

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-534662

(P2017-534662A)

(43) 公表日 平成29年11月24日 (2017. 11. 24)

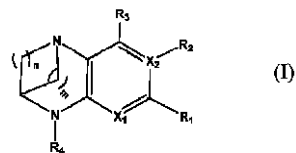
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/18 (2006.01)	C O 7 D 471/18 C S P	4 C O 6 5
C O 7 D 519/00 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	4 C O 7 2
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 659 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-526852 (P2017-526852)	(71) 出願人	513110104
(86) (22) 出願日	平成27年11月19日 (2015. 11. 19)		グラクソスミスクライン、インテレクチュ
(85) 翻訳文提出日	平成29年7月18日 (2017. 7. 18)		アル、プロパティ、(ナンバー2)、リ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/058978		ミテッド
(87) 国際公開番号	W02016/079710		GLAXOSMITHKLINE INT
(87) 国際公開日	平成28年5月26日 (2016. 5. 26)		ELLECTUAL PROPERTY
(31) 優先権主張番号	62/081, 916		(NO. 2) LIMITED
(32) 優先日	平成26年11月19日 (2014. 11. 19)		イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ード、グレート、ウエスト、ロード、98
			O
		(74) 代理人	100091982
			弁理士 永井 浩之
		(74) 代理人	100091487
			弁理士 中村 行孝
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 サーチュイン調節因子としての置換架橋尿素類似体

(57) 【要約】

本発明は、式 (I) の新規な置換架橋尿素類似体化合物またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。

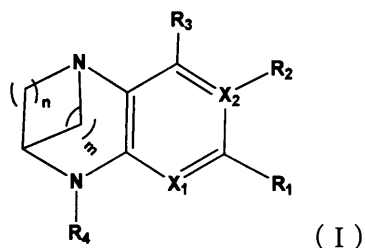


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (I) の化合物またはその薬学的塩：

【化 1】



10

(式中、

X_1 または X_2 は、独立に、 $-N$ または $-C$ から選択され、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-N$ -置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、

20

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

R^4 は水素または $-C(O)NR_bR_c$ であり、

ここで、

X_2 が $-N$ である場合、 R_2 は存在しない、または

X_2 が $-C$ である場合、 R_2 は上記に定義される通りであり、

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_xOH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_dR_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

30

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ - $C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ -ヘテロアリールから選択され、

ここで、 R_g は、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

40

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、カルボシクリル、 $-(CH_2)_x$ -カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリルアリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x-OH$ 、または $-C(O)-OH$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

m は 1 ～ 3 の整数であり、

50

n は 1 ～ 3 から選択される整数であり、
x は 0 または 1 ～ 6 の整数である）。

【請求項 2】

m が 1 であり、

n が 2 または 3 であり、かつ

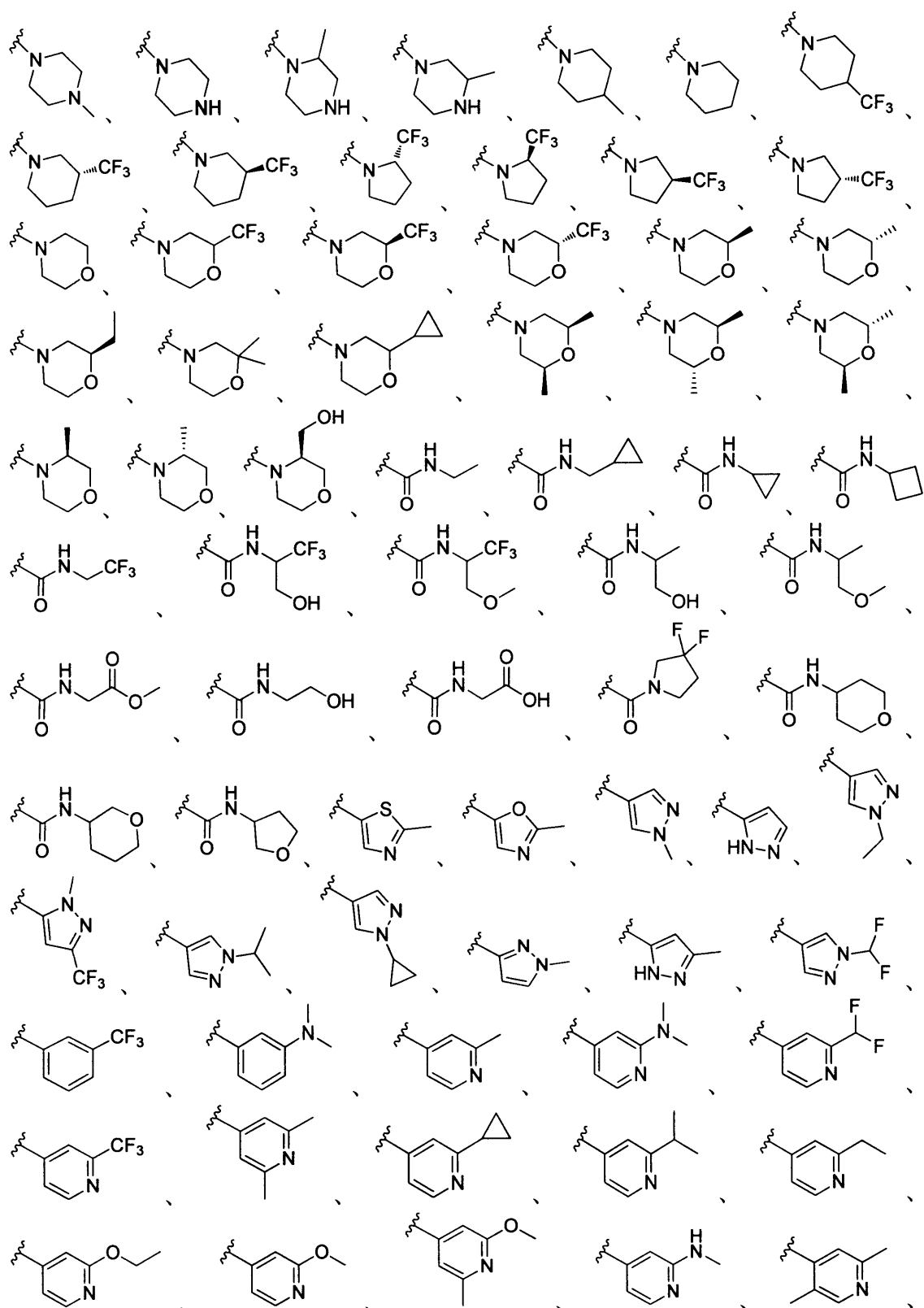
R^4 が $-C(O)NR_bR_c$ (式中、 R_b および R_c は請求項 1 において定義された通りである) である、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 3】

R^1 が下記から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物：

【化 2】

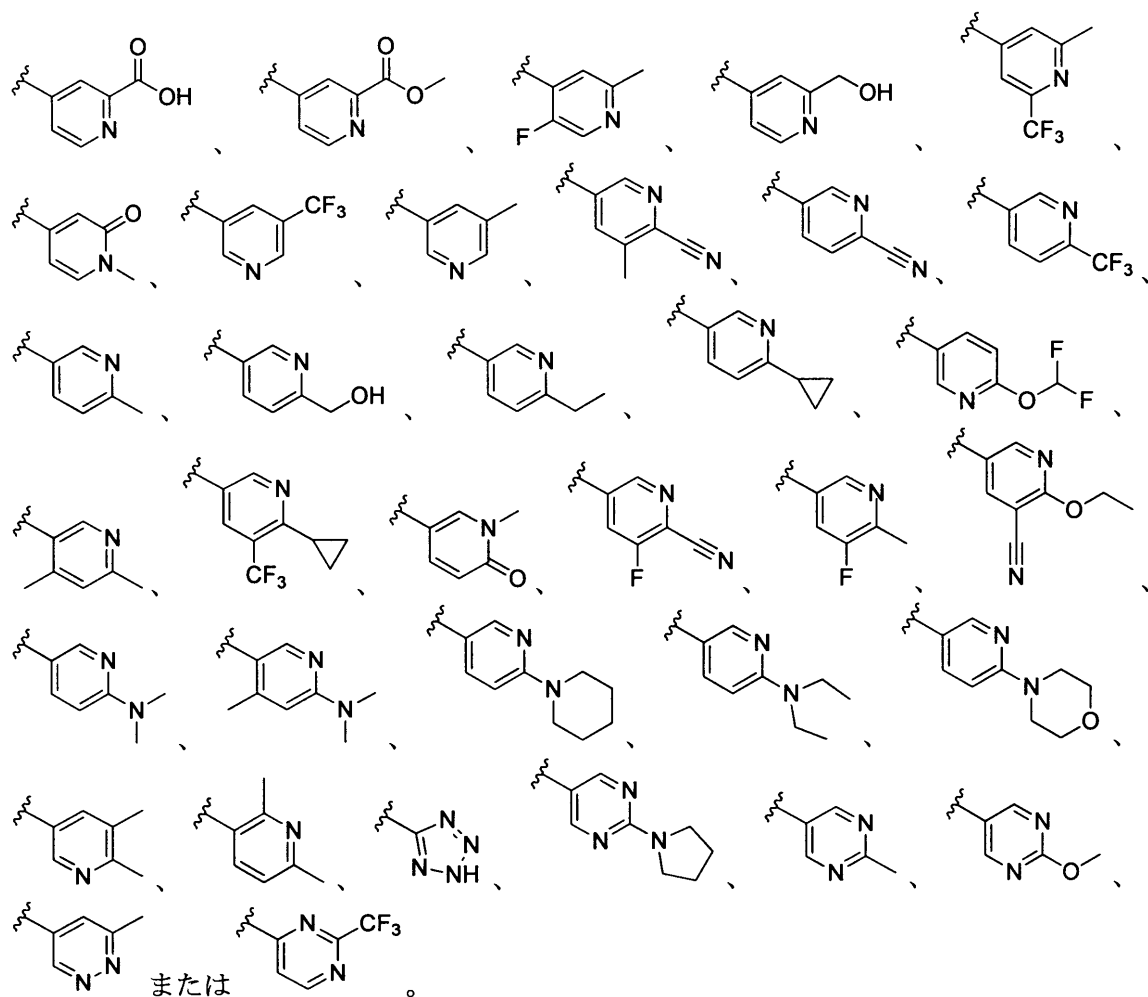


10

20

30

40



10

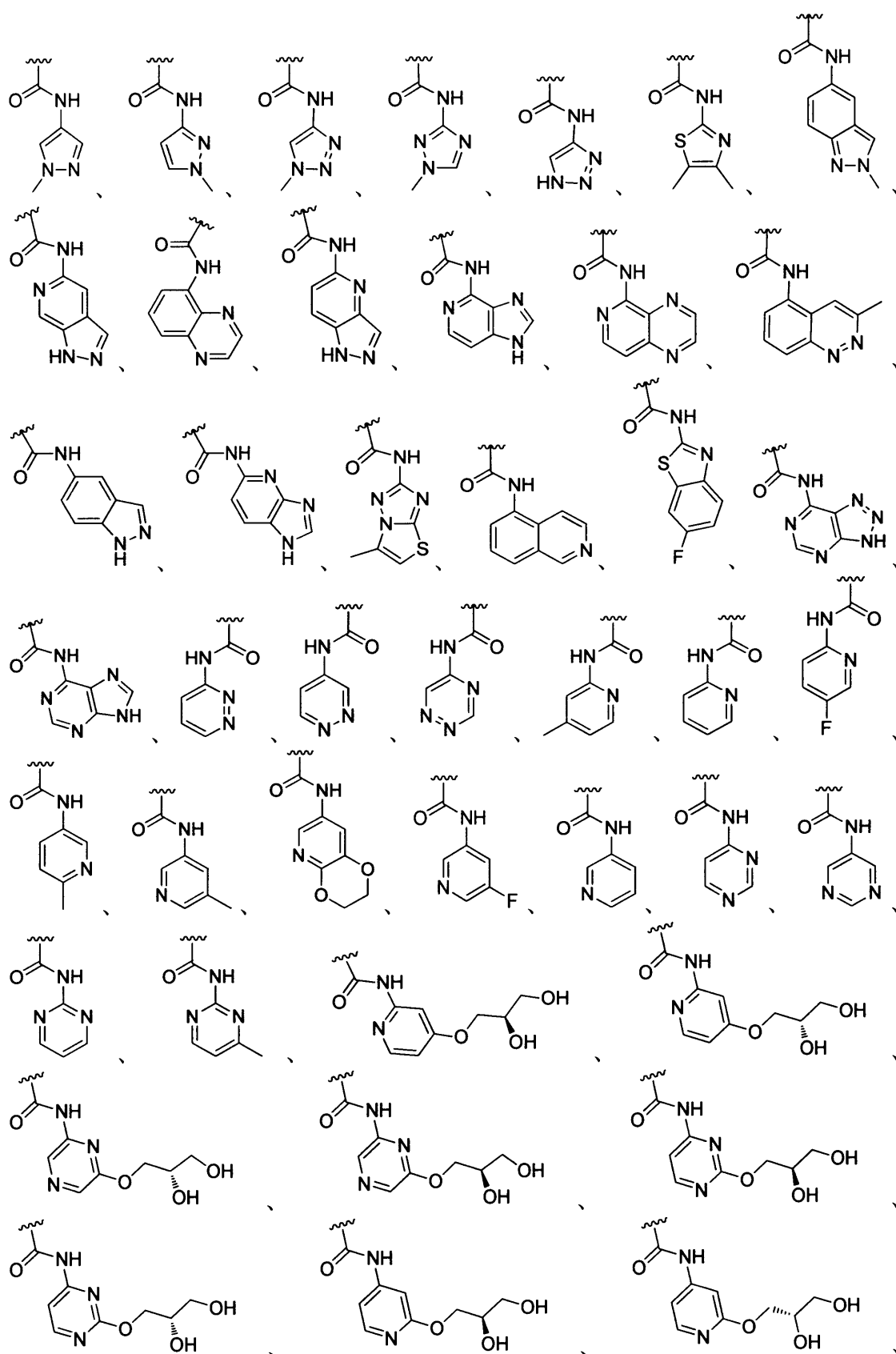
20

30

【請求項 4】

R⁴ が下記から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物：

【化 3】

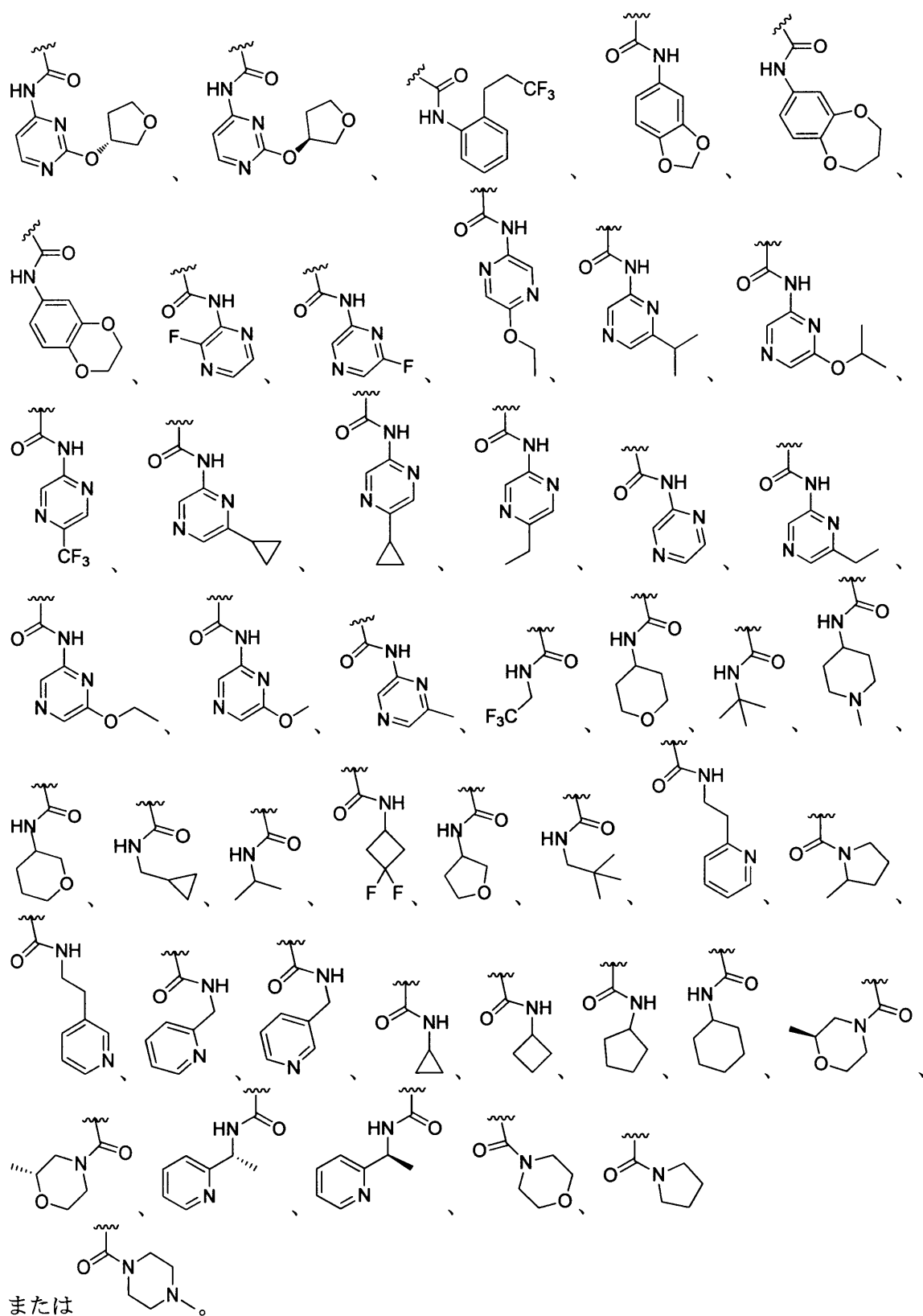


10

20

30

40



10

20

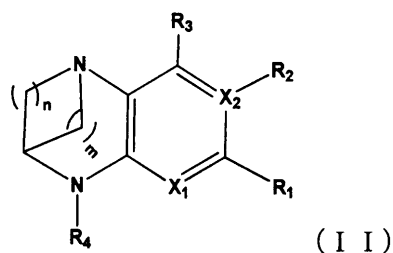
30

40

【請求項 5】

下記式 (I I) の化合物またはその薬学的塩：

【化 4】



(式 中、

10

X_1 または X_2 は、独立に、 $-N$ または $-C$ から選択され、
ここで、

X_2 が $-N$ である場合、 R_2 は存在しない、または

X_2 が $-C$ である場合、 R_2 は上記に定義される通りであり、

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-N$ -置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

20

R^4 は水素または $-C(O)NR_bR_c$ であり、

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_xOH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_dR_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

30

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_xC_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され、
ここで、

R_g は、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、カルボシクリル、 $-(CH_2)_x$ -カルボシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリルアリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x-OH$ 、または $-C(O)-OH$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

40

m は 1 ~ 3 の整数であり、

n は 1 ~ 3 から選択される整数であり、

x は 0 または 1 ~ 6 の整数である)。

【請求項 6】

50

下記式 (I I I) の化合物またはその薬学的塩：
【化 5】



20

30

40

50

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、

m は 1 ～ 3 の整数であり、

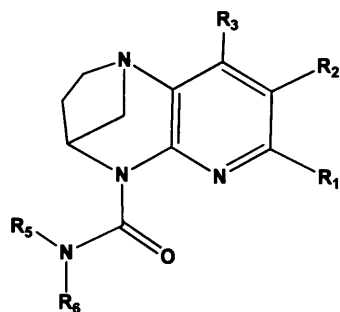
n は 2 ～ 3 から選択される整数であり、

x は 0 または 1 ～ 6 の整数である)。

【請求項 7】

下記式 (I V) の化合物またはその薬学的塩：

【化 6】



(I V)

10

(式中、

R^1 は $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、

20

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、

R^3 は、水素、ハロゲン、-ヒドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され、

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_dR_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

30

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリールから選択され、

40

ここで、上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_hR_i$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x$ $-OH$ 、または $-C(O)OR_j$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

50

ここで、各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、

m は 1 ～ 3 の整数であり、

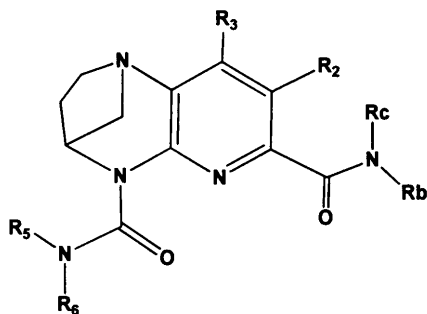
n は 2 ～ 3 から選択される整数であり、

x は 0 または 1 ～ 6 の整数である)。

【請求項 8】

下記式 (V) の化合物またはその薬学的塩：

【化 7】



(V)

(式中、 R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_b R_c$ であり、

R^3 は、水素、ハロゲン、-ヒドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され、

ここで、上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_d R_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O$ - $-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリールから選択され、

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_h R_i$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O$ - $-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x-OH$ 、または $-C(O)OR_j$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

ここで、各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され、

mは1～3の整数であり、
nは2～3から選択される整数であり、
xは0または1～6の整数である）。

【請求項9】

表Iに示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項10】

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項11】

追加の活性剤をさらに含んでなる、請求項10に記載の医薬組成物。

10

【請求項12】

インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、代謝機能不全、糖尿病もしくはその合併症を治療する方法、またはインスリン感受性を高める方法であって、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物または請求項10もしくは11に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。

【請求項13】

SIRT1発現または活性の低下に起因する疾患または障害を治療する方法であって、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または請求項10もしくは11に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。

20

【請求項14】

SIRT1発現または活性の低下に起因する疾患または障害が、それだけに限らないが、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患から選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患に関連する疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、COPD、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

乾癬を治療する方法であって、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物または請求項10もしくは11に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる、方法。

30

【請求項17】

インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症を患っているまたは罹患しやすい対象を治療するための、または対象におけるインスリン感受性を増加させるための療法における使用のための、請求項1～9に記載の化合物。

【請求項18】

インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症の治療において、または対象におけるインスリン感受性を増加させるために使用するための医薬品の製造における、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

概して、本発明は、式(I)～(V)の置換架橋尿素類似体化合物、その対応する類似体(アナログ)もしくは誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含

50

む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

サイレント・インフォメーション・レギュレーター (SIR) 遺伝子ファミリーは、古細菌から真核生物に及ぶ生物のゲノムに存在する高度に保存された遺伝子群を表す。コードされている SIR タンパク質は、遺伝子サイレンシングの調節から DNA 修復まで多様な過程に関与している。このファミリーのよく特徴付けられた遺伝子は、酵母接合型、テロメア位置効果および細胞老化を特定する情報を含有する HM 遺伝子座のサイレンシングに関与している出芽酵母 (*S. cerevisiae*) SIR2 である。酵母 Sir2 タンパク質は、ヒストン脱アセチル化酵素のファミリーに属する。SIR 遺伝子ファミリーのメンバーによってコードされているタンパク質は、250 アミノ酸コアドメインにおいて高い配列保存性を示す。ネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium*) の Sir2 ホモログである CobB は、NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) 依存性 ADP-リボシルトランスフェラーゼとして機能する。

10

【0003】

Sir2 タンパク質は、補助基質として NAD を使用するクラス III 脱アセチル化酵素である。その多くが遺伝子サイレンシングに関与している他の脱アセチル化酵素とは異なり、Sir2 はトリコスタチン A (TSA) などのクラス I および II ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤に感受性ではない。

20

【0004】

Sir2 によるアセチル-リジンの脱アセチル化は、NAD 加水分解と密接に連動し、ニコチンアミドおよび新規なアセチル-ADP-リボース化合物を産生する。Sir2 の NAD 依存性脱アセチル化酵素活性はその機能に必須であり、酵母においてその生物学的役割を細胞代謝と関連付けることができる。哺乳類 Sir2 ホモログは、NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素活性を有する。

【0005】

生化学的研究により、Sir2 がヒストン H3 および H4 のアミノ末端尾部を容易に脱アセチル化し、2' / 3' -O-アセチル-ADP-リボース (OAA DPR) およびニコチンアミドの形成をもたらすことが示されている。SIR2 のさらなるコピーを有する株は、rDNA サイレncing の増加および 30 % 長い寿命を示す。線虫 (*C. elegans*) SIR2 ホモログ、sir-2.1 およびキイロショウジョウバエ (*D. melanogaster*) dSir2 遺伝子のさらなるコピーがこれらの生物で寿命を延ばすことも示されている。これは、老化のための SIR2 依存性調節経路が進化の早期に生じ、よく保存されていることを意味する。現在では、Sir2 遺伝子は逆境を生き残る機会を増やすために生物の健康およびストレス抵抗性を高めるために進化してきたと考えられている。

30

【0006】

ヒトでは、Sir2 の保存された触媒ドメインを共有する 7 つの Sir2 様遺伝子 (SIRT1 ~ SIRT7) が存在する。SIRT1 は、Sir2 との配列類似性が最も高い核タンパク質である。SIRT1 は、脱アセチル化によって、腫瘍抑制因子 p53、細胞シグナル伝達因子 NF- κ B および FOXO 転写因子を含む複数の細胞標的を調節する。

40

【0007】

SIRT3 は、原核生物および真核生物で保存されている SIRT1 のホモログである。SIRT3 タンパク質は、N 末端に位置する特有のドメインによってミトコンドリアクリステを標的とする。SIRT3 は、NAD⁺ 依存性タンパク質脱アセチル化酵素活性を有し、特に代謝的に活発な組織において普遍的に発現している。ミトコンドリアに移動すると、SIRT3 は、ミトコンドリアマトリックスプロセシングペプチダーゼ (MPP) によってより小さな活性形態に切断されると考えられている。

【0008】

50

カロリー制限が健康を改善し、哺乳動物の寿命を延ばすことが70年以上にわたって知られている。酵母の寿命も、後生動物のように、低グルコースなどのカロリー制限に似た介入によって延長される。カロリー制限した場合にSIR2遺伝子を欠く酵母とハエの両方が長く生存しないという発見は、SIR2遺伝子が制限カロリー食の有益な健康効果を媒介するという証拠を提供する。さらに、酵母グルコース反応性cAMP（アデノシン3', 5'-リン酸）依存性（PKA）経路の活性を低下させる突然変異は、野生型細胞において寿命を延ばすが、突然変異sir2株では延ばさず、SIR2がカロリー制限経路の重要な下流成分であると見られることを示している。

【0009】

治療上の可能性に加えて、SIRT1活性および低分子サーチュイン調節因子による活性化の構造的および生物物理学的研究は、サーチュインの生物学的機能の理解を促進し、サーチュイン活性化の作用機序の理解をさらに促進し、新規なサーチュイン調節因子を同定するアッセイの開発を助けるのに有用であるだろう。

【0010】

本発明は、当技術分野で遭遇するこれらのおよび他の課題を克服することに関する。

【発明の概要】

【0011】

概して、本発明は、式(I)～(V)の置換架橋尿素類似体化合物、その対応する類似体もしくは誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。

【0012】

特に、本発明は、式(I)～(V)の新規な化合物、対応する類似体（すなわち、R²位での水素置換を有する）およびそれぞれ式(I)～(V)の化合物を含んでなる対応する医薬組成物に関する。

【0013】

本発明はまた、式(I)～(V)の化合物および対応する類似体（すなわち、R²位での水素置換を有する）をそれぞれ調製する方法にも関する。

【0014】

本発明はまた、それだけに限らないが、例えば、さらに、それだけに限らないが、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、COPD、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択され得るまたはこれらを含み得る、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害の治療および／または予防において本明細書で定義されるサーチュイン調節因子化合物を使用するための方法または使用にも関する。

【発明の具体的説明】

【0015】

概して、本発明は、式(I)～(V)の置換架橋尿素類似体化合物、その対応する類似体もしくは誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。

【0016】

化合物

10

20

30

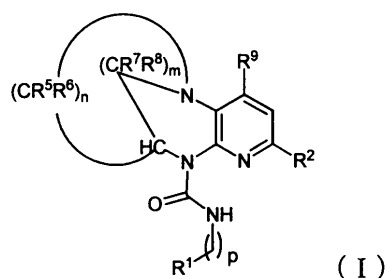
40

50

特に、本発明は、式 (I) ~ (V) の新規な化合物、対応する類似体 (すなわち、 R^2 位での水素置換を有する) およびそれぞれ式 (I) ~ (V) の化合物を含んでなる対応する医薬組成物に関する。

国際特許出願第 09/061879 号パンフレット、国際出願日：2014 年 5 月 13 日には、式 (I)：

【化 1】



10

の新規なサーチュイン調節置換架橋尿素および関連する類似体化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、他の治療薬との組合せ、調製方法、ならびに細胞の寿命を延ばす、および例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または紅潮ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防するための方法または使用が開示されている。

20

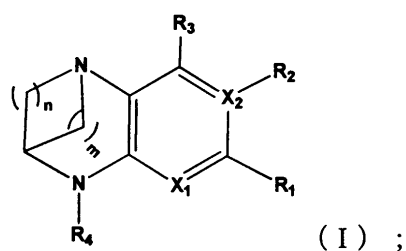
【0017】

一側面では、本発明は、以下に詳細に説明されるように、構造式 (I) ~ (V) の新規なサーチュイン調節化合物、それぞれ対応する類似体 (すなわち、 R^2 位での水素置換を有する) を提供する。

【0018】

一側面では、本発明は、式 (I) の化合物：

【化 2】



30

(式中、

X_1 または X_2 は、独立に、-N または -C から選択され；

R^1 は、水素、ハロゲン、-CN、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-N-置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(O) R_a または -C(O)-N R_bR_c であり；

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または -C(O)-N R_bR_c であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、-ヒドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^4 は水素または -C(O)N R_bR_c であり；

ここで、

X_2 が -N である場合、 R_2 は存在しない；または

X_2 が -C である場合、 R_2 は上記に定義される通りであり；

50

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、

$-C \equiv N$ 、 $-NR_d R_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O-$ 一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、

$-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され；

R_g は、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O-$ 一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、カルボシクリル、 $-(CH_2)_x$ カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリルアリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、または $-C(O)-OH$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

m は 1 ～ 3 の整数であり；

n は 1 ～ 3 から選択される整数であり；

x は 0 または 1 ～ 6 の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【0019】

別の側面では、本発明は、上（すなわち、構造式 (I) ～ (V) の化合物、それぞれ対応する類似体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）および本出願の全体を通して定義される本発明の化合物に関し、

$n = 1$ の場合、 $m \neq 1$ であり、

$n = 3$ の場合、 $m \neq 3$ である。

【0020】

別の側面では、本発明は、 R^2 が $C(O)-NR_b R_c$ （式中、 R_b および R_c は上および本出願の全体を通して定義される通りである）である本発明の化合物に関する。

【0021】

別の側面では、本発明は、

m が 1 であり；

n が 2 または 3 であり；

R^4 が水素である、

式 (I) の化合物に関する。

【0022】

別の側面では、本発明は、

m が 1 であり；

n が 2 または 3 であり；

R^4 が $-C(O)NR_b R_c$ （式中、各 R_b および R_c は上記に定義される通りである）である、

式 (I) の化合物に関する。

【0023】

別の側面では、本発明は、

m が1であり；

n が2であり；

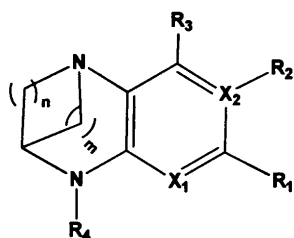
R^1 が $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_bR_c$ であり、 R^4 が $-C(O)NR_bR_c$ （式中、各 R_b および R_c は上記に定義される通りである）である、式（I）の化合物に関する。

【0024】

一側面では、本発明は、式（II）の化合物：

【化3】

10



(II)；

（式中、

X_1 または X_2 は、独立に、 $-N$ または $-C$ から選択され；

20

X_2 が $-N$ である場合、 R_2 は存在しない；または

X_2 が $-C$ である場合、 R_2 は上記に定義される通りであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-N$ -置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_bR_c$ であり；

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_bR_c$ であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-H$ ドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

R^4 は水素または $-C(O)NR_bR_c$ であり；

30

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_xOH$ 、

$-C \equiv N$ 、 $-NR_dR_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、

$-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_xC_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され；

40

R_g は、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e または R_f は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-C \equiv N$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、カルボシクリル、 $-(CH_2)_x$ -

50

カルボシクリル、－ヘテロシクリル、－O－ヘテロシクリルアリール、－ヘテロアリール、
 $-(CH_2)_x$ －ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_xCH(OH)CH_2(OH)$ 、
 $-(CH_2)_x-OH$ 、または $-C(O)-OH$ から選択される1個以上の置換基でさら
 に置換されていてもよく；

mは1～3の整数であり；

nは1～3から選択される整数であり；

xは0または1～6の整数である）

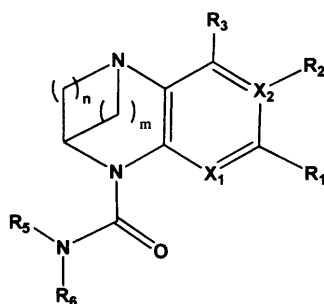
またはその薬学的塩に関する。

【0025】

本発明は、式（III）の化合物：

10

【化4】



（III）；

20

（式中、

X_1 または X_2 は、独立に、 $-N$ または $-C$ から選択され；

X_2 が $-N$ である場合、 R_2 は存在しない；または

X_2 が $-C$ である場合、 R_2 は上記に定義される通りであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、 $-N$ －置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_bR_c$ であり；

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_bR_c$ であり；

30

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-H$ 、 $-OH$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ －ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、

$-C \equiv N$ 、 $-NR_dR_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ －一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 $-N$ －ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

40

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ －ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘ

50

テロアリアルから選択され；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_h R_i$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、アリアル、 $-$ ヘテロアリアル、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリアル、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、または

$-C(O)OR_j$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

m は 1 ～ 3 の整数であり；

n は 2 ～ 3 から選択される整数であり；

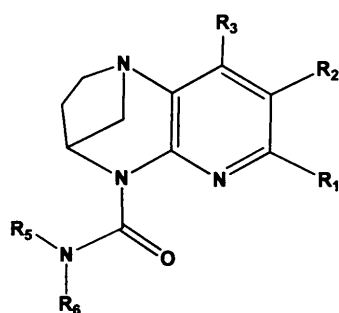
x は 0 または 1 ～ 6 の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【0026】

本発明は、式 (IV) の化合物：

【化 5】



(IV) ；

(式中、

R^1 は $-C(O)R_a$ または $-C(O)-NR_b R_c$ であり；

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_b R_c$ であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-H$ ドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N-$ ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアル、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリアル、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリアルから選択され；

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、

$-C \equiv N$ 、 $-NR_d R_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O-$ 一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、 $-$ ヘテロアリアル、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリアル、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル

、 $-C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_h R_i$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O-$ ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x-OH$ 、または $-C(O)OR_j$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

m は1～3の整数であり；

n は2～3から選択される整数であり；

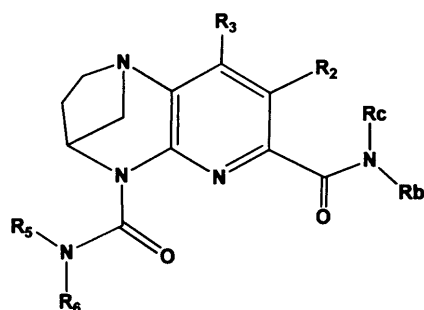
x は0または1～6の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【0027】

本発明は、式(V)の化合物：

【化6】



(V) ；

(式中、

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_b R_c$ であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、 $-H$ ドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、

$-C \equiv N$ 、 $-NR_d R_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O-$ 一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ -シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ -ヘテロアリール、 $-O-(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素

、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_h R_i$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ $-$ ヘテロアリール、 $-O$ - $(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x -OH$ 、または $-C(O)OR_j$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

m は 1 ～ 3 の整数であり；

n は 2 ～ 3 から選択される整数であり；

x は 0 または 1 ～ 6 の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【0028】

別の側面では、本発明は、上記（すなわち、構造式 (I) ～ (V) の化合物、それぞれ対応する類似体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）および本出願の全体を通して定義される本発明の化合物に関し、

$n = 1$ の場合、 $m \neq 1$ であり、

$n = 3$ の場合、 $m \neq 3$ である。

【0029】

別の側面では、本発明は、 R^2 が $C(O)-NR_b R_c$ （式中、 R_b および R_c は上および本出願の全体を通して定義される通りである）である本発明の化合物に関する。

【0030】

別の側面では、本発明は、

m が 1 であり；

n が 2 または 3 であり；

R^4 が水素である、

式 (I) の化合物に関する。

【0031】

別の側面では、本発明は、

m が 1 であり；

n が 2 または 3 であり；

R^4 が $-C(O)NR_b R_c$ （式中、各 R_b および R_c は上記に定義される通りである）である、

式 (I) の化合物に関する。

【0032】

別の側面では、本発明は、 R^1 が

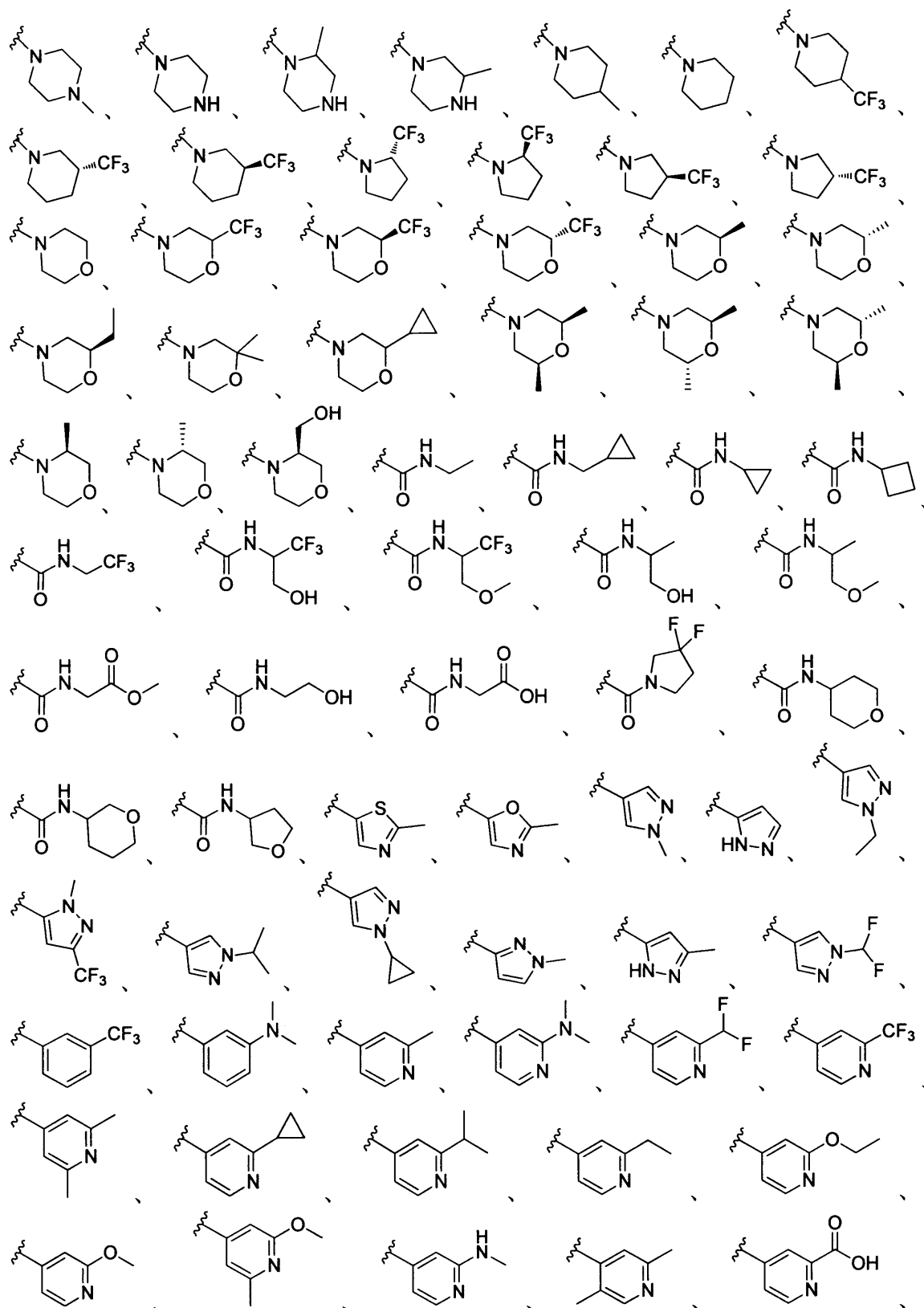
10

20

30

40

【化 7】

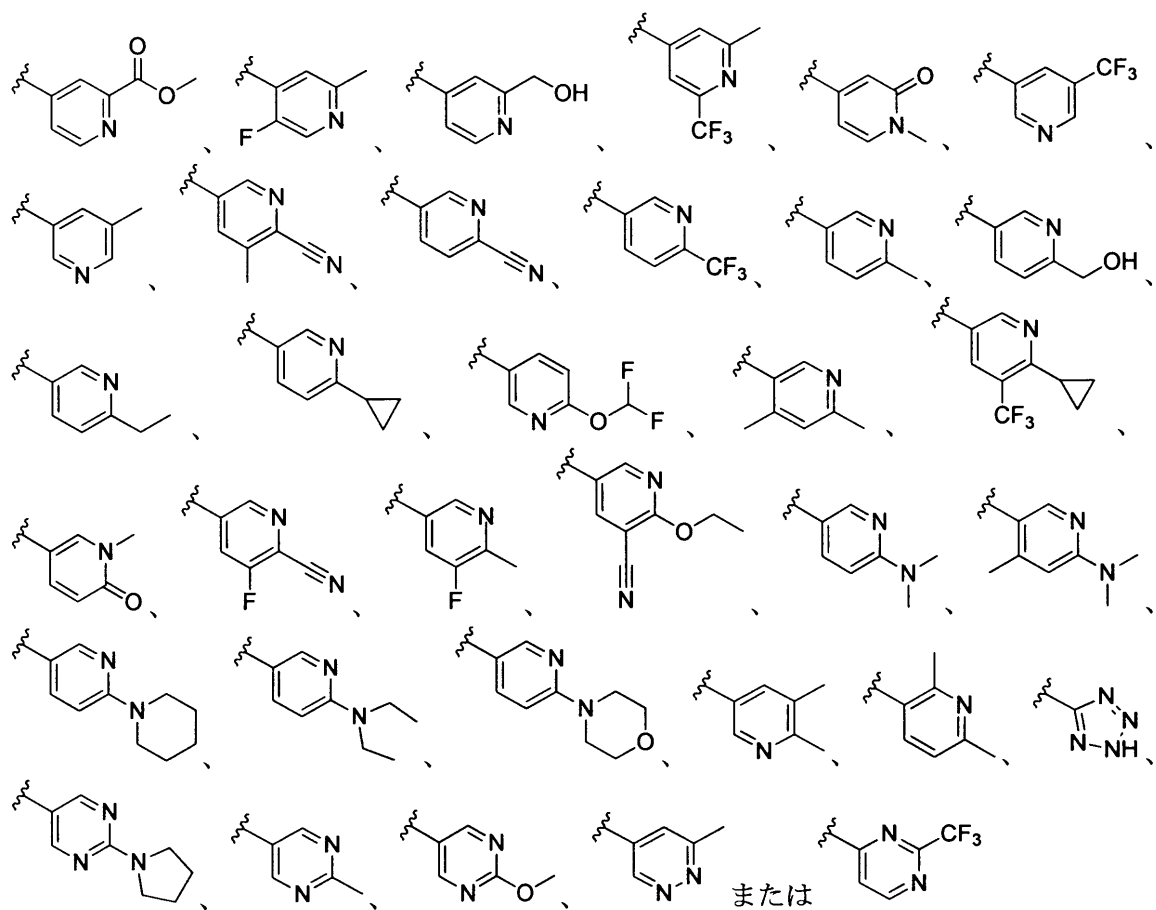


10

20

30

40

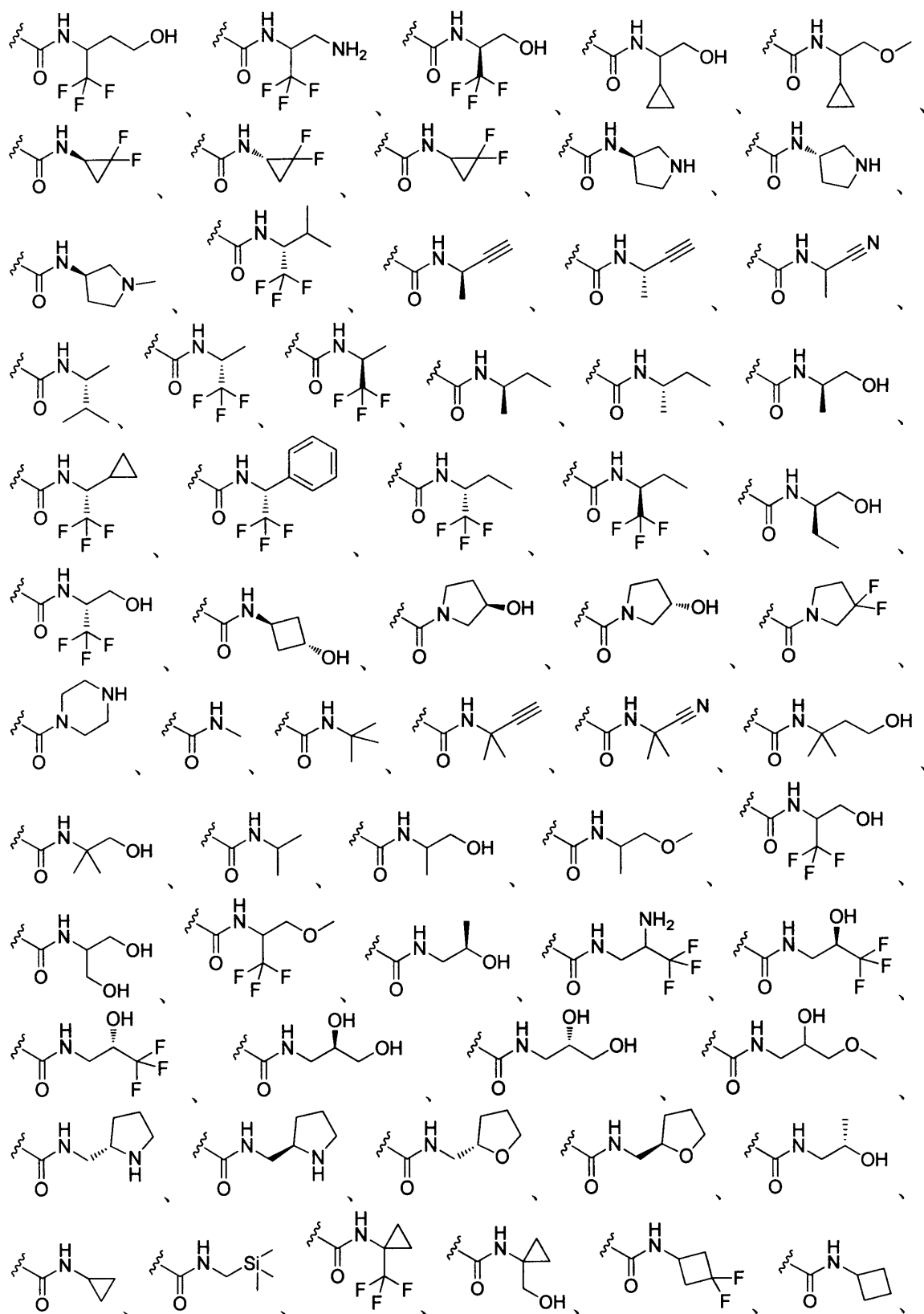


から選択される、それぞれ式 (I) ~ (V) の化合物に関する。

【 0 0 3 3 】

別の側面では、本発明は、 R^1 が

【化 8】

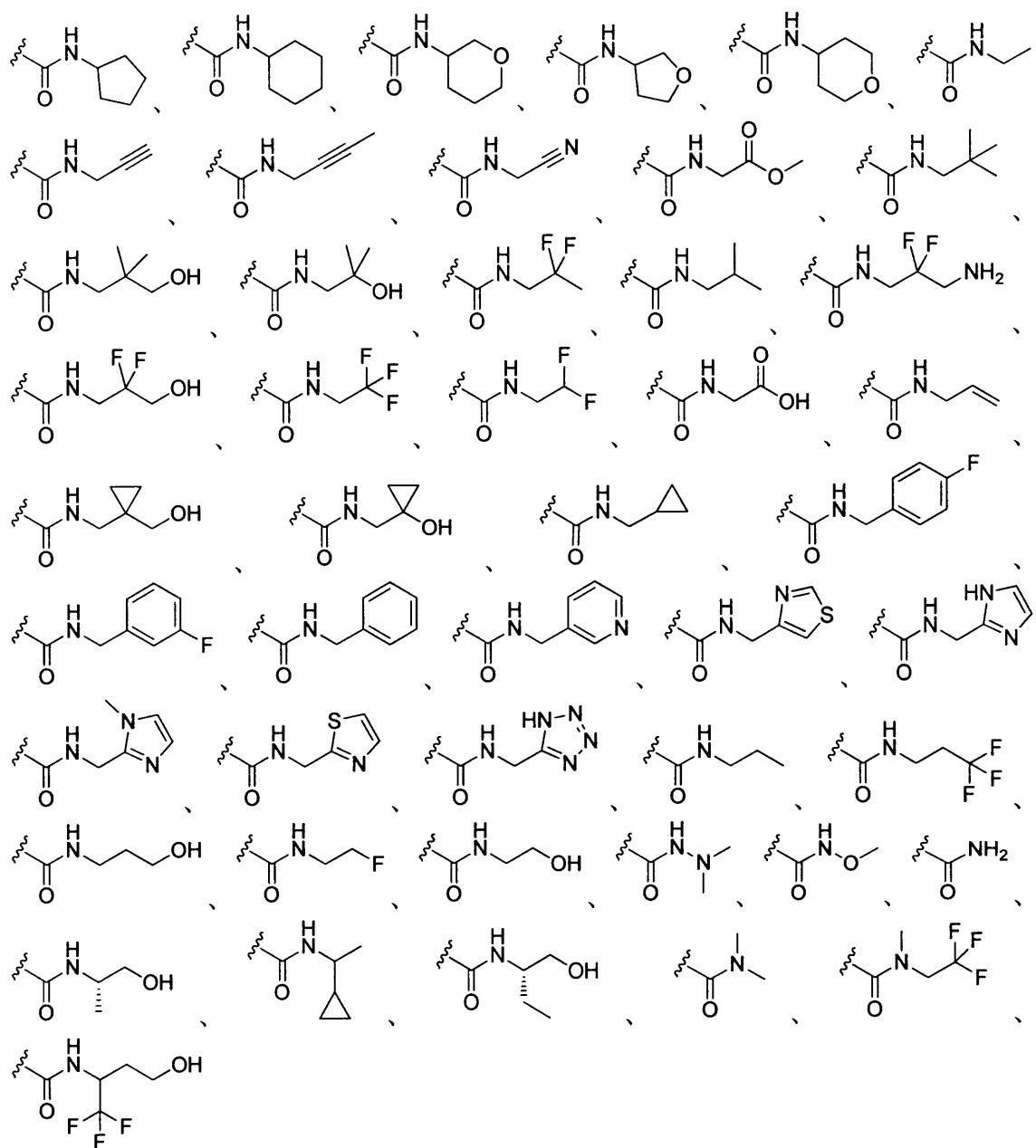


10

20

30

40



10

20

30

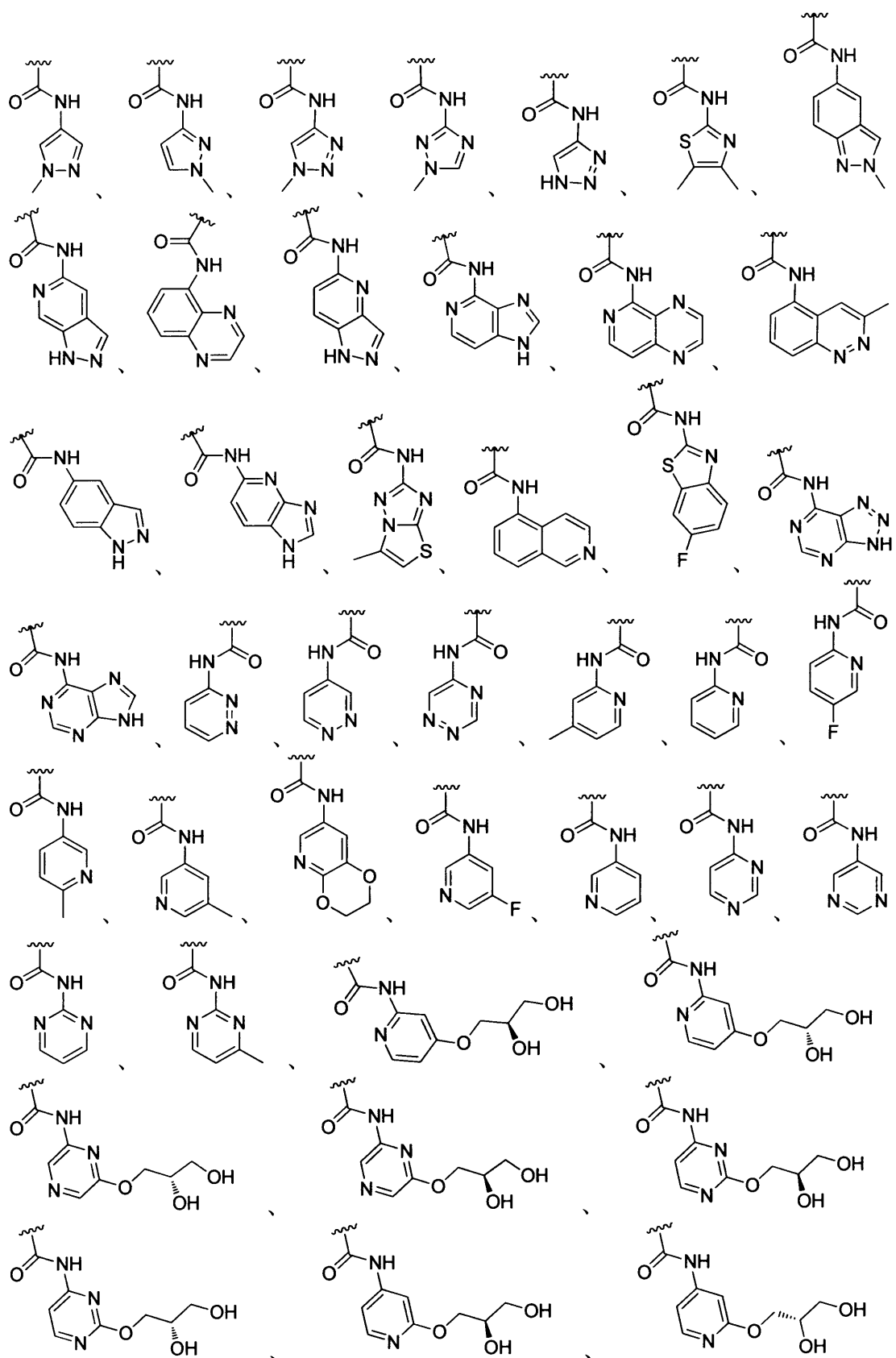
から選択される、それぞれ式 (I) ~ (V) の化合物に関する。

【0034】

別の側面では、本発明は、

R⁴ が

【化 9】

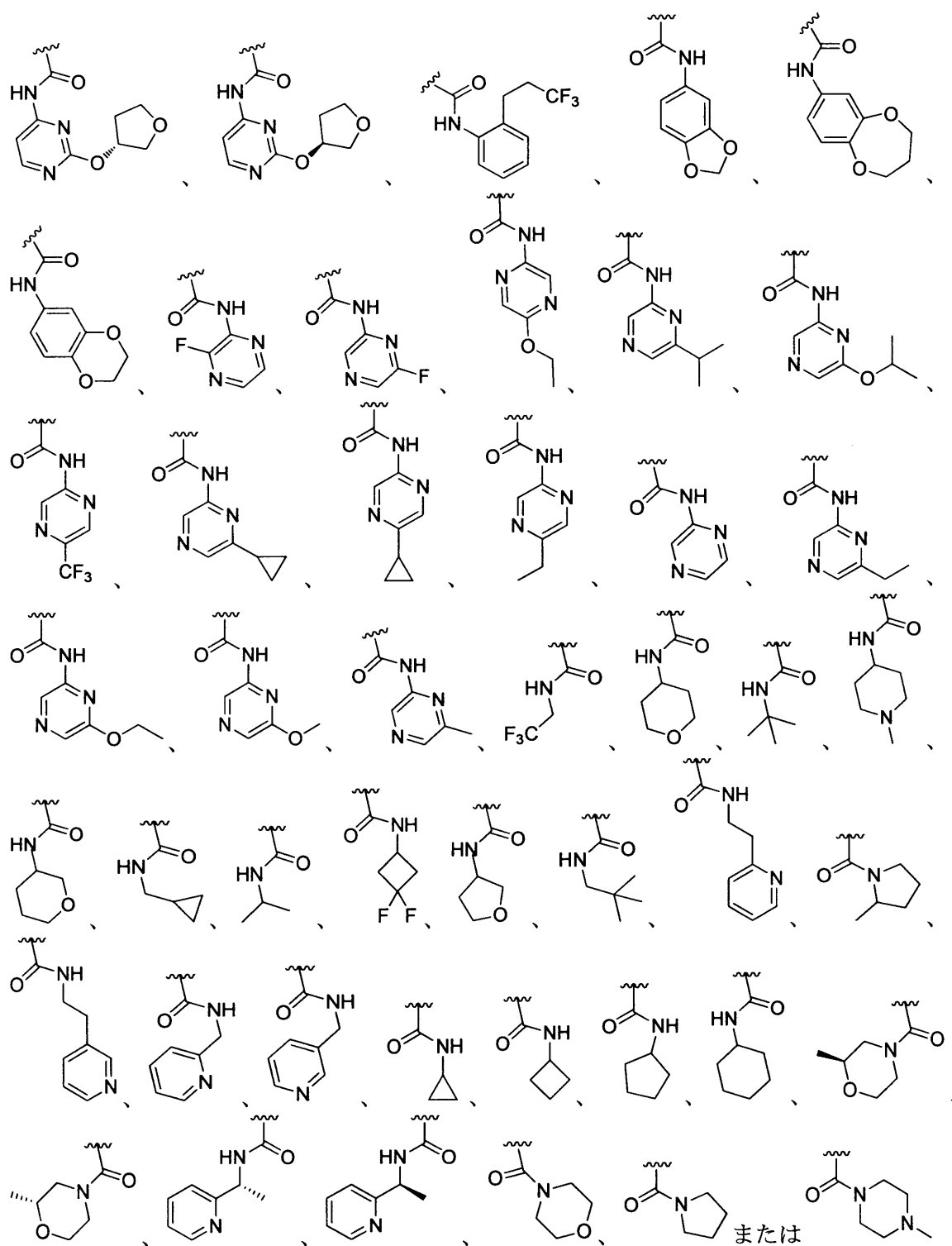


10

20

30

40



10

20

30

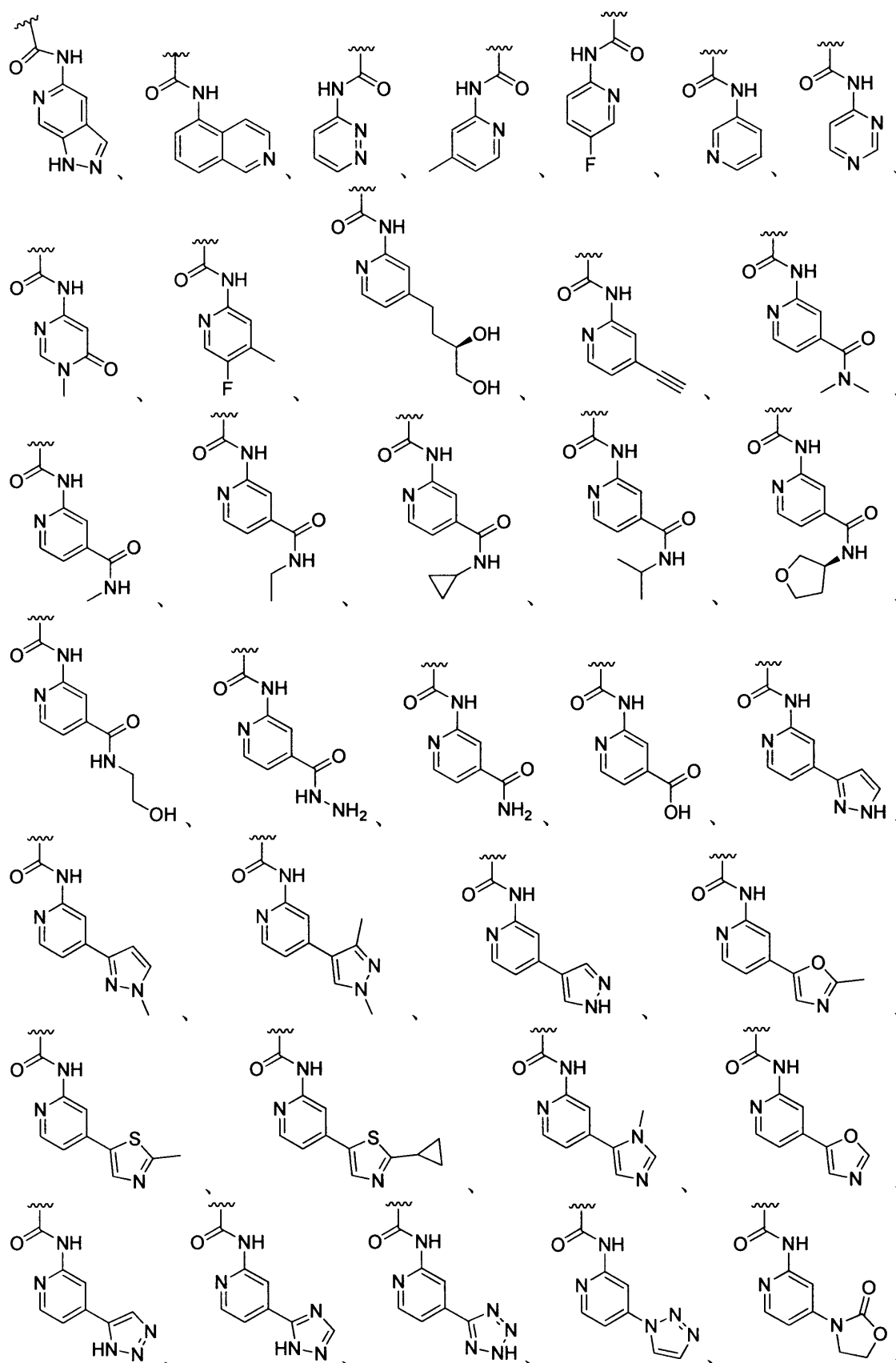
40

から選択される、それぞれ式 (I) ~ (V) の化合物に関する。

【0035】

別の側面では、本発明は、R⁴が

【化 10】



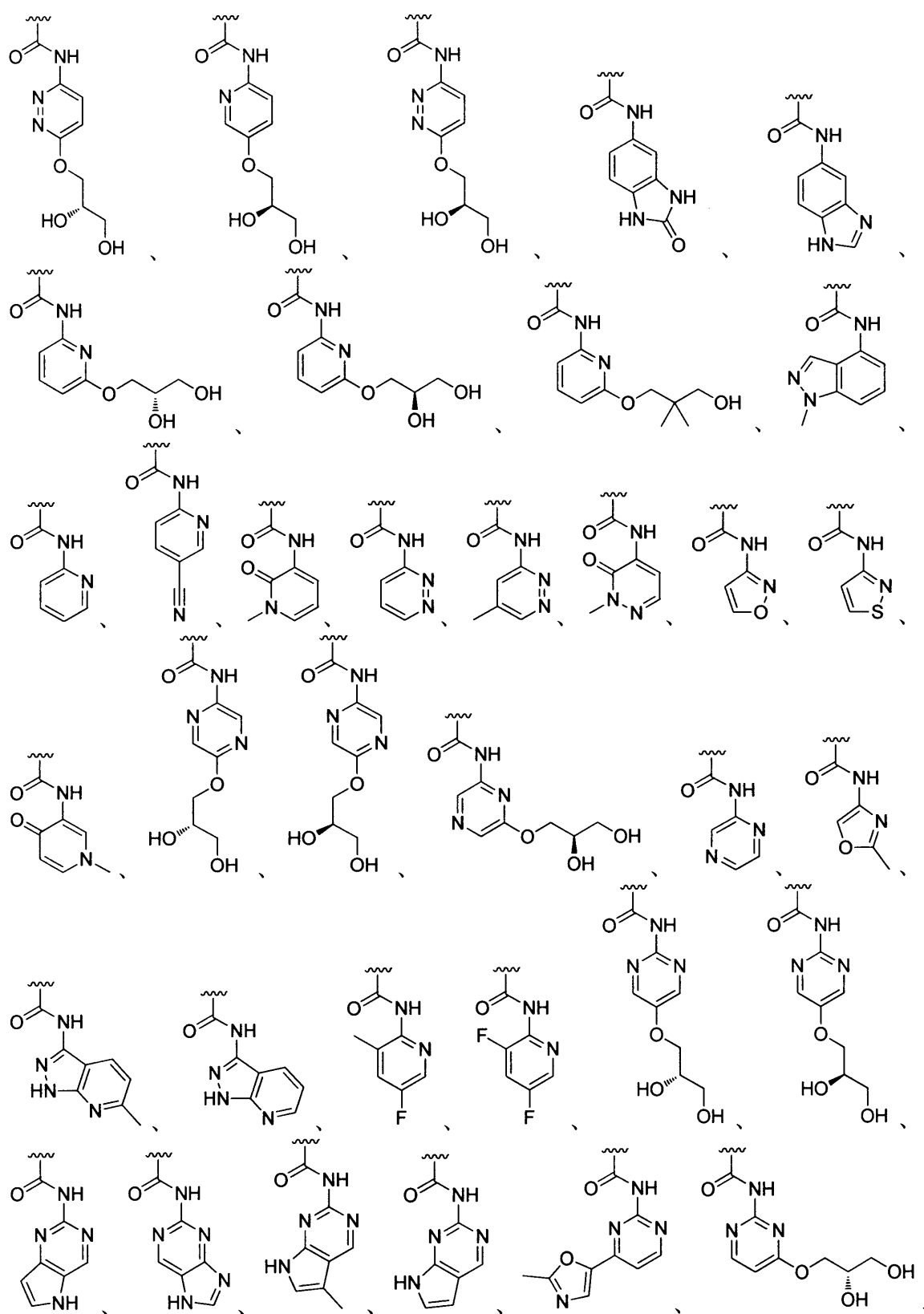
10

20

30

40



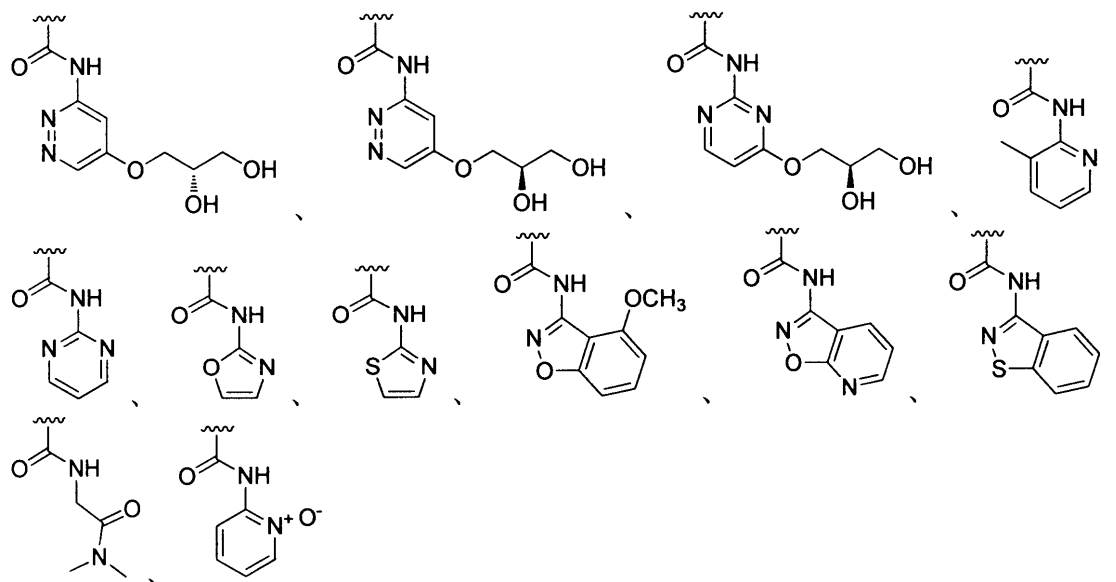


10

20

30

40



10

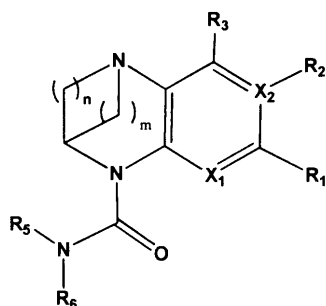
から選択される、それぞれ式 (I) ~ (V) の化合物に関する。

【0036】

20

別の側面では、本発明は、式 (III) の化合物：

【化11】



(III) ;

30

(式中、

X_1 または X_2 は、独立に、-N または -C から選択され；

X_2 が -N である場合、 R_2 は存在しない；または

X_2 が -C である場合、 R_2 は上記に定義される通りであり；

R^1 は、水素、ハロゲン、-CN、カルボシクリル、ヘテロシクリル、-N-置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、-C(O) R_a または -C(O)-N R_bR_c であり；

40

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または -C(O)-N R_bR_c であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、-ヒドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、- $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、-(CH_2) $_x$ $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、-N-ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または -(CH_2) $_x$ ヘテロアリール、-(CHR_g) $_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、-OH、-

50

$(\text{CH}_2)_x \text{OH}$ 、

— $\text{C}\equiv\text{N}$ 、— NR_dR_e 、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、— O —一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、— $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、— $(\text{CH}_2)_x$ —シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、—ヘテロアリール、— $(\text{CH}_2)_x$ —ヘテロアリール、— O — $(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$ 、または— $\text{C}(\text{O})\text{OR}_f$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、— $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ —シクロアルキル、— $(\text{CH}_2)_x\text{C}_1\sim\text{C}_6$ —シクロアルキル、ヘテロシクリル、— N —ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または— $(\text{CH}_2)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、— OH 、— $(\text{CH}_2)_x\text{OH}$ 、— $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 NR_hR_i 、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、— $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、— $(\text{CH}_2)_x$ —シクロアルキル、ヘテロシクリル、—ヘテロシクリル、— O —ヘテロシクリル、アリール、—ヘテロアリール、— $(\text{CH}_2)_x$ —ヘテロアリール、— O — $(\text{CH}_2)_x\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2(\text{OH})$ 、— $(\text{CH}_2)_x\text{—OH}$ 、または— $\text{C}(\text{O})\text{OR}_j$ から選択される1個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルから選択され；

m は1～3の整数であり；

n は2～3から選択される整数であり；

x は0または1～6の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

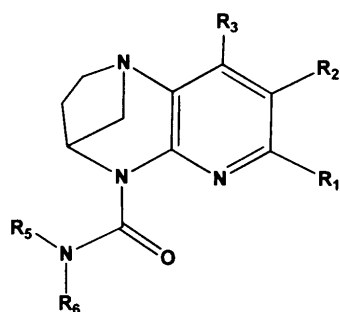
【0037】

別の側面では、本発明は、 n が2または3であり、 m が1である、本発明の化合物に関する。

【0038】

別の側面では、本発明は、式（IV）：

【化12】



（IV）；

（式中、

R^1 は水素、ハロゲン、— CN 、カルボシクリル、ヘテロシクリル、— N —置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、— $\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ または— $\text{C}(\text{O})\text{—NR}_b\text{R}_c$ であり；

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、または— $\text{C}(\text{O})\text{—NR}_b\text{R}_c$ であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、－ $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、－ $(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、－N－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－ $(CH_2)_x$ ヘテロアリール、－ $(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、－OH、－ $(CH_2)_x OH$ 、

－ $C \equiv N$ 、－ $NR_d R_e$ 、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、－O－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、－ $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、－ $(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－ $(CH_2)_x$ ヘテロアリール、－O－ $(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、または－ $C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、－ $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、－ $(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、－N－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－ $(CH_2)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、－OH、－ $(CH_2)_x OH$ 、－ $C \equiv N$ 、－ $NR_h R_i$ 、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、－ $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、－ $(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－O－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－ $(CH_2)_x$ ヘテロアリール、－O－ $(CH_2)_x CH(OH)CH_2(OH)$ 、－ $(CH_2)_x$ －OH、または－ $C(O)OR_j$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または－直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

m は 1～3 の整数であり；

n は 2～3 から選択される整数であり；

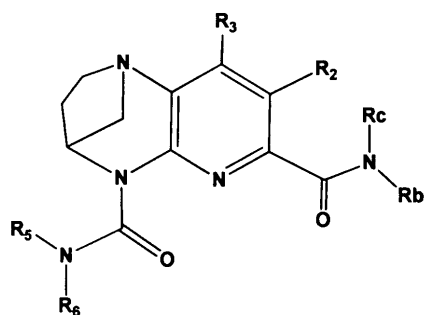
x は 0 または 1～6 の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【0039】

本発明は、式 (V) の化合物：

【化13】



(IV)；

(式中、

R^2 は、ハロゲン、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $-C(O)-NR_b R_c$ であり；

R^3 は、水素、ハロゲン、-ヒドロキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり；

各 R^5 および R^6 は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-(CHR_g)_x$ ヘテロアリールから選択され；

上記に定義される各 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_d R_e$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-O$ -一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-O$ -(CH_2) $_x$ $CH(OH)CH_2(OH)$ 、または $-C(O)OR_f$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-N$ -ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または $-(CH_2)_x$ ヘテロアリールから選択され；

ここで、

上記に定義される各 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 、 R_e 、 R_f または R_g は水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_x OH$ 、 $-C \equiv N$ 、 $-NR_h R_i$ 、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $-C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_x$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-$ ヘテロシクリル、 $-O$ -ヘテロシクリル、アリール、 $-$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_x$ ヘテロアリール、 $-O$ -(CH_2) $_x$ $CH(OH)CH_2(OH)$ 、 $-(CH_2)_x$ $-OH$ 、または $-C(O)OR_j$ から選択される 1 個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；

各 R_h 、 R_i および R_j は、独立に、水素、一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または一直鎖もしくは分岐 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから選択され；

m は 1～3 の整数であり；

n は 2～3 から選択される整数であり；

x は 0 または 1～6 の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【0040】

別の側面では、本発明は、本発明の対応する類似体または誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）である化合物に関する。

【0041】

用語および定義

第 1 節

本発明の一定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性形態で存在し得る。本発明は、本発明の範囲内に入るシス-およびトランス-異性体、(R)-および(S)-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、これらのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含む全てのこのような化合物を包含する。追加の不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在してもよい。全てのこのような異性体、ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれることが意図されている。

【0042】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される化合物およびその塩は、対応する水和物（例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物）または溶媒和物として存在することもできる。溶媒和物および水和物の調製に適した溶媒は、一般に、当業者によって選択され得る。

【0043】

化合物およびその塩は、非晶質または結晶（共結晶および多形を含む）形態で存在し得る。

【0044】

本発明のサーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性、特にサーチュインタンパク質の脱アセチル化酵素活性を有利に調節する。

【0045】

上記の特性とは別にまたはこれに加えて、本発明の一定のサーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質（例えば、SIRT1および／またはSIRT3タンパク質など）の脱アセチル化活性を調節するのに有効な化合物の濃度で、以下の活性：PI3-キナーゼの阻害、アルドレダクターゼの阻害、チロシンキナーゼの阻害、EGFRチロシンキナーゼのトランス活性化、冠動脈拡張または鎮痙活性の1つ以上を実質的には有さない。

【0046】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和した直鎖または分岐の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分岐アルキル基は、特に定義しない限り、1～約20個の炭素原子、好ましくは1～約10個の炭素原子を有する。直鎖および分岐アルキル基の例には、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、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが含まれる。C₁～C₄直鎖または分岐アルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【0047】

先の態様のいずれかにおいて、C₁～C₄アルコキシ置換基は、例えば、1個、2個または3個のメトキシ基およびエトキシ基などの1個以上のアルコキシ置換基を含み得る。代表的なC₁～C₄アルコキシ置換基は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびtert-ブトキシを含む。

【0048】

先の態様のいずれかにおいて、ヒドロキシ置換基は、1個以上のヒドロキシ置換基、例えば、2個または3個のヒドロキシ基を含み得る。

【0049】

「ハロゲン」はF、Cl、BrまたはIを指す。

【0050】

「ハロゲン置換」または「ハロ」置換は、1個以上の水素のF、Cl、BrまたはIによる置き換えを示す。

【0051】

一側面では、ハロアルキルという用語は、1個以上の水素原子がハロゲン原子によって置き換えられている任意のアルキル基と定義される。先の態様のいずれかにおいて、「ハロ置換」基は、1個のハロ置換基から最大ペルハロ置換までを含む。代表的なハロ置換C₁～C₄アルキルは、CFH₂、CClH₂、CBrH₂、CF₂H、CCl₂H、CBr₂H、CF₃、CCl₃、CBr₃、CH₂CH₂F、CH₂CH₂Cl、CH₂CH₂Br、CH₂CHF₂、CHFCH₃、CHClCH₃、CHBrCH₃、CF₂CHF₂、CF₂CHCl₂、CF₂CHBr₂、CH(CF₃)₂およびC(CF₃)₃を含む。ペルハロ置換C₁～C₄アルキルは、例えば、CF₃、CCl₃、CBr₃、CF₂CF₃、CCl₂CF₃およびCBr₂CF₃を含む。

【0052】

「アルケニル」（「アルケン」）および「アルキニル」（「アルキン」）という用語は、長さおよび可能な置換が上記のアルキル基に類似しているが、それぞれ少なくとも1個の二重結合または三重結合を含有する不飽和脂肪族基を指す。

【0053】

先の態様のいずれかにおいて、「炭素環」基は、単環式炭素環の態様および／または多環式炭素環の態様、例えば縮合、架橋または二環式炭素環の態様を指し得る。本発明の「炭素環」基はさらに、芳香族炭素環の態様および／または非芳香族炭素環の態様、または多環式態様の場合には、1個以上の芳香環および／または1個以上の非芳香環の両方を有する炭素環を指し得る。多環式炭素環の態様は、二環式環、縮合環または架橋二環であってもよい。非限定的な代表的な炭素環は、フェニル、シクロヘキサン、シクロペンタンまたはシクロヘキセン、アマンタジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、1, 5-シクロオクタジエン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ビスクロ〔4. 2. 0〕オクター3-エン、ナフタレン、アダマンタン、デカリン、ナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ノルボルナン、デカリン、スピロペンタン、メマンチン、ビペリデン、リマンタジン、カンファー、コレステロール、4-フェニルシクロヘキサノール、ビスクロ〔4. 2. 0〕オクタン、メマンチンおよび4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インデンおよびビスクロ〔4. 1. 0〕ヘプター3-エンを含む。

10

【0054】

先の態様のいずれかにおいて、「複素環」基は、単環式複素環の態様および／または多環式複素環の態様、例えば、縮合、架橋または二環式複素環の態様を指し得る。本発明の「複素環」基はさらに、芳香族複素環の態様および／または非芳香族複素環の態様、または多環式態様の場合には、1個以上の芳香環および／または1個以上の非芳香環の両方を有する複素環を指し得る。多環式複素環の態様は、二環式環、縮合環または架橋二環であってもよい。非限定的な代表的な複素環は、ピリジル、ピロリジン、ビペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ピリミジン、ベンゾフラン、インドール、キノリン、ラクトン、ラクタム、ベンゾジアゼピン、インドール、キノリン、プリン、アデニン、グアニン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ〔d〕チアゾール、ヘキサミンおよびメテナミンを含む。

20

【0055】

「アルケニル」は、指定された数の員炭素原子を有し、鎖内に1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和炭化水素鎖を指す。例えば、C2~C6アルケニルは、2~6員炭素原子を有するアルケニル基を指す。一定の態様では、アルケニル基が鎖内に1個の炭素-炭素二重結合を有する。他の態様では、アルケニル基が鎖内に2個以上の炭素-炭素二重結合を有する。アルケニル基は、本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。アルケニル基は直鎖または分岐であってもよい。代表的な分岐アルケニル基は、1個、2個または3個の分岐を有する。アルケニルはエチレニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルを含む。

30

【0056】

「アルコキシ」は、酸素架橋を通して結合したアルキル部分（すなわち、-O-C1~C6アルキル基（式中、C1~C6は本明細書に定義されている））を指す。このような基の例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシおよびヘキソキシが含まれる。

【0057】

「アルキニル」は、指定された数の員炭素原子を有し、鎖内に1個以上の炭素-炭素三重結合を有する不飽和炭化水素鎖を指す。例えば、C2~C6アルキニルは、2~6員原子を有するアルキニル基を指す。一定の態様では、アルキニル基が鎖内に1個の炭素-炭素三重結合を有する。他の態様では、アルキニル基が鎖内に2個以上の炭素-炭素三重結合を有する。明快にするために、鎖内に1個以上の炭素-炭素三重結合および鎖内に1個以上の炭素-炭素二重結合を有する不飽和炭化水素鎖は、アルキニル基と呼ばれる。アルキニル基は、本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。代表的な分岐アルキニル基は、1個、2個または3個の分岐を有する。アルキニルはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルを含む。

40

【0058】

50

「芳香族炭素環」という用語は、少なくとも1個の芳香環を含有する芳香族炭化水素環系を指す。この環は、他の芳香族炭素環または非芳香族炭素環に縮合または結合していてもよい。芳香族炭素環基の例には、フェニル、ナフチルおよびアントラシルなどの炭素環式芳香族基が含まれる。

【0059】

「アザビシクロ」は、環骨格中に窒素原子を含有する二環式分子を指す。二環の2つの環は、2個の相互に結合した原子で縮合していても（例えば、インドール）、一連の原子を横切って縮合していても（例えば、アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン）、単一原子で結合していても（例えば、スピロ環）よい。

【0060】

「二環」または「二環式」は、1個、2個または3個以上の原子が2個の環の間で共有されている二環系を指す。二環は、2個の隣接する原子が2個の環の各々によって共有されている縮合二環、例えば、デカリン、インドールを含む。二環は、2個の環が単一の原子を共有するスピロ二環、例えば、スピロ[2. 2]ペンタン、1-オキサ-6-アザスピロ[3. 4]オクタンも含む。二環はさらに、少なくとも3個の原子が2個の環の間で共有されている架橋二環、例えば、ノルボルナンを含む。

【0061】

「架橋二環」化合物は、少なくとも3個の原子が系の両方の環に共有される二環式環系である、すなわち、これらは2個の橋頭原子を接続する1個以上の原子の少なくとも1個の架橋を含む。架橋アザビシクロは、環の少なくとも1個に窒素原子を含有する架橋二環式分子を指す。

【0062】

「Boc」という用語は、tert-ブチルオキシカルボニル基（一般的なアミン保護基）指す。

【0063】

本明細書で使用される「炭素環」および「炭素環式」という用語は、環の各原子が炭素である飽和または不飽和環を指す。炭素環という用語は、芳香族炭素環と非芳香族炭素環の両方を含む。非芳香族炭素環は、全ての炭素原子が飽和しているシクロアルカン環と、少なくとも1個の二重結合を含有するシクロアルケン環の両方を含む。「炭素環」は、5～7員単環および8～12員二環を含む。二環式炭素環の各環は、非芳香族および芳香族から選択され得る。炭素環は、1個、2個または3個以上の原子が2個の環の間で共有されている二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、環の各々が2個の隣接原子を他の環と共有する二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、非芳香族芳香環から選択され得る。代表的な態様では、芳香環、例えばフェニルが、非芳香環または芳香環、例えばシクロヘキサン、シクロペンタンまたはシクロヘキセンと縮合していてもよい。原子価が許す限り、非芳香族および芳香族の二環式環の任意の組合せが、炭素環の定義に含まれる。代表的な「炭素環」は、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、1, 5-シクロオクタジエン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4. 2. 0]オクター-3-エン、ナフタレンおよびアダマンタンを含む。代表的な縮合炭素環は、デカリン、ナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、ビシクロ[4. 2. 0]オクタン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インデンおよびビシクロ[4. 1. 0]ヘプター-3-エンを含む。「炭素環」は、水素原子を有することができる任意の1つ以上の位置で置換され得る。

【0064】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和（非芳香族）である指定される数の員炭素原子を有する環状炭化水素環である。典型的には、シクロアルキル基は、特に定義しない限り、3～約10個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有する。シクロアルキル基は、単環式環系である。例えば、C3～C6シクロアルキルは、3～6員原子を有するシクロアルキル基を指す。シクロアルキル基は、本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペ

10

20

30

40

50

ンチルおよびシクロヘキシルを含む。

【0065】

「シクロアルケニル」基は、環内に1個以上の二重結合を含有する環状炭化水素環である。例えば、C3～C6シクロアルケニルは、3～6員炭素原子を有するシクロアルケニル基を指す。一定の態様では、シクロアルケニル基が、環内に1個の炭素-炭素二重結合を有する。他の態様では、シクロアルケニル基が、環内に2個以上の炭素-炭素二重結合を有する。シクロアルケニル環は芳香族ではない。シクロアルケニル基は、単環式環系である。シクロアルケニル基は、本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。シクロアルケニルは、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニルを含む。

10

【0066】

「アリール」は、芳香族炭化水素環系を指す。アリール基は、単環式環系または二環式環系である。単環式アリール環はフェニルを指す。二環式アリール環は、ナフチルおよび、フェニルが5員、6員または7員炭素原子を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル環に縮合している環を指す。アリール基は、本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されていてもよい。

【0067】

「ヘテロアリール」または「芳香族複素環」という用語は、置換または未置換の芳香族単環構造、好ましくは5～7員環、より好ましくは5～6員環を含み、その環構造は少なくとも1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個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」という用語はまた、環の少なくとも1個が複素芳香族であり、例えば、他の環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、芳香族炭素環、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリルであり得る1個または2個の環を有する環系を含む。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンを含む。

20

【0068】

本明細書で使用される「複素環」および「複素環式」という用語は、例えばN、O、BおよびS原子、好ましくはN、OまたはSから選択される1個以上のヘテロ原子を含んでなる非芳香環または芳香環を指す。「複素環」という用語は、「芳香族複素環」と「非芳香族複素環」の両方を含む。複素環は、4～7員単環式環および8～12員二環式環を含む。複素環は、1個、2個または3個以上の原子が2個の環の間で共有されている二環式分子を含む。二環式複素環の各環は、非芳香族および芳香環から選択され得る。「縮合複素環」という用語は、環の各々が2個の隣接原子を他の環と共有する二環式複素環を指す。縮合複素環の各環は、非芳香族および芳香環から選択され得る。代表的な態様では、芳香環、例えばピリジルが、非芳香環または芳香環、例えばシクロヘキサン、シクロペンタン、ピロリジン、2,3-ジヒドロフランまたはシクロヘキセンと縮合していてもよい。「複素環」基は、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ピリミジン、ベンゾフラン、インドール、キノリン、ラクトンおよびラクタムを含む。代表的な「縮合複素環」は、ベンゾジアゼピン、インドール、キノリン、プリンおよび4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾールを含む。「複素環」は、水素原子を有することができる任意の1個以上の位置で置換され得る。

30

40

【0069】

「単環式環」は、5～7員芳香族炭素環またはヘテロアリール、3～7員シクロアルキルまたはシクロアルケニル、および5～7員非芳香族ヘテロシクリルを含む。代表的な単環式基は、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジニル、チアジニル、ジチアニル、ジオキサニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、フラニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピロリル、ジヒドロピロリル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、モルホリニル、テトラヒドロチオフェニル、チ

50

オフエニル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘプタニル、アゼチジニル、オキセタニル、チイラニル、オキシラニル、アジリジニルおよびチオモルホリニルなどの置換または未置換の複素環または炭素環を含む。

【0070】

「員原子」は、鎖または環を形成する原子を指す。2個以上の員原子が鎖中および環内に存在する場合、各員原子は鎖または環中の隣接員原子と共有結合している。鎖または環上の置換基を構成する原子は、鎖または環中の員原子ではない。

【0071】

「置換されていてもよい」とは、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールなどの基が未置換である、または基が本明細書で定義される1個もしくは複数の置換基で置換され得ることを示す。

【0072】

本明細書で使用される場合、「置換された(substituted)」は、構造内の水素原子を水素以外の原子または分子で置換することを意味する。基に関して「置換された」とは、基内の員原子に結合した1個以上の水素原子が、定義される置換基の群から選択される置換基で置き換えられていることを示す。「置換可能な窒素」などの置換可能な原子は、少なくとも1つの共鳴形態の水素原子を有する原子である。水素原子は、 CH_3 またはOH基などの別の原子または基で置換されていてもよい。例えば、ペリジン分子中の窒素は、窒素が水素原子と結合している場合に置換可能である。例えば、ペリジンの窒素が水素以外の原子に結合している場合、その窒素は置換可能ではない。いずれの共鳴形態の水素原子も有することができない原子は、置換可能ではない。「置換された」という用語は、このような置換が置換された原子および置換基の許容される原子価に従い、置換によって安定な化合物(すなわち、加水分解、再配列、環化または脱離などの変換を自発的に受けず、反応混合物からの単離に耐えるのに十分に頑強であるもの)が得られるという暗黙の規定を含むことを理解すべきである。基が1個以上の置換基を含有してもよいことが述べられている場合、その基中の1個以上(適切な場合)の原子が置換されていてもよい。さらに、このような置換が原子の許容される原子価に従う限り、基内の単一の原子が2個以上の置換基で置換されていてもよい。適当な置換基は、本明細書において、各置換されたまたは置換されていてもよい基について定義される。

【0073】

本発明によって想起される置換基および変数の組合せは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、製造を可能にするのに十分な安定性を有し、本明細書に詳述される目的に有用となるために十分な期間化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【0074】

重水素化化合物

本明細書に開示される化合物はまた、部分的および完全に重水素化された変異体を含む。一定の態様では、重水素化変異体を速度論的研究のために使用することができる。当業者は、このような重水素原子が存在する部位を選択することができる。

【0075】

本発明はまた、式(I)～(V)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の種々の重水素化形態も含む。炭素原子に結合した各利用可能な水素原子は、独立に重水素原子で置き換えられていてもよい。当業者は、本発明の式(I)～(IV)の化合物の重水素化形態を合成する方法を知っているだろう。例えば、重水素化された物質、例えばアルキル基は、慣用的な技術によって調製することができる(例えば、Aldrich Chemical Co.、Milwaukee、WI、カタログ番号489、689-2から入手可能なメチル- d_3 -アミンを参照されたい)。

【0076】

同位体

本発明はまた、1個以上の原子が、自然界で最も一般的に見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられているという事実を除いて式(I)および(IV)に列挙されるものと同一である同位体標識化合物も含む。本発明の化合物に取り込まれ得る同位体の例には、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I または ^{125}I などの水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体が含まれる。

【0077】

上記の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する本発明の化合物および前記化合物の薬学的に許容可能な塩は、本発明の範囲内にある。本発明の同位体標識化合物、例えば ^3H または ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C 同位体が、調製の容易さおよび検出性ために特に好ましい。 ^{11}C および ^{18}F 同位体は、PET（陽電子放出断層撮影法）において特に有用である。

10

【0078】

純度

本発明の化合物は医薬組成物中での使用が意図されているので、これらはそれぞれ好ましくは実質的に純粋な形態、例えば、少なくとも60%純度、より適切には少なくとも75%純度、好ましくは少なくとも85%、特に少なくとも98%純度（%は重量基準で重量に基づく）である。化合物の不純な調製物が、医薬組成物に使用されるより純粋な形態を調製するために使用され得る。

20

【0079】

塩

一定の態様では、式Iによる化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、酸性官能基を含有し得る。一定の他の態様では、式Iによる化合物が塩基性官能基を含有し得る。よって、当業者であれば、式Iによる化合物の塩を調製することができることを認識するだろう。実際、本発明の一定の態様では、式Iによる化合物の塩が、例えば、このような塩が分子により大きな安定性または溶解性を与え、それによって、剤形への製剤化を容易にすることができるので、それぞれの遊離塩基または遊離酸よりも好ましい場合がある。

【0080】

医薬におけるこれらの潜在的な使用のために、式(I)～(V)の化合物の塩は、適切には薬学的に許容可能な塩である。適当な薬学的に許容可能な塩は、Berge, Bigley and Monkhous J. Pharm. Sci (1977) 66、1～19頁に記載されているものを含む。

30

【0081】

本明細書に記載される化合物の塩、特に薬学的に許容可能な塩も本発明に含まれる。十分に酸性の、十分に塩基性の、または両方の官能基を有する本発明の化合物は、いくつかの無機塩基ならびに無機および有機酸のいずれかと反応して塩を形成することができる。あるいは、四級窒素を有する化合物などの本質的に帯電した化合物は、適切な対イオン（例えば、臭化物、塩化物またはフッ化物、特に臭化物などのハロゲン化物）と塩を形成することができる。

40

【0082】

酸付加塩を形成するために一般的に使用される酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、およびp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸である。このような塩の例には、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、ク

50

ロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩等が含まれる。

【0083】

塩基付加塩は、無機塩基に由来するもの、例えばアンモニウムまたはアルカリまたはアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩を含む。したがって、本発明の塩を調製するのに有用なこのような塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、炭酸カリウムなどを含む。

10

【0084】

「エナンチオマー過剰率」または「 $e e$ 」は、百分率としての1つのエナンチオマーの他のエナンチオマーに対する過剰率である。結果として、ラセミ混合物中では両方のエナンチオマーが等量で存在するので、エナンチオマー過剰率はゼロ（0% $e e$ ）である。しかし、1つのエナンチオマーが生成物の95%を構成するように濃縮された場合、エナンチオマー過剰率は90% $e e$ （濃縮エナンチオマーの量、95%－他のエナンチオマーの量、5%）となるだろう。

【0085】

「エナンチオマー的に濃縮された」とは、エナンチオマー過剰率がゼロより大きい生成物を指す。例えば、エナンチオマー的に濃縮されたとは、エナンチオマー過剰率が50% $e e$ より大きい、75% $e e$ より大きい、または90% $e e$ より大きい生成物を指す。

20

【0086】

「エナンチオマー的に純粋」とは、エナンチオマー過剰率が99% $e e$ 以上である生成物を指す。

【0087】

「薬学的に許容可能な」とは、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激または他の問題もしくは合併症なしにヒトまたは動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物および剤形を指す。

【0088】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、1つ以上の不斉中心（キラル中心とも呼ばれる）を含有することができるので、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーもしくは他の立体異性体形態として、またはこれらの混合物として存在することができる。

30

【0089】

キラル炭素原子などのキラル中心が、アルキル基などの置換基中に存在してもよい。式Iまたは本明細書に例示される任意の化学構造に存在するキラル中心の立体化学が指定されていない場合、その構造は全ての個々の立体異性体およびこれらの全ての混合物を含むことを意図している。

【0090】

したがって、1つ以上のキラル中心を含有する式（I）による化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、エナンチオマー的に濃縮された混合物、ジアステレオマー的に濃縮された混合物、またはエナンチオマー的およびジアステレオマー的に純粋な個々の立体異性体として使用することができる。

40

【0091】

1つ以上の不斉中心を含有する式（I）による化合物またはその薬学的に許容可能な塩の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法によって分割することができる。例えば、このような分割は、（1）ジアステレオマー塩、錯体または他の誘導体の形成；（2）例えば、酵素的酸化または還元による立体異性体特異的試薬との選択的反応；（3）例えば、結合したキラル配位子を有するシリカなどのキラル支持体上で、またはキラル溶媒の存在下で、キラル環境中での気液または液体クロマトグラフィーによって行うことができる。

50

当業者は、所望の立体異性体がジアステレオマー塩、錯体または誘導体に変換される場合、所望の形態を遊離させるためにさらなる工程が必要であることを認識するだろう。あるいは、特定の立体異性体を、光学活性試薬、基質、触媒もしくは溶媒を使用する不斉合成によって、または一方のエナンチオマーを不斉変換によって他方に変換することによって合成することができる。

【0092】

開示される化合物またはその塩が命名または構造によって描写される場合、その溶媒和物（特に、水和物）を含む化合物または塩は、結晶形態、非結晶形態またはこれらの混合物で存在し得ることが理解されるべきである。化合物もしくは塩、またはその溶媒和物（特に水和物）はまた、多形性（すなわち、異なる結晶形態で生じる能力）を示し得る。これらの異なる結晶形態は、典型的には、「多形」として知られている。

10

【0093】

これに照らして、本発明の塩形態（すなわち、その異なる多形、無水形態、溶媒和物または水和物を含み得る）は、特徴的な多形性を示し得る。当技術分野で従来理解されているように、多形性は、化合物が2つ以上の異なる結晶性または「多形性」種として結晶化する能力として定義される。多形は、固体状態の化合物分子の少なくとも2つの異なる配置または多形形態を有する化合物の固体結晶相として定義される。

【0094】

本発明の化合物を含む任意の所与の化合物の多形形態は、同じ化学式または組成によって定義され、2つの異なる化学化合物の結晶構造とは化学構造が異なる。このような化合物は、それぞれの結晶格子の充填、幾何学的配置等が異なり得る。

20

【0095】

命名されるまたは構造によって描写される場合、開示される化合物、またはその溶媒和物（特に、水和物）は、その全ての多形も含むことが理解されるべきである。多形は、同じ化学組成を有するが、結晶固体状態の充填、幾何学的配置および他の記述的特性が異なる。

【0096】

上記に照らして、溶解度、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、蒸気圧、安定性等の変動を含み得る、化学的および／または物理的特性または特徴は、各別個の多形形態で変化する。

30

【0097】

本発明の結晶塩形態の溶媒和物および／または水和物は、溶媒分子が結晶化プロセス中に化合物分子の結晶格子構造に組み込まれる場合にも形成され得る。例えば、本発明の溶媒和物形態は、本明細書で以下に記載されるメタノールなどの非水性溶媒を組み込むことができる。水和物形態は、溶媒としての水を結晶格子に組み込む溶媒和物形態である。

【0098】

固体状態の多形に関する無水は、格子中に反復結晶溶媒を含有しない結晶構造を指す。しかしながら、結晶材料は多孔性であり、水の可逆的表面吸着を示すことがある。

【0099】

用語および定義

40

第2節

1. 定義

本明細書で使用される場合、以下の用語および句は、以下に示される意味を有するものとする。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【0100】

「薬剤」という用語は、本明細書では、化学化合物、化学化合物の混合物、生物学的高分子（核酸、抗体、タンパク質もしくはその一部、例えばペプチドなど）、または細菌、植物、真菌もしくは動物（特に哺乳動物）の細胞もしくは組織などの生物学的材料から調製された抽出物を示すために使用される。

50

【0101】

化合物に言及する場合、「生物学的に利用可能な」という用語は、当該分野で認識されており、投与される化合物の量の全部または一部が、それが投与される対象または患者に吸収される、取り込まれる、または生理学的に利用可能になるのを可能にする化合物の形態を指す。

【0102】

「サーチュインの生物学的に活性な部分」は、脱アセチル化する能力（「触媒的に活性」）などの生物学的活性を有するサーチュインタンパク質の一部を指す。サーチュインの触媒的に活性な部分は、サーチュインのコアドメインを含んでなることができる。例えば、NAD⁺結合ドメインおよび基質結合ドメインを含むGenBank登録番号NP_036370を有するSIRT1の触媒的に活性な部分は、限定されないが、GenBank登録番号NM_012238のポリヌクレオチドによってコードされる、GenBank登録番号NP_036370のアミノ酸240～664または240～505を含み得る。そのため、この領域はしばしばコアドメインと呼ばれる。SIRT1の他の触媒的に活性な部分（しばしばコアドメインとも呼ばれる）は、GenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド834～1394によってコードされるGenBank登録番号NP_036370の約アミノ酸261～447；GenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド777～1532によってコードされるGenBank登録番号NP_036370の約アミノ酸242～493；またはGenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド813～1538によってコードされるGenBank登録番号NP_036370の約アミノ酸254～495を含む。SIRT1の別の「生物学的に活性な」部分は、化合物結合部位にとって重要なコアドメインに対するN末端ドメインを含んでなる、GenBank登録番号NP_036370のアミノ酸62～293または183～225である。

【0103】

「コンパニオンアニマル」という用語は、ネコとイヌを指す。本明細書中で使用される場合、「イヌ（複数可）」という用語は、イヌ（*Canis familiaris*）種のいずれかのメンバーを示し、多数の異なる品種が存在する。「ネコ（複数可）」という用語は、イエネコおよびネコ（*Felidae*）科、フェリス（*Felis*）属の他のメンバーを含むネコ動物を指す。

【0104】

「糖尿病」とは、高血糖またはケトアシドーシス、ならびに長期間の高血糖状態または耐糖能の低下から生じる慢性全身代謝異常を指す。「糖尿病」は、疾患のI型とII型（非インスリン依存性糖尿病またはNIDDM）の両方の形態を含む。糖尿病の危険因子は以下の因子を含む：男性では40インチ以上もしくは女性では35インチ以上のウエストライン、130/85mmHg以上の血圧、150mg/dl超のトリグリセリド、100mg/dl超の空腹時血中グルコース、または男性では40mg/dl未満もしくは女性では50mg/dl未満の高密度リポタンパク質。

【0105】

「ED₅₀」という用語は、当該分野で認識されている有効用量の尺度を指す。一定の様態では、ED₅₀は、その最大応答または効果の50%をもたらす薬物の用量、あるいは試験対象または調製物（単離組織または細胞など）の50%において所定の応答をもたらす用量を意味する。「LD₅₀」という用語は、当該分野で認識されている致死用量の尺度を指す。一定の様態では、LD₅₀は、試験対象の50%で致命的である薬物の用量を意味する。「治療指数」という用語は、LD₅₀/ED₅₀として定義される薬物の治療指数を指す当該分野で認識されている用語である。

【0106】

「高インスリン血症」という用語は、血中インスリンレベルが正常より高い個体における状態を指す。

【0107】

「インスリン抵抗性」という用語は、正常量のインスリンが、インスリン抵抗性を有さない対象における生物学的応答に対して正常以下の生物学的応答を生じる状態を指す。

【0108】

本明細書で論じられる「インスリン抵抗性障害」は、インスリン抵抗性によって引き起こされるまたはインスリン抵抗性に寄与する任意の疾患または状態を指す。例は、特に、糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性症候群、シンドローム X、インスリン抵抗性、高血圧症、高血圧、高血中コレステロール、脂質異常症、高脂血症、動脈硬化性疾患（脳卒中、冠動脈疾患または心筋梗塞を含む）、高血糖、高インスリン血症および／または高プロインスリン血症、耐糖能障害、インスリン放出遅延、糖尿病合併症（冠動脈心疾患、狭心症、うっ血性心不全、脳卒中、認知症における認知機能、網膜症、末梢神経障害、腎症、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化を含む）、ある種のがん（子宮内膜、乳房、前立腺および結腸など）、妊娠合併症、女性生殖の不健康（月経不順、不妊、不規則な排卵、多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）など）、リポジストロフィー、コレステロール関連障害（胆石、胆嚢炎および胆石症など）、痛風、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸障害、骨関節炎および骨量減少、例えば、骨粗鬆症を含む。

10

【0109】

「家畜動物」という用語は、肉類および種々の副産物用に飼育されているものを含む、飼育慣らされた四足動物、例えば、ウシ属動物（ウシおよびウシ属の他のメンバーを含む）、ブタ動物（家畜豚およびイノシシ属の他のメンバーを含む）、ヒツジ動物（ヒツジおよびヒツジ属の他のメンバーを含む）、家畜ヤギおよびヤギ属の他のメンバーを指し、飼育慣らされた四足動物は、荷役用の動物としての使用などの専門の仕事のために飼育されている（例えば、ウマ動物（家畜馬およびウマ科ウマ属の他のメンバーを含む））。

20

【0110】

「哺乳動物」という用語は当技術分野で公知であり、代表的な哺乳動物には、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタ等を含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ等）およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれる。

【0111】

肥満を患っている「肥満」個体（複数可）は、一般的に少なくとも25以上の肥満度指数（BMI）を有する個体である。肥満はインスリン抵抗性と関連していてもいなくてもよい。

30

【0112】

「非経口投与」および「非経口投与される」という用語は当該技術分野で認識されており、通常は注射による経腸および局所投与以外の投与様式を指し、限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内および胸骨内の注射および注入を含む。

【0113】

「患者」、「対象」、「個体」または「宿主」は、ヒトまたはヒト以外の動物のいずれかを指す。

【0114】

「薬学的に許容可能な担体」という用語は、当該分野で認識されており、任意の対象組成物またはその成分の運搬または輸送に関与する、液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料などの薬学的に許容可能な材料、組成物またはビヒクルを指す。各担体は、対象組成物およびその成分に適合性であり、患者に有害でないという意味で「許容可能な」ものでなければならない。薬学的に許容可能な担体として役立ち得る材料のいくつかの例は以下を含む：（1）糖（ラクトース、グルコースおよびスクロースなど）；（2）デンプン（トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど）；（3）セルロースおよびその誘導体（カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなど）；（4）粉末トラガカント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤（カカオ脂および座薬ワックスなど）；（9）油（落

40

50

花生油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油および大豆油など）；（１０）グリコール（プロピレングリコールなど）；（１１）ポリオール（グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールなど）；（１２）エステル（オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど）；（１３）寒天；（１４）緩衝剤（水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなど）；（１５）アルギン酸；（１６）発熱物質を含まない水；（１７）等張性生理食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）リン酸緩衝液；および（２１）医薬製剤に用いられる他の非毒性適合物質。

【０１１５】

「予防する」という用語は当該分野で認識されており、局所再発（例えば、疼痛）、がんなどの疾患、心不全などの症候群複合体、または他の医学的状态などの状態に関連して使用される場合、組成物を受けない対象と比較して、対象における医学的状态の症状の頻度を低下させるか、または発症を遅延させる組成物の投与を含む。したがって、がんの予防は、例えば、統計学および／または臨床的に有意な量、未治療の対照集団に対して予防的処置を受けている患者の集団における検出可能な癌性増殖の数を減少させること、および／または未治療の対照集団に対して治療集団における検出可能な癌性増殖の出現を遅延させることを含む。感染の予防は、例えば、未治療の対照集団に対して治療集団における感染の診断数を減少させること、および／または未治療の対照集団に対して治療集団における感染の症状の発症を遅延させることを含む。疼痛の予防は、例えば、未治療の対照集団に対して治療集団の対象が経験する疼痛感覚の大きさを減少させるまたはこれを遅延させることを含む。

【０１１６】

「予防的」または「治療的」治療という用語は当該分野で認識されており、宿主への薬物の投与を指す。薬物が望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床的発現の前に投与される場合、治療は予防的である、すなわち、宿主が望ましくない状態を発症するのを防ぐ一方で、薬物が望ましくない状態の発現後に投与される場合、治療は治療的である（すなわち、これは、既存の望ましくない状態またはそこからの副作用を減少、改善または維持することを意図している）。

【０１１７】

組成物に関連する、「発熱物質を含まない(pyrogen-free)」という用語は、組成物が投与された対象において、有害効果（例えば、刺激、発熱、炎症、下痢、呼吸困難、内毒素性ショック等）をもたらすであろう量の発熱物質を含有しない組成物を指す。例えば、この用語は、例えば、リポポリ多糖（LPS）などの内毒素を含まない、または実質的に含まない組成物を含むものとする。

【０１１８】

細胞の「複製寿命」は、個々の「母細胞」によって産生される娘細胞の数を指す。他方、「経時老化」または「経時寿命」は、栄養素が欠乏している場合に、非分裂細胞の集団が生存可能なままである時間の長さを指す。細胞または生物に適用される「細胞の寿命を増加させる」または「細胞の寿命を延ばす」とは、１つの細胞によって産生される娘細胞の数を増加させること；細胞または生物がストレスに対処するおよび例えば、DNA、タンパク質に対する損傷と戦う能力を高めること；ならびに／あるいは細胞または生物が特定の条件、例えば、ストレス（例えば、熱ショック、浸透圧ストレス、高エネルギー放射線、化学誘導性ストレス、DNA損傷、不十分な塩レベル、不十分な窒素レベルまたは不十分な栄養レベル）下でより長期間生存し、生きている状態で存在する能力を高めることを指す。本明細書に記載される方法を用いて、寿命を少なくとも約１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％または２０％～７０％、３０％～６０％、４０％～６０％の間またはそれ以上増加させることができる。

【０１１９】

「サーチュイン調節化合物」は、サーチュインタンパク質のレベルを増加させるおよび／またはサーチュインタンパク質の少なくとも１つの活性を増加させる化合物を指す。代表的な態様では、サーチュイン調節化合物が、サーチュインタンパク質の少なくとも１つ

の生物学的活性を、少なくとも約10%、25%、50%、75%、100%またはそれ以上増加させることができる。サーチュインタンパク質の代表的な生物学的活性には、例えばヒストンおよびp53の脱アセチル化；寿命を延ばすこと；ゲノム安定性を増加させること；転写をサイレンシングすること；母細胞と娘細胞との間の酸化タンパク質の分離を制御することが含まれる。

【0120】

タンパク質は、例えばアセチル化ペプチド基質の脱アセチル化を含む。

【0121】

「サーチュインタンパク質」は、酵母Sir2 (GenBank登録番号P53685)、線虫(C. elegans) Sir-2.1 (GenBank登録番号NP_501912)、ならびにヒトSIRT1 (GenBank登録番号NM_012238およびNP_036370 (またはAF083106)) およびSIRT2 (GenBank登録番号NM_012237、NM_030593、NP_036369、NP_085096およびAF083107) タンパク質を含む、サーチュイン脱アセチル化酵素タンパク質ファミリー、好ましくはsir2ファミリーのメンバーを指す。他のファミリーメンバーには、「HST遺伝子」(Sir2のホモログ) HST1、HST2、HST3およびHST4と呼ばれる4つのさらなる酵母Sir2様遺伝子、ならびに5つの他のヒトホモログhSIRT3、hSIRT4、hSIRT5、hSIRT6およびhSIRT7が含まれる(Brachmannら(1995) Genes Dev. 9:2888およびFryeら(1999) BBRC 260:273)。

【0122】

「SIRT1タンパク質」は、サーチュイン脱アセチル化酵素のsir2ファミリーのメンバーを指す。一定の態様では、SIRT1タンパク質が、酵母Sir2 (GenBank登録番号P53685)、線虫(C. elegans) Sir-2.1 (GenBank登録番号NP_501912)、ヒトSIRT1 (GenBank登録番号NM_012238またはNP_036370 (またはAF083106))、マウスSIRT1 (GenBank登録番号NM_019812またはNP_062786)、ならびにこれらの同等物および断片を含む。別の態様では、SIRT1タンパク質が、GenBank登録番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685に示されるアミノ酸配列からなる、またはから本質的になる配列を含んでなるポリペプチドを含む。SIRT1タンパク質は、GenBank登録番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685に示されるアミノ酸配列；1～約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75またはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有するGenBank登録番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685に示されるアミノ酸配列；GenBank登録番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であるアミノ酸配列およびその機能的断片の全部または一部を含んでなるポリペプチドを含む。本発明のポリペプチドはまた、GenBank登録番号NP_036370、NP_501912、NP_085096、NP_036369またはP53685のホモログ(例えば、オルソログおよびパラログ)、変異体または断片を含む。

【0123】

本明細書で使用される場合、「SIRT2タンパク質」、「SIRT3タンパク質」、「SIRT4タンパク質」、「SIRT5タンパク質」、「SIRT6タンパク質」および「SIRT7タンパク質」は、他の哺乳動物、例えば、ヒトの、特に約275アミノ酸の保存された触媒ドメインでSIRT1タンパク質と相同であるサーチュイン脱アセチル化酵素タンパク質を指す。例えば、「SIRT3タンパク質」は、SIRT1タンパク質と相同であるサーチュイン脱アセチル化酵素タンパク質ファミリーのメンバーを指す。一定の態様では、SIRT3タンパク質が、ヒトSIRT3 (GenBank登録番号AA

H01042、NP__036371またはNP__001017524)およびマウスSIRT3 (GenBank登録番号NP__071878)タンパク質、ならびにこれらの同等物および断片を含む。一定の態様では、SIRT4タンパク質が、ヒトSIRT4 (GenBank登録番号NM__012240またはNP__036372)を含む。一定の態様では、SIRT5タンパク質が、ヒトSIRT5 (GenBank登録番号NM__012241またはNP__036373)を含む。一定の態様では、SIRT6タンパク質が、ヒトSIRT6 (GenBank登録番号NM__016539またはNP__057623)を含む。別の態様では、SIRT3タンパク質が、GenBank登録番号AAH01042、NP__036371、NP__001017524またはNP__071878に示されるアミノ酸配列からなる、またはから本質的になる配列を含んでなるポリペプチドを含む。SIRT3タンパク質は、GenBank登録番号AAH01042、NP__036371、NP__001017524またはNP__071878に示されるアミノ酸配列; 1~約2、3、5、7、10、15、20、30、50、75またはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有するGenBank登録番号AAH01042、NP__036371、NP__001017524またはNP__071878に示されるアミノ酸配列; GenBank登録番号AAH01042、NP__036371、NP__001017524またはNP__071878と少なくとも60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一であるアミノ酸配列およびその機能的断片の全部または一部を含んでなるポリペプチドを含む。本発明のポリペプチドはまた、GenBank登録番号AAH01042、NP__036371、NP__001017524またはNP__071878のホモログ (例えば、オルソログおよびパラログ)、変異体または断片を含む。一定の態様では、SIRT3タンパク質が、ミトコンドリアマトリックスプロセッシングペプチダーゼ (MPP) および/またはミトコンドリア中間体ペプチダーゼ (MIP) による切断によって産生されるSIRT3タンパク質の断片を含む。

10

20

【0124】

本明細書で使用される「立体異性体」という用語は、当該分野で認識されており、同じ分子構成を有し、空間における原子団の三次元配列においてのみ異なる2つ以上の異性体のいずれかを指す。本明細書において化合物または化合物の属を記載するために使用される場合、立体異性体は、化合物の任意の部分または化合物全部を含む。例えば、ジアステレオマーおよびエナンチオマーが立体異性体である。

30

【0125】

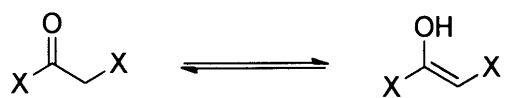
「全身投与」および「全身投与される」という用語は、当該分野で認識されており、対象組成物、治療または他の物質の経腸的または非経口的投与を指す。

【0126】

本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、当該分野で認識されており、互変異性の結果として存在し得る可能な代替構造のいずれか1つを指し、特に酸素に結合した水素の位置に関して、構造が2つ以上の構成的配列で存在し得る構造異性の形態を指す。本明細書で化合物または化合物の化合物を記載するために使用する場合、「互変異性体」は容易に相互変換可能であり、平衡状態で存在することがさらに理解される。例えば、ケトおよびエノール互変異性体は、任意の所与の条件または条件のセットについての平衡位置によって決定される割合で存在する：

40

【化14】



「治療剤」という用語は当該分野で認識されており、対象において局所的または全身的に作用する任意の生物学的、生理学的または薬理学的に活性な物質を指す。この用語はまた、疾患の診断、治療、緩和、治療または予防、あるいは動物もしくはヒトにおける望ましい身体的もしくは精神的発達および/または状態の強化において使用することを意図し

50

た任意の物質を意味する。

【0127】

「治療効果」という用語は、当該分野で認識されており、薬理学的に活性な物質によって引き起こされる、動物、特に哺乳動物、より具体的にはヒトにおける有益な局所的または全身的効果を指す。「治療上有効量」という句は、任意の治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で何らかの所望の局所的または全身的効果を生じるような物質の量を意味する。このような物質の治療上有効量は、治療されている対象および疾患状態、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、投与様式などに依存して変化し、当業者によって容易に決定され得る。例えば、本明細書に記載される一定の組成物は、このような治療に適用可能な合理的な利益／リスク比で所望の効果を生じるのに十分な量で投与され得る。

10

【0128】

ある状態または疾患を「治療する」とは、その状態または疾患の少なくとも1つの症状を治癒するならびに改善することを指す。

【0129】

「視力障害」という用語は、治療（例えば、手術）時に、しばしば部分的に可逆的または不可逆的である視力の低下を指す。特に重度の視力障害は、視力の完全な喪失、矯正レンズでは改善することができない20／200より悪い視力、または20度直径（10度半径）未満の視野を指す「盲目」または「視力喪失」と呼ばれる。

【0130】

略語および記号

20

本発明の説明において、化学元素は、元素の周期表に従って同定される。本明細書で利用される略語および記号は、化学および生物学の分野の当業者によるこのような略語および記号の一般的な使用法に従う。

【0131】

具体的には、以下の略語が実施例および明細書を通して使用され得る：

g（グラム）；mg（ミリグラム）；

kg（キログラム）；μg（マイクログラム）；

L（リットル）；mL（ミリリットル）；

μL（マイクロリットル）；psi（ポンド／平方インチ）；

M（モル濃度）；mM（ミリモル濃度）；

30

μM（マイクロモル濃度）；nM（ナノモル濃度）；

pM（ピコモル濃度）；nm（ナノメートル）；

mm（ミリメートル）；wt（重量）；

N（規定）；CFU（コロニー形成単位）；

I.V.（静脈内）；Hz（ヘルツ）；

MHz（メガヘルツ）；mol（モル）；

mmol（ミリモル）；RT（室温）；

min（分）；h（時間）；

b.p.（沸点）；TLC（薄層クロマトグラフィー）；

Tr（保持時間）；RP（逆相）；

40

MeOH（メタノール）；i-PrOH（イソプロパノール）；

TEA（トリエチルアミン）；TFA（トリフルオロ酢酸）；

TFAA（トリフルオロ酢酸無水物）；THF（テトラヒドロフラン）；

DMSO（ジメチルスルホキシド）；EtOAc（酢酸エチル）；

DME（1，2-ジメトキシエタン）；DCM（ジクロロメタン）；

DCE（ジクロロエタン）；DMF（N，N-ジメチルホルムアミド）；

DMPU（N，N'-ジメチルプロピレン尿素）；CDI（1，1-カルボニルジイミダゾール）；

IBCF（クロロギ酸イソブチル）；AcOH（酢酸）；

HOAt（1-ヒドロキシー-7-アザベンゾトリアゾール）；

50

THP (テトラヒドロピラン) ; NMM (N-メチルモルホリン) ;
Pd/C (パラジウム炭素) ; MTBE (tert-ブチルメチルエーテル) ;
HOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール) ; mCPBA (メタ-クロロ過安息香酸) ;
EDC (1-[3-ジメチルアミノ]プロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩) ;
; Boc (tert-ブチルオキシカルボニル) ; FMOC (9-フルオレニルメトキシカルボニル) ;
DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド) ; CBZ (ベンジルオキシカルボニル) ;
Ac (アセチル) ; atm (大気) ;
TMSE (2-(トリメチルシリル)エチル) ; TMS (トリメチルシリル) ;
TIPS (トリイソプロピルシリル) ; TBS (tert-ブチルジメチルシリル) ;
DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) ; BSA (ウシ血清アルブミン)
NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) ;
HPLC (高速液体クロマトグラフィー) ;
LC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析) ;
BOP (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド) ;
TBAF (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド) ;
HBTU (O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) 。
HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸) ;
DPPE (ジフェニルホスホリルアジド) ; LAH (水素化アルミニウムリチウム) ;
fHNO₃ (発煙HNO₃) ; NaOMe (ナトリウムメトキシド) ;
EDTA (エチレンジアミン四酢酸) ;
TMEDA (N, N, N', N'-テトラメチル-1, 2-エタンジアミン) ;
NBS (N-ブロモスクシンイミド) ; DIPEA (ジイソプロピルエチルアミン) ;
dppf (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) ; および
NIS (N-ヨードスクシンイミド) 。

10

20

30

40

50

【0132】

エーテルへの全ての言及はジエチルエーテルに対するものであり、食塩水はNaClの飽和水溶液を指す。

【0133】

合成スキームおよび一般的調製方法

本発明はまた、式(I)～(V)の化合物、対応する類似体(すなわち、R²位での水素置換を有する)および/またはその中間体化合物それぞれを調製する方法にも関する。

【0134】

式(I)～(V)の化合物、対応する類似体(すなわち、R²位での水素置換を有する)および/またはその中間体化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下のスキームに例示される合成手順を使用するまたは熟練した有機化学者の知識を活用することによって得ることができる。

【0135】

これらのスキーム(I)～(VI)で提供される合成は、本明細書に概説される反応との適合性を達成するために必要に応じて適切に保護された適切な前駆体を使用して種々の異なる官能基を有する本発明の化合物を製造するために適用可能である。その後の脱保護は、必要に応じて、一般的に開示された性質の化合物をもたらす。スキームが化合物と共に示されているが、これらは本発明の化合物を調製するために使用され得る方法の例示である。

【0136】

中間体(本発明の化合物の調製に使用される化合物)は塩として存在してもよい。したがって、中間体に関して、「式(数)の化合物(複数可)」という句は、その構造式を有

する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。

【0137】

本発明はまた、式(I)～(V)の化合物、対応する類似体(すなわち、R²位での水素置換を有する)および/またはその中間体化合物それぞれ、またはその薬学的に許容可能な塩を調製する方法にも関する。

【0138】

式(I)～(V)による化合物それぞれ、本発明はまた、式(I)～(V)の化合物、対応する類似体(すなわち、R²位での水素置換を有する)および/またはその中間体化合物それぞれ、またはその薬学的に許容可能な塩を調製する方法にも関する、は慣用的な有機合成を用いて調製される。

10

【0139】

本発明の化合物は、以下のスキームに例示される合成手順を使用することによって、または熟練した有機化学者の知識を利用して得ることができる。

【0140】

適当な合成経路を、以下の一般的な反応スキームで以下に示す。

【0141】

化合物の調製

別の態様によると、本発明は、上記に定義される化合物を製造する方法を提供する。化合物は、慣用的な技術を用いて合成することができる。有利には、これらの化合物が、容易に入手可能な出発材料から都合よく合成される。

20

【0142】

本明細書に記載される化合物を合成するのに有用な合成化学変換および方法論は、当技術分野で公知であり、例えば、R. Larock、Comprehensive Organic Transformations (1989); T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第2版(1991); L. FieserおよびM. Fieser、Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (1994); L. Paquette編、Encyclopedia of Organic Synthesis (1995)に記載されているものを含む。

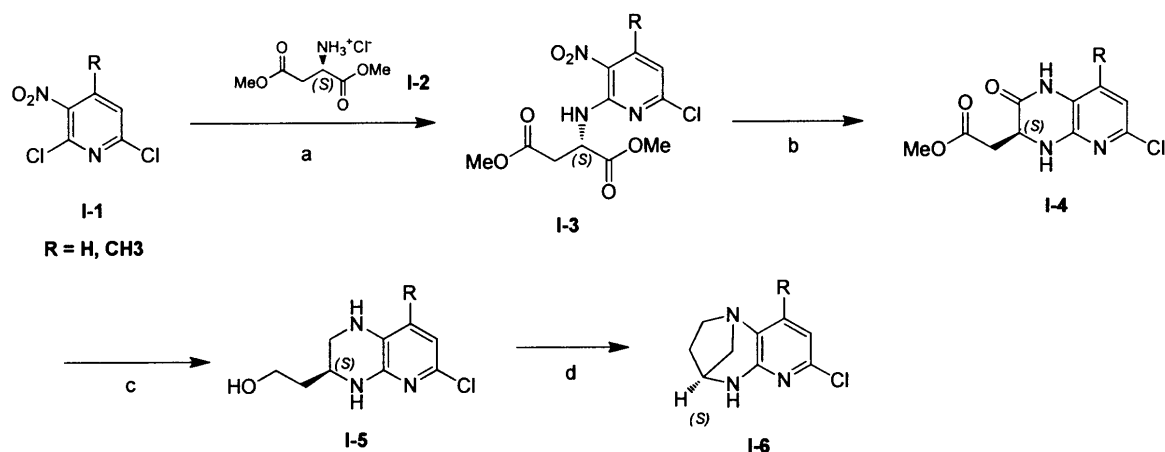
30

【0143】

一般的手順

スキーム I

【化15】



40

試薬: (a) THF、NaHCO₃、45℃; (b) Fe、i-PrOH、HOAc、70℃; (c) LiAlH₄、THF、60℃; (d) POCl₃。

50

【0144】

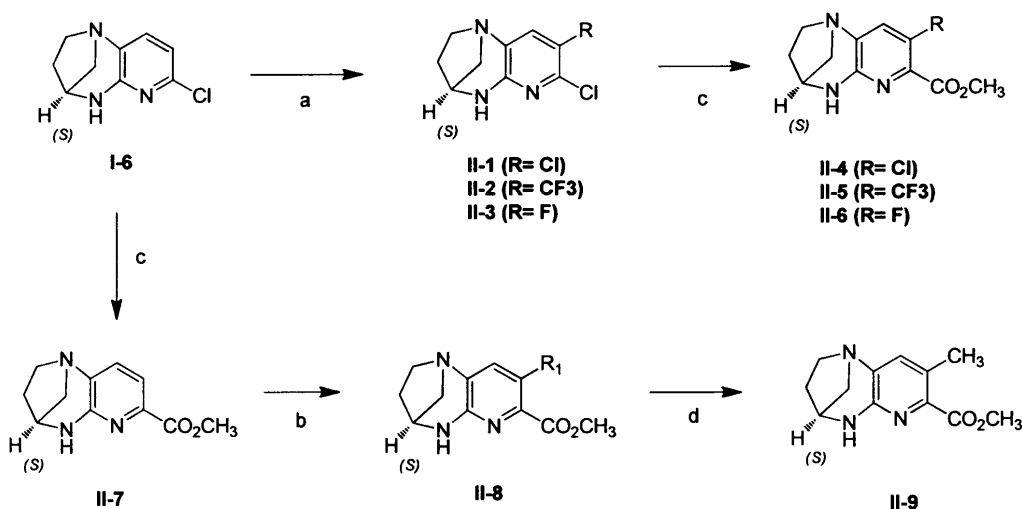
市販のクロロピリジン（I-1）を非プロトン性溶媒（例えばTHF、DMF、ジオキサン）中、塩基の存在下で（HClを除去するため）求核性アミン（I-2）と反応させて位置選択的付加生成物（I-3）を得た。種（I-3）のニトロ官能基を、ブロンステッド酸（HCl、HOAc）およびプロトン性溶媒の存在下で、Fe（0）（Bechamprereduction、Org React. 2, 428, 1944参照）を用いて還元した。この還元を行うために、Snなどの他の金属を使用してもよい。その場で形成される得られた中間体アミン種が、高温下でエステル官能基と反応して、環状アミドI-4を形成した。LiAlH₄などの強力なヒドリド還元剤を化合物I-4と反応させて、エステルを対応するアルコールに還元し、同時にラクタムを環状アミンに還元した。この種の還元は、当業者に周知である（H. C. BrownおよびS. Krishnamurthy、Tetrahedron、1979、35、567参照）。アルコール（I-5）と、容易な脱離基を形成することができる活性化基（POCl₃など）との反応により、二環式アミン化合物（I-6）を得た。

10

【0145】

スキーム I I

【化16】



20

30

試薬：（a）NCS、CHCl₃、70℃（R=Cl）；CuCl、DMPU 1, 10-フェナントロリン、トリフルオロメチルトリメチルシラン、室温、（R=CF₃）。N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）、トリフリン酸、70℃、（R=F）；（b）NBSまたはNIS、CHCl₃、70℃；（c）TEA、CH₃OH、140℃、300psi CO、PdCl₂（dppf）；（d）2, 4, 6-トリメチル-1, 3, 5, 2, 4, 6-トリオキサトリポリナン、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物、ジオキサン、120℃、（R=CH₃）。

40

【0146】

化合物I-6を適当な溶媒中、NCS、NISまたはN-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）などの求電子性ハロゲン化試薬と反応させて位置選択的に、対応するハロゲン化種II-1～3を得た。芳香環のハロゲン化をもたらす多くの方法が存在し、当業者に周知である。塩化アリール（I-6）または（II-1～3）をアルコールの存在下、圧力および高温下でCOと反応させてエステル（II-4～7）を製造した。カルボニル化反応は、文献に記載されており（Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry. Sausalito, CA: University Science Books; 1987年参照）、当業者に周知である。化合物

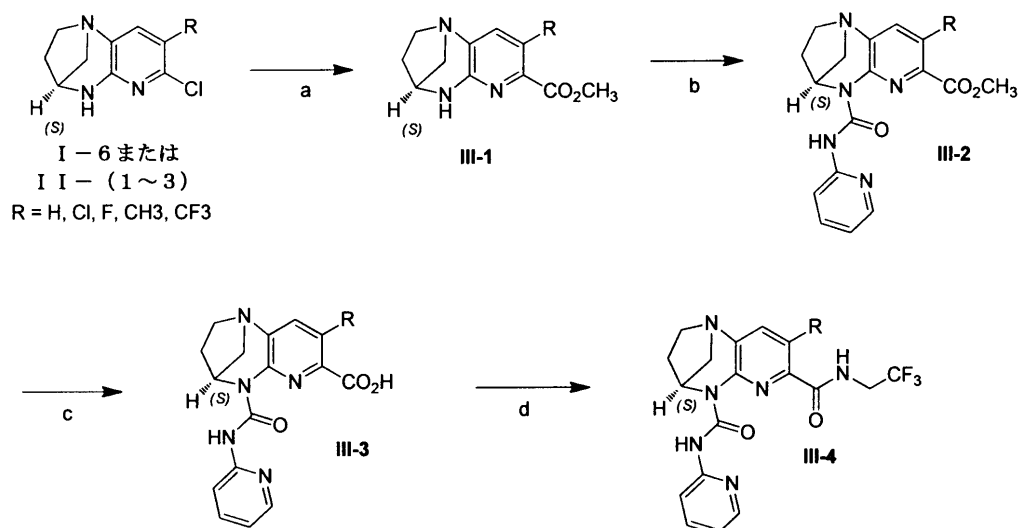
50

I I-7を適当な溶媒中、求電子性ハロゲン化試薬（NBSまたはNIS）と反応させて位置選択的に、対応するハロゲン化種I I-8を得た。Suzukiカップリング化学を用いて化合物I I-8のハロ官能基をボロン酸とカップリングさせてI I-9を得た。Suzuki様カップリングは、典型的には、DME、ジオキサンまたはTHFなどのエーテル性溶媒を含有する水性混合物中、無機塩基、例えば K_2CO_3 、 Na_2CO_3 または K_3PO_4 と共に $Pd(PPh_3)_4$ などのパラジウム(0)触媒を使用して行う。パラジウム媒介カップリングの方法は、Schlosserの「Organometallics in Synthesis」(Wiley and sons 出版)などの標準的な参考文献巻に記載されている。

【0147】

スキーム I I I

【化17】



試薬：(a) TEA、 CH_3OH 、 $140^\circ C$ 、300 psi CO、 $PdCl_2(dppf)$ ；(b) TEA、THF、トリホスゲン、アニリン、室温；(c) THF、 H_2O 、LiOH、室温；(d) DIPEA、DMF、HATU、アルキルアミン、室温。

【0148】

塩化アリール（I-6）または（II-1～3）をアルコールの存在下、圧力および高温下でCOと反応させてエステル（III-1）を製造した。カルボニル化反応は、文献に記載されており（Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry. Sausalito, CA: University Science Books; 1987年参照）、当業者に周知である。アミン官能基（III-1）を非プロトン性溶媒（DCM、 $CHCl_3$ 、THF等）中、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールなどのアシル化試薬と反応させ、引き続いて三級アルキルアミン塩基の存在下、アニリン化合物またはアルキルアミンでその場で処理して、エステル（III-2）を得た。水性LiOH中でエステル官能基を加水分解して、酸種（III-3）を形成した。カルボン酸（III-3）を極性非プロトン性溶媒中、カップリング試薬（HATU）の存在下でアルキルアミンと反応させて、対応するアミド（III-4）を得た。EDC、PyBropなどの種々のアミドカップリング試薬が市販されている。アミドカップリング反応は一般的に、 Et_3N または（i-Pr）₂NEtなどの有機塩基を利用して、DCMまたはDMFなどの溶媒中で行われる。

【0149】

化合物の特徴および特性

代表的な態様では、治療化合物が、細胞の細胞膜を横断し得る。例えば、化合物は、少

10

20

30

40

50

なくとも約20%、50%、75%、80%、90%または95%の細胞透過性を有し得る。

【0150】

本明細書に記載される化合物はまた、以下の特徴の1つ以上を有し得る：化合物は、細胞または対象に対して本質的に非毒性であり得る；化合物は、2000amu以下、1000amu以下の有機分子または低分子であり得る；化合物は、少なくとも約30日、60日、120日、6ヶ月または1年の通常大気条件下での半減期を有し得る；化合物は、少なくとも約30日、60日、120日、6ヶ月または1年の溶液中での半減期を有し得る；化合物は、レスベラトロールよりも少なくとも約50%、2倍、5倍、10倍、30倍、50倍または100倍、溶液中で安定であり得る；化合物は、DNA修復因子Ku70の脱アセチル化を促進し得る；化合物はRelA/p65の脱アセチル化を促進し得る；化合物は、一般的な代謝回転速度を上昇させ、TNF誘発アポトーシスに対する細胞の感受性を高め得る。

【0151】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物が、サーチュインの脱アセチル化酵素活性を調節するのに有効な濃度（例えば、インビボ）で、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）クラスIおよび／またはHDACクラスIIを阻害する実質的な能力を有さない。例えば、好ましい態様では、サーチュイン調節化合物がサーチュイン調節化合物であり、HDAC Iおよび／またはHDAC IIの阻害についてEC₅₀よりも少なくとも5倍低い、さらにより好ましくは少なくとも10倍、100倍またはさらに1000倍低いサーチュイン脱アセチル化酵素活性を活性化するためのEC₅₀を有するよう選択される。HDAC Iおよび／またはHDAC II活性をアッセイする方法は、当技術分野で周知であり、このようなアッセイを実施するためのキットは、商業的に購入することができる。例えば、BioVision, Inc. (Mountain View, CA; world wide web at biovision.com) および Thomas Scientific (Swedesboro, NJ; world wide web at tomassci.com) を参照されたい。

【0152】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物が、サーチュインホモログを調節する実質的な能力を有さない。一定の態様では、ヒトサーチュインタパク質の活性化因子が、ヒトサーチュインの脱アセチル化酵素活性を活性化するのに有効な濃度（例えば、インビボ）で、下等真核生物、特に酵母またはヒト病原体からのサーチュインタパク質を活性化する実質的な能力を有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、SIRT1および／またはSIRT3などのヒトサーチュインを活性化するためのEC₅₀、Sir2（例えば、カンジダ、出芽酵母（*S. cerevisiae*）等）などの酵母サーチュインを活性化するためのEC₅₀より少なくとも5倍低い、さらにより好ましくは少なくとも10倍、100倍またはさらに1000倍低い脱アセチル化酵素活性を有するよう選択され得る。別の態様では、下等真核生物、特に酵母またはヒト病原体のサーチュインタパク質の阻害剤が、下等真核生物のサーチュインタパク質の脱アセチル化酵素活性を阻害するのに有効な濃度（例えば、インビボ）でヒトのサーチュインタパク質を阻害する実質的な能力を有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、SIRT1および／またはSIRT3などのヒトサーチュインを阻害するためのIC₅₀、Sir2（例えば、カンジダ、出芽酵母（*S. cerevisiae*）等）などの酵母サーチュインを阻害するためのIC₅₀より少なくとも5倍低い、さらにより好ましくは少なくとも10倍、100倍またはさらに1000倍低い脱アセチル化酵素活性を有するよう選択され得る。

【0153】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物が、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6またはSIRT7の1つ以上などの1種以上のサーチュインタパク質ホモログを調節する能力を有し得る。いくつかの態様では、サーチュイン調節化合物が、SIRT1タンパク質とSIRT3タンパク質の両方を

調節する能力を有する。

【0154】

他の態様では、S I R T 1 調節因子が、ヒト S I R T 1 の脱アセチル化酵素活性を調節するのに有用な濃度（例えば、インピボ）で、例えばヒト S I R T 2、S I R T 3、S I R T 4、S I R T 5、S I R T 6 または S I R T 7 の 1 つ以上などの他のサーチuintanタンパク質ホモログを調節する実質的な能力を有さない。例えば、サーチuintan調節化合物は、ヒト S I R T 2、S I R T 3、S I R T 4、S I R T 5、S I R T 6 または S I R T 7 の 1 つ以上を調節するための E D₅₀ よりも少なくとも 5 倍低い、さらにより好ましくは少なくとも 10 倍、100 倍またはさらに 1000 倍低いヒト S I R T 1 脱アセチル化酵素活性を調節するための E D₅₀ を有するように選択され得る。いくつかの態様では、S I R T 1 調節因子が、S I R T 3 タンパク質を調節する実質的な能力を有さない。

10

【0155】

他の態様では、S I R T 3 調節因子が、ヒト S I R T 3 の脱アセチル化酵素活性を調節するのに有用な濃度（例えば、インピボ）で、例えばヒト S I R T 1、S I R T 2、S I R T 4、S I R T 5、S I R T 6 または S I R T 7 の 1 つ以上などの他のサーチuintanタンパク質ホモログを調節する実質的な能力を有さない。例えば、サーチuintan調節化合物は、ヒト S I R T 1、S I R T 2、S I R T 4、S I R T 5、S I R T 6 または S I R T 7 の 1 つ以上を調節するための E D₅₀ よりも少なくとも 5 倍低い、さらにより好ましくは少なくとも 10 倍、100 倍またはさらに 1000 倍低いヒト S I R T 3 脱アセチル化酵素活性を調節するための E D₅₀ を有するように選択され得る。いくつかの態様では、S I R T 3 調節因子が、S I R T 1 タンパク質を調節する実質的な能力を有さない。

20

【0156】

一定の態様では、サーチuintan調節化合物が、約 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M またはそれ以下のサーチuintanタンパク質に対する結合親和性を有し得る。サーチuintan調節化合物は、その基質または N A D⁺（または他の補因子）についてのサーチuintanタンパク質の見かけの K_m を、少なくとも約 2、3、4、5、10、20、30、50 または 100 倍減少させる（活性化因子）または増加させる（阻害因子）ことができる。一定の態様では、K_m 値が、本明細書に記載される質量分析アッセイを用いて決定される。好ましい活性化化合物は、同様の濃度でレスベラトロールにより引き起こされるよりも大きな程度にその基質もしくは補因子に対するサーチuintanの K_m を低下させる、またはより低い濃度でレスベラトロールにより引き起こされるのと同様にその基質もしくは補因子に対するサーチuintanの K_m を低下させる。サーチuintan調節化合物は、サーチuintanタンパク質の V_{max} を、少なくとも約 2、3、4、5、10、20、30、50 または 100 倍増加させることができる。サーチuintan調節化合物は、約 1 nM 未満、約 10 nM 未満、約 100 nM 未満、約 1 μM 未満、約 10 μM、約 100 μM 未満、または約 1～10 nM、約 10～100 nM、約 0.1～1 μM、約 1～10 μM、または約 10～100 μM の S I R T 1 および／または S I R T 3 タンパク質の脱アセチル化酵素活性を調節するための E D₅₀ を有し得る。サーチuintan調節化合物は、S I R T 1 および／または S I R T 3 タンパク質の脱アセチル化酵素活性を、細胞アッセイまたは細胞ベースアッセイで測定して少なくとも約 5、10、20、30、50 または 100 倍、調節し得る。サーチuintan調節化合物は、同じ濃度のレスベラトロールに対して、少なくとも約 10%、30%、50%、80%、2 倍、5 倍、10 倍、50 倍または 100 倍以上のサーチuintanタンパク質の脱アセチル化酵素活性の誘導を引き起こし得る。サーチuintan調節化合物は、S I R T 1 および／または S I R T 3 を調節するための E D₅₀ よりも少なくとも約 10 倍、20 倍、30 倍、50 倍大きい S I R T 5 を調節するための E D₅₀ を有し得る。

30

40

【0157】

代表的な使用

一定の側面において、本発明は、サーチuintanタンパク質のレベルおよび／または活性を調節するための方法または使用、ならびにその方法または使用を提供する。

50

【0158】

一定の態様では、本発明は、サーチュイン調節化合物がサーチュインタンパク質を活性化する、例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる、サーチュイン調節化合物を使用するための方法または使用を提供する。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、例えば、細胞の寿命を延ばすこと、ならびに多種多様な疾患および障害（例えば、老化またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅等に関連する疾患または障害を含む）を治療および／または予防することを含む、種々の治療用途に有用であり得る。本発明の方法または使用は、薬学的有効量のサーチュイン調節化合物、例えばサーチュイン調節化合物を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。

10

【0159】

理論によって拘束されることを望むものではないが、本発明の活性化因子は、サーチュインタンパク質内の同じ位置（例えば、活性部位または活性部位の K_m もしくは V_{max} に影響を与える部位）でサーチュインと相互作用すると考えられる。これが、一定のクラスのサーチュイン活性化因子および阻害因子が実質的な構造類似性を有し得る理由であると考えられる。

【0160】

一定の態様では、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物が、単独でまたは他の化合物と組み合わせて用いられ得る。一定の態様では、2種以上のサーチュイン調節化合物の混合物が、それを必要とする患者に投与され得る。別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、以下の化合物：レスベラトロール、プテイン、フィセチン、ピセタノールまたはケルセチンの1つ以上と共に投与され得る。代表的な態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、ニコチン酸またはニコチンアミドリボシドと組み合わせて投与され得る。別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を低下させるサーチュイン調節化合物が、以下の化合物：ニコチンアミド（NAM）、スラミン；NF023（Gタンパク質アンタゴニスト）；NF279（プリン作動性受容体アンタゴニスト）；Trolox（6-ヒドロキシ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸）；（-）-エピガロカテキン（3, 5, 7, 3', 4', 5' 部位上のヒドロキシ）；（-）-エピガロカテキンガラート（ヒドロキシ部位5, 7, 3', 4', 5' および3上のガラートエステル）；塩化シアニジン（3, 5, 7, 3', 4'-ペンタヒドロキシフラビリウムクロリド）；塩化デルフィニジン（3, 5, 7, 3', 4', 5'-ヘキサヒドロキシフラビリウムクロリド）；ミリセチン（カンナビセチン；3, 5, 7, 3', 4', 5'-ヘキサヒドロキシフラボン）；3, 7, 3', 4', 5'-ペンタヒドロキシフラボン；ゴシペチン（3, 5, 7, 8, 3', 4'-ヘキサヒドロキシフラボン）、サーチノール（sirtinol）；およびスプリトマイシンの1つ以上と共に投与され得る。さらに別の態様では、1種以上のサーチュイン調節化合物が、例えば、がん、糖尿病、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固、炎症、潮紅、肥満、老化、ストレス等を含む種々の疾患を治療または予防するための1種以上の治療剤と共に投与され得る。種々の態様では、サーチュイン調節化合物を含んでなる併用療法が、（1）1種以上の治療剤（例えば、本明細書に記載される1種以上の治療剤）と組み合わせて1種以上のサーチュイン調節化合物を含んでなる医薬組成物；（2）サーチュイン調節化合物および治療剤が同じ組成物中に製剤化されていない（ただし、同じキットまたはパッケージ、例えば、ブリスターパックまたは他のマルチチャンバーパッケージ；使用者によって分離され得る接続され、別個に密閉された容器（例えば、箔パウチ）；または化合物（複数可）および他の治療剤（複数可）が別々の容器中にあるキット内に存在してもよい）1種以上のサーチュイン調節化合物と、1種以上の治療剤の同時投与を指し得る。別個の製剤を使用する場合、サーチュイン調節化合物は、別の治療剤の投与と同時に、間欠的に、互い違いに、投与の前に、後に、またはこれらの組合せで投与され得る。

20

30

40

50

【0161】

一定の態様では、本明細書に記載される化合物を使用して疾患または障害を軽減、予防または治療するための方法または使用が、サーチュイン、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2および／またはSIRT3、またはそのホモログのタンパク質レベルを増加させることも含んでなることができる。タンパク質レベルの増加は、サーチュインをコードする核酸の1つ以上のコピーを細胞に導入することによって達成することができる。例えば、サーチュインをコードする核酸を哺乳動物細胞に導入すること、例えば、GenBank登録番号NP_036370に示されるアミノ酸配列をコードする核酸を導入することによってSIRT1のレベルを増加させること、および／またはGenBank登録番号AAH01042に示されるアミノ酸配列をコードする核酸を導入することによってSIRT3のレベルを増加させることによって、哺乳動物細胞中のサーチュインレベルを増加させることができる。

10

【0162】

サーチュインのタンパク質レベルを増加させるために細胞に導入される核酸は、サーチュイン、例えば、SIRT1および／またはSIRT3タンパク質の配列と少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%または99%同一であるタンパク質をコードし得る。例えば、タンパク質をコードする核酸は、SIRT1（例えば、GenBank登録番号NM_012238）および／またはSIRT3（例えば、GenBank登録番号BC001042）タンパク質をコードする核酸と少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%または99%同一であり得る。核酸はまた、好ましくはストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、野生型サーチュイン、例えば、SIRT1および／またはSIRT3タンパク質をコードする核酸とハイブリダイズする核酸であり得る。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、ハイブリダイゼーションおよび65℃で0.2×SSC中での洗浄を含み得る。野生型サーチュインタンパク質とは異なるタンパク質、例えば野生型サーチュインの断片であるタンパク質をコードする核酸を使用する場合、タンパク質は好ましくは生物学的に活性である、例えば脱アセチル化可能である。生物学的に活性であるサーチュインの一部を細胞内で発現させることが必要なだけである。例えば、GenBank登録番号NP_036370を有する野生型SIRT1とは異なるタンパク質は、好ましくはそのコア構造を含有する。コア構造はしばしば、NAD結合ドメインならびに基質結合ドメインを含むGenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド237～932によってコードされるGenBank登録番号NP_036370のアミノ酸62～293を指す。SIRT1のコアドメインはまた、GenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド834～1394によってコードされるGenBank登録番号NP_036370の約アミノ酸261～447；GenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド777～1532によってコードされるGenBank登録番号NP_036370の約アミノ酸242～493；またはGenBank登録番号NM_012238のヌクレオチド813～1538によってコードされるGenBank登録番号NP_036370の約アミノ酸254～495を指し得る。タンパク質が生物学的機能、例えば脱アセチル化能力を保持しているかどうかは、当技術分野で公知の方法に従って決定することができる。

20

30

40

【0163】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物を使用して疾患または障害を軽減、予防または治療するための方法または使用が、サーチュイン、例えば、ヒトSIRT1、SIRT2および／またはSIRT3、またはそのホモログのタンパク質レベルを低下させることも含んでなることができる。サーチュインタンパク質レベルを低下させることは、当技術分野で公知の方法または使用に従って達成することができる。例えば、サーチュインを標的とするsiRNA、アンチセンス核酸またはリボザイムを細胞内で発現させることができる。ドミナントネガティブサーチュイン変異体、例えば脱アセチル化能のない変異体も使用することができる。例えば、Luoら（2001）Cell 107：137に記載されているSIRT1の変異体H363Yを使用することができる。あるいは、転写を阻

50

害する薬剤を使用することができる。

【0164】

サーチuintanパク質レベルを調節するための方法または使用は、サーチuintanをコードする遺伝子の転写を調節するための方法または使用、対応するmRNAを安定化／不安定化するための方法または使用、および当技術分野で公知の他の方法も含む。

【0165】

老化／ストレス

一側面では、本発明は、細胞をサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させる本発明のサーチuintan調節化合物と接触させることによって、細胞の寿命を延ばす、細胞の増殖能力を延ばす、細胞の老化を遅延させる、細胞の生存を促進する、細胞の細胞性老化を遅延させる、カロリー制限の効果を模倣する、細胞のストレスに対する抵抗性を増加させる、または細胞のアポトーシスを防止する方法を提供する。代表的な態様では、方法または使用が、細胞をサーチuintan調節化合物と接触させることを含んでなる。

10

【0166】

本明細書に記載される方法または使用を使用して、細胞、特に初代細胞（すなわち、生物、例えばヒトから得られた細胞）が細胞培養液中で生存し続けることができる時間の量を増加させることができる。胚性幹（ES）細胞および多能性細胞、ならびにこれらから分化した細胞を、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で処理して、細胞またはその子孫をより長期間培養し続けることができる。このような細胞を、例えば、生体外修飾後に、対象への移植に使用することもできる。

20

【0167】

一側面では、長期間保存されることを意図した細胞を、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で処理することができる。して、細胞は懸濁状態（例えば、血球、血清、生物学的増殖培地等）であってもよく、または組織もしくは器官に存在してもよい。例えば、輸血目的で個体から採取された血液を、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で処理して、血球をより長期間保存することができる。さらに、法医学目的で使用される血液を、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を用いて保存してもよい。その寿命を延ばすためまたはアポトーシスから保護するために処理され得る他の細胞には、消費するための細胞、例えば、ヒト以外の哺乳動物の細胞（肉など）または植物細胞（野菜など）が含まれる。

30

【0168】

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、発達および／または成長過程を変化させる、遅延させるまたは加速するために、哺乳動物、植物、昆虫または微生物の発達および成長段階中に適用することもできる。

【0169】

別の側面では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、例えば固形組織移植片、臓器移植、細胞懸濁液、幹細胞、骨髄細胞等を含む移植または細胞療法に有用な細胞を処理することができる。細胞または組織は、自己移植片、同種移植片、同系移植片または異種移植片であり得る。細胞または組織を、対象への投与／移植前に、投与／移植と同時に、および／または投与／移植後に、サーチuintan調節化合物で処理することができる。細胞または組織を、ドナー個体から細胞または組織を除去する前に、ドナー固体から細胞または組織を除去した後生体外で、またはレシピエントへの移植後に、処理することができる。例えば、ドナーまたはレシピエント個体は、サーチuintan調節化合物で全身処理され得る、またはサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で局所処理された細胞／組織のサブセットを有し得る。一定の態様では、細胞または組織（またはドナー／レシピエント個体）が、例えば、免疫抑制剤、サイトカイン、血管新生因子などの、移

40

50

植片生存を延長するために有用な別の治療剤でさらに処理され得る。

【0170】

さらに他の態様では、細胞を、インビボでサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で処理して、例えば、その寿命を延ばすまたはアポトーシスを防止することができる。例えば、皮膚または上皮細胞をサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で処理することによって、皮膚を老化（例えば、皺の発生、弾性の喪失等）から保護することができる。代表的な態様では、皮膚を、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を含んでなる医薬組成物または化粧品組成物と接触させる。本明細書に記載される方法または使用に従って治療することができる代表的な皮膚の苦痛または皮膚の状態は、炎症、日光損傷または自然老化に関連するまたはこれらによって引き起こされる障害または疾患を含む。例えば、組成物は、接触性皮膚炎（刺激性接触性皮膚炎およびアレルギー性接触性皮膚炎を含む）、アトピー性皮膚炎（アレルギー性湿疹としても知られている）、日光角化症、角質化障害（湿疹を含む）、表皮水疱症疾患（天疱瘡を含む）、剥離性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、紅斑（多形性紅斑および結節性紅斑を含む）、日光または他の光源によって引き起こされる損傷、円板状エリテマトーデス、皮膚筋炎、乾癬、皮膚がんおよび自然老化の影響の予防または治療に有用性を見出している。別の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物が、治癒を促進するために、例えば、第1度、第2度もしくは第3度熱傷および／または熱的、化学的もしくは電気的な熱傷を含む創傷および／または熱傷の治療に使用され得る。製剤は、局所的に、皮膚または粘膜組織に投与され得る。

10

20

【0171】

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1種以上のサーチuintan調節化合物を含んでなる局所製剤を、予防的（例えば、化学予防的）組成物として使用することもできる。化学予防法で使用される場合、感受性皮膚を、特定の個体において目に見える状態の前に処理する。

【0172】

サーチuintan調節化合物は、対象に局所的または全身的に送達することができる。一定の態様では、サーチuintan調節化合物を、注射、局所製剤等によって、対象の組織または器官に局所的に送達する。

30

【0173】

別の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物が、対象における細胞性老化によって誘発されるまたは悪化する疾患または状態を治療または予防するため；例えば老化の開始後の、対象の老化速度を低下させるための方法または使用；対象の寿命を延ばすための方法または使用；寿命に関連する疾患または状態を治療または予防するための方法または使用；細胞の増殖能力に関連する疾患または状態を治療または予防するための方法または使用；および細胞損傷または死に起因する疾患または状態を治療または予防するための方法または使用に使用され得る。一定の態様では、方法が、対象の寿命を短くする疾患の発生率を低下させることによって作用しない。一定の態様では、方法が、がんなどの疾患によって引き起こされる致死率を低下させることによって作用しない。

40

【0174】

さらに別の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物が、一般的にその細胞の寿命を増加させる、ならびにその細胞をストレスおよび／またはアポトーシスから保護するために、対象に投与され得る。対象を本明細書に記載される化合物で治療することは、対象にホルミシス、すなわち、生物に有益な軽度のストレスを与えることに類似し、寿命を延ばすことができると考えられる。

【0175】

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を対象に投与して、脳卒中、心臓病、心不全、関節炎、高血圧およびアルツハイマー

50

病などの老化および老化関連の結果または疾患を予防することができる。治療することができる他の状態には、例えば、白内障、緑内障および黄斑変性などの眼の老化に関連する眼障害が含まれる。サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、細胞死から細胞を保護するために、細胞死に関連する疾患、例えば慢性疾患の治療のために対象に投与することもできる。代表的な疾患には、神経細胞死、神経機能不全、または筋細胞死または機能不全に関連する疾患（パーキンソン病、アルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症および筋ジストロフィーなど）；エイズ；劇症肝炎；脳の変性に関連する疾患（クロイツフェルト・ヤコブ病、網膜色素変性症および小脳変性症など）；骨髄異形成（再生不良性貧血など）；虚血性疾患（心筋梗塞および脳卒中など）；肝疾患（アルコール性肝炎、B型肝炎およびC型肝炎など）；関節疾患（骨関節炎など）；粥状動脈硬化；脱毛症；UV光による皮膚の損傷；扁平苔癬；皮膚の萎縮；白内障；および移植片拒絶反応が含まれる。細胞死は、手術、薬物療法、化学的暴露または放射線暴露によっても引き起こされ得る。

10

【0176】

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、急性疾患、例えば、器官もしくは組織の損傷を患っている対象、例えば、脳卒中もしくは心筋梗塞を患っている対象または脊髄損傷を患っている対象に投与することもできる。サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用してアルコール性肝臓を修復することもできる。

心血管疾患

20

【0177】

別の態様では、本発明は、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、それを必要とする患者に投与することによって心血管疾患を治療および／または予防する方法を提供する。

【0178】

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を用いて治療または予防することができる心血管疾患には、心筋症または心筋炎、例えば、特発性心筋症、代謝性心筋症、アルコール性心筋症、薬物誘発性心筋症、虚血性心筋症および高血圧性心筋症が含まれる。また、大血管（巨大血管性疾患）、例えば、大動脈、冠動脈、頸動脈、脳血管動脈、腎動脈、腸骨動脈、大腿動脈および膝窩動脈のアテローム性障害が本明細書に記載される化合物および方法または使用を用いて治療可能または予防可能である。治療または予防することができる他の血管疾患には、血小板凝集、網膜細動脈、糸球体細動脈、神経栄養血管、心臓細動脈、ならびに眼、腎臓、心臓と中枢および末梢神経系の関連毛細血管床に関連するものが含まれる。サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物はまた、個体の血漿中のHDLレベルを増加させるために使用され得る。

30

【0179】

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物で治療することができるさらに他の障害には、例えば冠動脈インターベンション後の再狭窄、ならびに高密度および低密度コレステロールの異常なレベルに関連する障害が含まれる。

40

【0180】

一定の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物が、別の心血管作用薬との併用療法の一部として投与され得る。一定の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物が、抗不整脈薬との併用療法の一部として投与され得る。別の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物が、別の心血管作用薬との併用療法の一部として投与され得る。

【0181】

細胞死／がん

50

サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintin調節化合物を、一定用量の放射線または毒素を最近受けたまたは受ける可能性が高い対象に投与することができる。一定の態様では、放射線または毒素の用量が、仕事関連または医療処置の一部として受けられる、例えば予防措置として投与される。別の態様では、放射線または毒素の暴露が意図せずに受けられる。このような場合、化合物を、好ましくは、アポトーシスおよびその後の急性放射線症候群の発症を阻害するために、暴露後可能な限り早く投与する。

【0182】

サーチuintin調節化合物を、がんを治療および／または予防するために使用することもできる。一定の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintin調節化合物が、がんを治療および／または予防するために使用され得る。カロリー制限は、がんを含む加齢性障害の発生の低下に関連している。したがって、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性の増加は、例えばがんなどの加齢性障害の発生を治療および／または予防するために有用であり得る。サーチuintin調節化合物を用いて治療することができる代表的ながんは、脳および腎臓のがん；乳がん、前立腺がん、精巣がんおよび卵巣がんを含むホルモン依存性がん；リンパ腫および白血病である。固形腫瘍に関連するがんでは、調節化合物を腫瘍に直接投与することができる。血球の癌、例えば、白血病は、調節化合物を血流または骨髄に投与することによって治療することができる。良性細胞増殖、例えば疣贅を治療することもできる。治療することができる他の疾患には、自己免疫細胞を除去すべき、自己免疫疾患、例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症および関節炎が含まれる。ヘルペス、HIV、アデノウイルスおよびHTLV-1に関連する悪性および良性障害などのウイルス感染症も、サーチuintin調節化合物の投与によって治療することができる。あるいは、細胞を、対象から得て、ある望ましくない細胞、例えば、がん細胞を除去するために生体外で処理し、同じまたは異なる対象に投与することができる。

【0183】

化学療法剤は、抗がん活性を有するものとして本明細書に記載される調節化合物、例えば、アポトーシスを誘導する化合物、寿命を減少させる化合物、または細胞をストレスに敏感にする化合物と同時投与することができる。化学療法剤は、細胞死を誘導する、または寿命を減少させる、またはストレスに対する感受性を増加させるものとして本明細書に記載されるサーチuintin調節化合物とそれ自身で、ならびに／あるいは他の化学療法剤と組み合わせて使用することができる。慣用的な化学療法剤に加えて、本明細書に記載されるサーチuintin調節化合物を、望ましくない細胞増殖に寄与する細胞成分の発現を阻害するアンチセンスRNA、RNAiまたは他のポリヌクレオチドと共に使用することもできる。

【0184】

サーチuintin調節化合物および慣用的な化学療法剤を含んでなる併用療法は、慣用的な化学療法剤がより低投与量でより大きな効果を発揮することを可能にするので、当技術分野で公知の併用療法より有利となり得る。好ましい態様では、化学療法剤または慣用的な化学療法剤の組合せについての有効用量（ED₅₀）が、サーチuintin調節化合物と組み合わせて使用する場合、化学療法剤単独についてのED₅₀の少なくとも2倍小さく、さらにより好ましくは5倍、10倍またはさらに25倍小さい。逆に、このような化学療法剤またはこのような化学療法剤の組合せについての治療指数（TI）は、本明細書に記載されるサーチuintin調節化合物と組み合わせて使用する場合、慣用的な化学療法計画単独についてのTIより少なくとも2倍大きく、さらにより好ましくは5倍、10倍またはさらに25倍大きくなり得る。

【0185】

ニューロン疾患／障害

一定の側面では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintin調節化合物を使用して、神経変性疾患、および中枢神経系（CNS）、脊髄ま

10

20

30

40

50

たは末梢神経系（PNS）に対する外傷性または機械的損傷を患っている患者を治療することができる。神経変性疾患は、典型的には、脳細胞の萎縮および／または死に起因し得る、ヒト脳の質量および体積の減少を伴い、これは、老化に起因する健康な人におけるものよりもはるかに重大である。神経変性疾患は、特定の脳領域の進行性変性（例えば、神経細胞の機能不全および死）により、長期の正常な脳機能の後に徐々に進展し得る。あるいは、外傷または毒素に関連するものなどの神経変性疾患は、急速な発症を有し得る。脳変性の実際の発症は、臨床的発現に何年も先行する場合がある。神経変性疾患の例には、それだけに限らないが、アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）、ハンチントン病（HD）、筋萎縮性側索硬化症（ALS；ルー・ゲーリック病）、びまん性レビー小体病、有棘赤血球舞蹈病、原発性側索硬化症、眼疾患（眼性神経炎）、化学療法誘発性神経症（例えば、ビンクリスチン、パクリタキセル、ボルテゾミブによる）、糖尿病誘発性神経症およびフリートライヒ運動失調症が含まれる。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、これらの障害および以下に記載される他の障害を治療することができる。

10

【0186】

ADは記憶喪失、異常行動、人格の変化および思考能力の低下をもたらすCNS障害である。これらの損失は、特定のタイプの脳細胞の死ならびにこれらの間の接続およびその支持ネットワーク（例えば、グリア細胞）の崩壊に関連する。最も初期の症状は、最近の記憶の喪失、誤った判断および人格の変化を含む。PDは、無制御の体の動き、硬直、振戦およびジスキネジアを引き起こすCNS障害であり、ドーパミンを産生する脳の領域における脳細胞の死に関連する。ALS（運動ニューロン疾患）は、脳を骨格筋と接続するCNSの成分である運動ニューロンを攻撃するCNS障害である。

20

【0187】

HDは、無制御の動き、知能の喪失および情緒障害を引き起こす別の神経変性疾患である。テイ・サックス病およびサンドホフ病は、GM2ガングリオシドおよび β -ヘキソサミニダーゼについて関連する糖脂質基質が神経系に蓄積し、急性神経変性を誘因する糖脂質貯蔵疾患である。

【0188】

アポトーシスが免疫系におけるAIDS病因において役割を果たすことは周知である。しかしながら、HIV-1はまた、本発明のサーチュイン調節化合物で治療することができる神経疾患も誘発する。

30

【0189】

ニューロン喪失は、ヒトのクロイツフェルトヤコブ病、牛のBSE（狂牛病）、羊とヤギのスクレイピー病、およびネコのネコ海綿状脳症（FSE）などのプリオン病の顕著な特徴でもある。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、これらの前の疾患に起因するニューロン喪失を治療または予防するのに有用であり得る。

【0190】

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、軸索障害を伴う任意の疾患または障害を治療または予防することができる。遠位軸索症は、末梢神経系（PNS）ニューロンのいくつかの代謝または毒性障害に起因する末梢神経障害の一種である。これは、代謝または毒性障害に対する神経の最も一般的な反応であるので、糖尿病、腎不全、欠陥症候群（栄養失調およびアルコール中毒など）、毒素または薬物の影響などの代謝性疾患によって引き起こされ得る、遠位軸索症を有する者は、通常、対称な手袋靴下型感覚運動障害を示す。深部腱反射および自律神経系（ANS）機能も、患部において失われるまたは減少する。

40

【0191】

糖尿病性神経障害は、真性糖尿病に関連する神経障害である。糖尿病性神経障害に関連し得る比較的一般的な状態には、第III脳神経麻痺；単神経障害；多発単神経炎；糖尿病性筋萎縮症；有痛性多発性神経障害；自律神経障害；および胸腹部神経障害が含まれる

50

。

【0192】

末梢神経障害は、末梢神経系の神経への損傷の医学用語であり、神経の疾患または全身性疾患の副作用のいずれかによって引き起こされ得る。末梢神経障害の主な原因には、発作、栄養不足およびHIVが含まれるが、糖尿病が最も考えられ得る原因である。

【0193】

代表的な態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、再発性MSおよび単一症候性MSを含む多発性硬化症（MS）ならびに他の脱髄状態、例えば、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（CIDD）、またはそれに関連する症状を治療または予防することができる。

10

【0194】

さらに別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、疾患、傷害（外科的介入を含む）または環境的外傷（例えば、神経毒、アルコール中毒等）による外傷を含む神経に対する外傷を治療することができる。

【0195】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物はまた、種々のPNS障害の症状を予防、治療および緩和するために有用であり得る。「末梢神経障害」という用語は、脳および脊髄の外側の神経—末梢神経—が損傷している広範な障害を含む。末梢神経障害は、末梢神経炎とも呼ばれることがある、または多くの神経が関与する場合、多発神経障害または多発神経炎という用語が使用され得る。

20

【0196】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で治療可能なPNS疾患には、糖尿病、ハンセン病、シャルコー・マリー・トゥース病、ギラン・バレー症候群および腕神経叢神経障害（頸部および第1胸部の根、腕神経叢の神経幹、索、および末梢神経成分の疾患）が含まれる。

【0197】

別の態様では、サーチュイン調節化合物を使用して、ポリグルタミン病を治療または予防することができる。代表的なポリグルタミン病には、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、ハンチントン病（HD）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（Haw River症候群）、脊髄小脳失調症1型、脊髄小脳失調症2型、脊髄小脳失調症3型（Machado-Joseph病）、脊髄小脳失調症6型、脊髄小脳失調症7型および脊髄小脳失調症17型が含まれる。

30

【0198】

一定の態様では、本発明は、細胞への血流の減少に応答した損傷を予防するために、中枢神経系細胞を治療する方法を提供する。典型的には、予防され得る損傷の重症度は、大部分が細胞への血流の減少の程度および減少の持続期間に依存する。一定の態様では、アポトーシスまたは壊死細胞死が防止され得る。なおさらなる態様では、細胞傷害性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症などの虚血媒介性損傷を予防することができる。各態様では、中枢神経系細胞が、脊髄細胞または脳細胞であり得る。

40

【0199】

別の側面は、中枢神経系の虚血状態を治療するためにサーチュイン調節化合物を対象に投与することを含む。いくつかの中枢神経系の虚血状態が、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物によって治療され得る。一定の態様では、虚血状態が、アポトーシスまたは壊死細胞死、細胞傷害性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症などの任意のタイプの虚血性中枢神経系損傷をもたらす脳卒中である。脳卒中は、脳の任意の領域に影響を与え得る、または脳卒中の発生をもたらすことが一般的に知られている任意の病因によって引き起こされ得る。この態様の1つの代替では、脳卒中が脳幹脳卒中である。この態様の別の代替では、脳卒中が小脳脳卒中である。さらに別の態様では、脳卒中が塞栓性脳卒中である。さらに別の代替では、脳卒中が出血性脳卒中であり得る。さらなる態様では、脳卒

50

中が血栓性脳卒中である。

【0200】

さらに別の側面では、サーチイン調節化合物を投与して、中枢神経系虚血状態後の虚血コアの梗塞サイズを減少させることができる。さらに、サーチイン調節化合物が、中枢神経系虚血状態後の虚血ペナンプラまたは移行帯のサイズを減少させるために有益に投与され得る。

【0201】

一定の態様では、組合せ薬物計画が、神経変性障害またはこれらの状態に関連する続発性状態を治療または予防するための薬物または化合物を含み得る。したがって、組合せ薬物計画は、1種以上のサーチイン活性化因子と、1種以上の抗神経変性剤とを含み得る。

10

【0202】

血液凝固障害

他の側面では、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を使用して、血液凝固障害（または止血障害）を治療または予防することができる。本明細書において互換的に使用される場合、「止血」、「血液凝固」および「凝結」という用語は、血管収縮および凝固の生理学的特性を含む出血の制御を指す。血液凝固は、傷害、炎症、疾患、先天性欠損、機能不全または他の破壊後の哺乳類循環の完全性を維持するのを助ける。さらに、血餅の形成は、損傷の場合に出血を制限する（止血）だけでなく、重要な動脈または静脈の閉塞による動脈硬化性疾患の状況において、重度の器官損傷および死につながる可能性がある。したがって、血栓症は間違った時間および場所での血餅形成である。

20

【0203】

したがって、本発明は、心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈疾患による肢の喪失または肺塞栓症などの血液凝固障害を予防または治療するために、血餅の形成を阻害することを目的とする抗凝固および抗血栓治療を提供する。

【0204】

本明細書において互換的に使用される場合、「止血を調節するまたは止血の調節」および「止血を制御もするまたは止血の制御」は、止血の誘導（例えば、刺激または増加）ならびに止血の阻害（例えば、低下または減少）を含む。

30

【0205】

一側面では、本発明は、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を投与することによって、対象における止血を低減または阻害する方法を提供する。本明細書に開示される組成物、方法または使用は、血栓性障害の治療または予防に有用である。本明細書中で使用される場合、「血栓性障害」は、過剰なもしくは望ましくない凝固または止血活性、または過凝固性状態を特徴とする任意の障害または状態を含む。血栓性障害は、血小板接着および血栓形成を伴う疾患または障害を含み、血栓形成の増加傾向、例えば、血栓の数の増加、幼時の血栓症、血栓症の家族性傾向、および異常な部位の血栓症として現れ得る。

【0206】

別の態様では、組合せ薬物計画が、血液凝固障害またはこれらの状態に関連する続発性状態を治療または予防するための薬物または化合物を含み得る。したがって、組合せ薬物計画は、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1種以上のサーチイン調節化合物と、1種以上の抗凝固剤または抗血栓剤とを含み得る。

40

【0207】

体重管理

別の側面では、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物が、対象における体重増加または肥満を治療または予防するために使用され得る。例えば、サーチインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチイン調節化合物を使用して、例えば、遺伝的肥満、食事性肥満、ホルモン関連肥

50

満、医薬品の投与に関連する肥満を治療または予防する、対象の体重を減少させる、あるいは対象の体重増加を低減または予防することができる。このような治療を必要とする対象は、肥満、肥満になりやすい、過体重または過体重になりやすい対象であり得る。肥満または過体重になりやすい対象は、例えば、家族歴、遺伝学、食事、活動レベル、医薬品摂取またはこれらの種々の組合せに基づいて同定することができる。

【0208】

さらに他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、対象における体重減少を促進することによって治療または予防され得る種々の他の疾患および状態を患っている対象に投与され得る。このような疾患には、例えば、高血圧症、高血圧、高血中コレステロール、脂質異常症、2型糖尿病、インスリン抵抗性、耐糖能障害、高インスリン血症、冠動脈心疾患、狭心症、うっ血性心不全、脳卒中、胆石、胆嚢炎および胆石症、痛風、骨関節炎、閉塞性睡眠時無呼吸および呼吸障害、ある種のがん（子宮内膜、乳房、前立腺および結腸など）、妊娠合併症、女性生殖の不健康（月経不順、不妊、不規則な排卵など）、膀胱制御障害（腹圧性尿失禁など）、尿酸性腎結石症；精神障害（うつ病、摂食障害、歪んだ身体イメージおよび低自尊心など）が含まれる。最後に、エイズを有する患者は、エイズのための併用療法に反応して、脂肪異栄養またはインスリン抵抗性を発症し得る。

10

【0209】

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、インビトロまたはインビボのいずれにせよ脂肪生成または脂肪細胞分化を阻害するために使用され得る。本発明のこのような方法または使用は、肥満を治療または予防するために使用され得る。

20

【0210】

他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、食欲を低下させるおよび／または満腹度を増加させ、それによって、体重減少または体重増加の回避を引き起こすために使用され得る。このような治療を必要とする対象は、過体重、肥満または過体重もしくは肥満になりやすい対象であり得る。方法は、毎日、または1日おき、または1週間に1回、例えば、丸剤の形態の用量を対象に投与する工程を含んでなることができる。用量は「食欲を低下させる用量」であってもよい。

30

【0211】

代表的な態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、体重増加または肥満を治療または予防するために併用療法として投与され得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる1種以上のサーチュイン調節化合物が、1種以上の抗肥満薬と組み合わせて投与され得る。

【0212】

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を投与して、薬物誘導体重増加を減少させることができる。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を、食欲を刺激する、または体重増加、特に保水以外の因子による体重増加を引き起こし得る医薬品との併用療法として投与することができる。

40

【0213】

代謝障害／糖尿病

別の側面では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、インスリン抵抗性、前糖尿病状態、II型糖尿病および／またはその合併症などの代謝障害を治療または予防するために使用され得る。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の投与は、対象におけるインスリン感受性を増加させる、および／またはインスリンレベルを低下させることができる。このような治療を必要とする対象は、II型糖尿病のインスリン抵抗性も

50

しくは他の前駆症状を有する対象、I I 型糖尿病を有する対象、またはこれらの状態のいずれかを発症しやすい対象であり得る。例えば、対象は、インスリン抵抗性を有する、例えばインスリンの高循環レベルおよび／または関連する状態、例えば、高脂血症、異常脂質生成、高コレステロール血症、耐糖能障害、高血中グルコース糖レベル、シンドローム X、高血圧、粥状動脈硬化および脂肪異常栄養症の他の症状を有する対象であり得る。

【0214】

代表的な態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、代謝障害を治療または予防するために併用療法として投与され得る。例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる 1 種以上のサーチュイン調節化合物が、1 種以上の抗糖尿病薬と組み合わせて投与され得る。

10

【0215】

炎症性疾患

他の側面では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、炎症に関連する疾患または障害を治療または予防することができる。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、炎症の開始前、開始時または開始後に投与することができる。予防的に使用される場合、化合物は、好ましくは、炎症反応または症状の前に提供される。化合物の投与は、炎症反応または症状を予防または軽減することができる。

【0216】

別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、喘息、気管支炎、肺線維症、アレルギー性鼻炎、酸素毒性、肺気腫、慢性気管支炎、急性呼吸窮迫症候群、および任意の慢性閉塞性肺疾患（COPD）を含むアレルギーおよび呼吸状態を治療または予防することができる。これらの化合物を使用して、B 型肝炎および C 型肝炎を含む慢性肝炎感染症を治療することができる。

20

【0217】

さらに、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、自己免疫疾患および／または自己免疫疾患に関連する炎症、例えば、関節炎（慢性関節リウマチ、乾癬性関節炎および強直性脊椎炎を含む）、ならびに器官-組織自己免疫疾患（例えば、レイノー症候群）、潰瘍性大腸炎、クローン病、口腔粘膜炎、強皮症、重症筋無力症、移植拒絶反応、内毒素ショック、敗血症、乾癬、湿疹、皮膚炎、多発性硬化症、自己免疫性甲状腺炎、ブドウ膜炎、全身性エリテマトーデス、アジソン病、自己免疫多腺性疾患（自己免疫多腺性症候群としても知られている）およびグレーブス病を治療することができる。

30

【0218】

一定の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる 1 種以上のサーチュイン調節化合物が、単独で、または炎症の治療もしくは予防に有用な他の化合物と組み合わせて使用され得る。

【0219】

潮紅

別の側面では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、障害の症状である潮紅および／またはのぼせの発生率または重症度を低減するために使用され得る。例えば、本方法は、がん患者における潮紅および／またはのぼせの発生率または重症度を低減するための、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の単独でのまたは他の薬剤と組み合わせての使用を含む。他の態様では、方法が、更年期および閉経後の女性における潮紅および／またはのぼせの発生率または重症度を低減するためのサーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物の使用を提供する。

40

【0220】

別の側面では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサー

50

チューイン調節化合物が、別の薬物療法の副作用である潮紅および／またはのぼせ、例えば、薬物誘発性潮紅の発生率または重症度を低減するための療法として使用され得る。一定の態様では、薬物誘発性潮紅を治療および／または予防する方法が、少なくとも1種の潮紅誘発化合物と、少なくとも1種のサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物とを含んでなる製剤を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる。他の態様では、薬物誘発性潮紅を治療する方法が、1種以上の潮紅を誘発する化合物と、1種以上のサーチuintan調節化合物とを別々に投与する工程を含んでなり、例えば、サーチuintan調節化合物および潮紅誘発剤が同じ組成物に製剤化されていない。別個の製剤を使用する場合、サーチuintan調節化合物は、(1)潮紅誘発剤の投与と同時に、(2)潮紅誘発剤と間欠的に、(3)潮紅誘発剤の投与と互い違いに、(4)潮紅誘発剤の投与前に、(5)潮紅誘発剤の投与後に、および(6)これらの種々の組合せで投与され得る。代表的な潮紅誘発剤には、例えば、ナイアシン、ラロキシフェン、抗うつ薬、抗精神病薬、化学療法薬、カルシウムチャネル遮断薬および抗生物質が含まれる。

10

【0221】

一定の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、血管拡張薬または抗高脂血症薬（抗コレステロール薬および脂肪作用薬を含む）の潮紅副作用を低減することができる。代表的な態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、ナイアシンの投与に関連する潮紅を低減することができる。

20

【0222】

別の態様では、本発明は、潮紅副作用が低減した高脂血症を治療および／または予防する方法を提供する。別の代表的な態様では、方法が、ラロキシフェンの潮紅副作用を低減するためのサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物の使用を含む。別の代表的な態様では、方法が、抗うつ薬または抗精神病薬の潮紅副作用を低減するためのサーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物の使用を含む。例えば、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、セロトニン再取り込み阻害剤または5HT₂受容体アンタゴニストと併せて使用（別々にまたは一緒に投与）することができる。

30

【0223】

一定の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、セロトニン再取り込み阻害剤（SRI）による治療の一部として使用して、潮紅を低減することができる。さらに別の代表的な態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、シクロホスファミドおよびタモキシフェンなどの化学療法剤の潮紅副作用を低減することができる。

【0224】

別の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、アムロジピンなどのカルシウムチャネル遮断薬の潮紅副作用を低減することができる。

40

【0225】

別の態様では、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を使用して、抗生物質の潮紅副作用を低減することができる。例えば、サーチuintanパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチuintan調節化合物を、レボフロキサシンと組み合わせて使用することができる。

【0226】

眼疾患

本発明の一側面は、本明細書で開示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩、プロドラッグもしくは代謝誘導体から選択される治療投薬量のサーチuintan調節因子を患者

50

に投与することによって、視力障害を阻害、軽減または治療する方法である。

【0227】

本発明の一定の側面では、視覚障害が、視神経または中枢神経系の損傷によって引き起こされる。特定の態様では、視神経損傷が、緑内障によって生じるような高い眼内圧によって引き起こされる。他の特定の態様では、視神経損傷が、しばしば視神経炎などの感染症または免疫（例えば、自己免疫）応答に関連する神経の腫脹によって引き起こされる。

【0228】

本発明の一定の側面では、視力障害が網膜損傷によって引き起こされる。特定の態様では、網膜損傷が眼への血流障害（例えば、動脈硬化症、血管炎）によって引き起こされる。特定の態様では、網膜損傷が、黄斑の崩壊（例えば、滲出性または非滲出性黄斑変性）によって引き起こされる。

10

【0229】

網膜疾患の例には、滲出型加齢黄斑変性、非滲出型加齢黄斑変性、網膜電子人工補綴およびRPE移植加齢黄斑変性、急性多発性小板状網膜色素上皮症、急性網膜壊死、ベスト病、網膜動脈分枝閉塞症、網膜静脈分枝閉塞症、がん関連および関連自己免疫網膜症、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、中心性漿液性網脈絡膜症、イールズ病、黄斑上膜、網膜格子状変性、細動脈瘤、糖尿病黄斑浮腫、Irvine-Gass黄斑浮腫、黄斑円孔、網膜下新生血管膜、広汎性片眼性亜急性視神経網膜炎、非偽水晶体嚢胞様黄斑浮腫、推定眼ヒストプラズマ症候群、滲出型網膜剥離、術後網膜剥離、増殖性網膜剥離、破裂性網膜剥離、牽引性網膜剥離、網膜色素変性症、サイトメガロウイルス性網膜炎、網膜芽腫、未熟児網膜症、散弾状網膜症（Birdshot Retinopathy）、背景糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、異常ヘモグロビン症網膜症、Purtscher網膜症、バルサルバ網膜症、若年性網膜症、老人性網膜症、テルソン症候群および白点症候群が含まれる。

20

【0230】

他の典型的な疾患には、眼細菌感染症（結膜炎、角膜炎、結核、梅毒、淋病）、ウイルス感染症（例えば、眼単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルス、サイトメガロウイルス網膜炎、ヒト免疫不全ウイルス（HIV））、ならびにHIVまたは他のHIV関連および他の免疫不全関連眼疾患に続発する進行性網膜外層壊死が含まれる。さらに、眼疾患には、真菌感染症（例えば、カンジダ脈絡膜炎、ヒストプラズマ症）、原生動物感染症（例えば、トキソプラズマ症）およびその他（眼トキソカラ症およびサルコイドーシスなど）が含まれる。

30

【0231】

本発明の一側面は、化学療法薬（例えば、神経毒性薬物、またはステロイドなどの眼内圧を上昇させる薬物）で治療を受けている対象における視力障害を阻害、軽減または治療する方法であって、治療投与量の本明細書に開示されるサーチイン調節因子をこのような治療を必要とする対象に投与することによる方法である。

【0232】

本発明の別の側面は、脊髄外科手術などの腹臥位で行われる眼科手術または他の手術を含む手術を受けている対象における視力障害を阻害、軽減または治療する方法であって、治療投与量の本明細書に開示されるサーチイン調節因子をこのような治療を必要とする対象に投与することによる方法である。眼科手術は、白内障、虹彩切開術およびレンズ交換を含む。

40

【0233】

本発明の別の側面は、白内障、ドライアイ、加齢性黄斑変性症（AMD）、網膜損傷などを含む加齢性眼疾患の阻害および予防的治療を含む治療であって、治療投与量の本明細書に開示されるサーチイン調節因子をこのような治療を必要とする対象に投与することによる治療である。

【0234】

本発明の別の側面は、ストレス、化学的傷害または放射線によって引き起こされる目に

50

対する損傷の予防または治療であって、治療投与量の本明細書に開示されるサーチュイン調節因子をこのような治療を必要とする対象に投与することによる予防または治療である。目への放射線または電磁気損傷には、CRTまたは日光もしくはUVへの暴露によって引き起こされるものが含まれ得る。

【0235】

一定の態様では、組合せ薬物計画が、眼疾患またはこれらの状態に関連する続発性状態を治療または予防するための薬物または化合物を含み得る。したがって、組合せ薬物計画は、1種以上のサーチュイン活性化因子と、眼障害を治療するための1種以上の治療剤とを含み得る。

【0236】

一定の態様では、サーチュイン調節因子が、眼内圧を低下させるための療法と併せて投与され得る。別の態様では、サーチュイン調節因子が、緑内障を治療および／または予防するための療法と併せて投与され得る。さらに別の態様では、サーチュイン調節因子が、視神経炎を治療および／または予防するための療法と併せて投与され得る。一定の態様では、サーチュイン調節因子が、CMV網膜症を治療および／または予防するための療法と併せて投与され得る。別の態様では、サーチュイン調節因子が、多発性硬化症を治療および／または予防するための療法と併せて投与され得る。

【0237】

ミトコンドリア関連疾患および障害

一定の態様では、本発明は、ミトコンドリア活性の増加から利益を得る疾患または障害を治療するための方法または使用を提供する。本発明の方法または使用は、治療上有効量のサーチュイン調節化合物を、それを必要とする患者に投与することを含む。ミトコンドリア活性の増加は、ミトコンドリアの全体的な数（例えば、ミトコンドリア質量）を維持しながら、ミトコンドリア活性を増加させる、ミトコンドリアの数を増加させ、それによってミトコンドリア活性を増加させる（例えば、ミトコンドリア生合成を刺激することによって）、またはこれらの組合せを指す。一定の態様では、ミトコンドリア活性の増加から利益を得る疾患および障害が、ミトコンドリア機能障害に関連する疾患または障害を含む。

【0238】

一定の態様では、ミトコンドリア活性の増加から利益を得る疾患または障害を治療するための方法または使用が、ミトコンドリア機能障害を患っている対象を同定する工程を含んでなることができる。ミトコンドリア機能障害を診断するための方法または使用は、分子遺伝学、病理学および／または生化学的分析を含み得る。ミトコンドリア機能障害に関連する疾患および障害には、ミトコンドリア呼吸鎖活性の欠陥が哺乳動物におけるこのような疾患または障害の病態生理学の発達に寄与する疾患および障害が含まれる。ミトコンドリア活性の増加から利益を得る疾患または障害には、一般的に、例えば、フリーラジカル媒介酸化傷害が組織変性につながる疾患、細胞が不適切にアポトーシスを受ける疾患、および細胞がアポトーシスを受けることができない疾患が含まれる。

【0239】

一定の態様では、本発明は、ミトコンドリア活性の増加から利益を得る疾患または障害を治療するための方法または使用であって、1種以上のサーチュイン調節化合物を、例えば、ミトコンドリア機能不全を治療するのに有用な薬剤、またはミトコンドリア機能不全を伴う疾患もしくは障害に関連する症状を軽減するのに有用な薬剤などの別の治療剤と組み合わせて、それを必要とする患者に投与する工程を含む方法および使用を提供する。

【0240】

代表的な態様では、本発明は、治療上有効量のサーチュイン調節化合物を対象に投与することによって、ミトコンドリア活性の増加から利益を得る疾患または障害を治療するための方法または使用を提供する。代表的な疾患または障害には、例えば、神経筋障害（例えば、フリートライヒ運動失調症、筋ジストロフィー、多発性硬化症等）、ニューロン不安定性障害（例えば、発作障害、片頭痛等）、発達遅延、神経変性障害（例えば、アルツ

10

20

30

40

50

ハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等）、虚血、腎尿細管アシドーシス、加齢性神経変性および認知低下、化学療法疲労、加齢性または化学療法誘発性閉経または月経周期もしくは排卵の不規則性、ミトコンドリア筋症、ミトコンドリア損傷（例えば、カルシウム蓄積、興奮毒性、一酸化窒素暴露、低酸素症等）、およびミトコンドリア脱制御が含まれる。

【0241】

筋ジストロフィーは、神経筋構造および機能の低下を伴う疾患ファミリーを指し、しばしば、骨格筋の萎縮およびデュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの心筋機能不全を生じる。一定の態様では、サーチイン調節化合物が、筋ジストロフィー患者における筋機能能力の低下速度を減少させるおよび筋機能状態を改善するために使用され得る。

10

【0242】

一定の態様では、サーチイン調節化合物が、ミトコンドリア筋症の治療に有用であり得る。ミトコンドリア筋症は、外眼筋の軽度で緩徐進行性衰弱から、重度の致命的な小児性筋症および多系統脳筋症にまで及ぶ。いくつかの症候群が定義されており、これらの中にはいくつかの重複がある。筋肉を冒す確立された症候群には、進行性の外眼筋麻痺、カーンズ・セイヤー症候群（眼筋麻痺、色素性網膜症、心臓伝導障害、小脳性運動失調および感音性難聴）、MELAS症候群（ミトコンドリア脳筋症、乳酸アシドーシスおよび脳卒中様エピソード）、MERFF症候群（ミオクロヌステんかんおよび赤色ぼろ線維）、肢帯分布衰弱、乳児筋症（良性または重度および致命的）が含まれる。

【0243】

20

一定の態様では、サーチイン調節化合物が、カルシウム蓄積、興奮毒性、一酸化窒素暴露、薬物誘発毒性損傷または低酸素による毒性損傷などのミトコンドリアへの毒性損傷を患っている患者を治療するのに有用であり得る。

【0244】

一定の態様では、サーチイン調節化合物が、ミトコンドリア脱調節に関連する疾患または障害を治療するのに有用であり得る。

【0245】

筋肉性能

他の態様では、本発明は、治療上有効量のサーチイン調節化合物を投与することによって筋肉性能を高めるための方法または使用を提供する。例えば、サーチイン調節化合物は、身体的持久力（例えば、運動、肉体労働、スポーツ活動などの物理的タスクを実行する能力等）を改善する、身体的疲労を阻害もしくは遅延させる、血中酸素レベルを増強する、健康な個体においてエネルギーを増強する、筋肉疲労を軽減する、ストレスを軽減する、心臓および心血管機能を増強する、性的能力を改善する、筋肉ATPレベルを増加させる、および／または血液中の乳酸を減少させるのに有用であり得る。一定の態様では、方法または使用が、ミトコンドリア活性を増加させる、ミトコンドリア生合成を増加させる、および／またはミトコンドリア質量を増加させる量のサーチイン調節化合物を投与することを含む。

30

【0246】

スポーツパフォーマンスは、スポーツ活動に参加する際の運動選手の筋肉が働く能力を指す。スポーツパフォーマンス、強度、速度および持久力の増強は、筋肉収縮強度の増加、筋肉収縮の振幅の増加、刺激と収縮との間の筋肉反応時間の短縮によって測定される。運動選手は、例えば、ボディビルダー、自転車競技者、長距離ランナー、近距離ランナーなど、任意のレベルのスポーツに参加し、パフォーマンスの強度、速度および持久力のレベル改善を達成することを目指す個人を指す。スポーツパフォーマンス増強は、筋肉疲労を克服する能力、より長期間の活動を維持する能力、およびより効果的な運動を有する能力によって現れる。

40

【0247】

運動選手の筋肉パフォーマンスの分野では、長期間にわたってより高いレベルの試合またはトレーニングを可能にする条件を作り出すことが望ましい。

50

【0248】

本発明の方法または使用はまた、急性筋肉減少症、例えば、筋萎縮症ならびに／あるいは火傷、寝たきり、四肢の固定または大きな胸部、腹部および／もしくはは整形外科手術に関連する悪液質を含む筋肉関連の病理学的状態の治療に有効であることが熟慮される。

【0249】

一定の態様では、本発明は、サーチュイン調節因子を含んでなる新規な食事性組成物、それらの調製方法、およびスポーツパフォーマンスを改善するために組成物を使用する方法を提供する。したがって、持久力を必要とするスポーツおよび反復的な筋肉鍛錬を必要とする労働を含む広く定義された運動に関与する人々の身体的持久力を改善するおよび／または身体的疲労を阻害する作用を有する治療用組成物、食品および飲料が提供される。このような食事性組成物は、電解質、カフェイン、ビタミン、炭水化物等をさらに含んでなることができる。

10

【0250】

その他の使用

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、ウイルス感染症（インフルエンザ、ヘルペスもしくはパピローマウイルスによる感染症など）を治療もしくは予防するため、または抗真菌剤として使用することができる。一定の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、ウイルス疾患を治療するための別の治療剤との組合せ薬物療法の一部として投与され得る。別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、別の抗真菌剤との組合せ薬物療法の一部として投与され得る。

20

【0251】

本明細書中に記載されるように治療することができる対象には、哺乳動物、例えば、ヒト、ヒツジ、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ヒト以外の霊長類、マウスおよびラットなどの真核生物が含まれる。治療することができる細胞には、例えば、上記の対象由来の真核細胞、または植物細胞、酵母細胞、および原核細胞、例えば、細菌細胞が含まれる。例えば、調節化合物を家畜に投与して、より長く飼養条件に耐える能力を改善することができる。

【0252】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、植物において寿命、ストレス耐性およびアポトーシス耐性を増加させることもできる。一定の態様では、化合物を、例えば、周期的に植物に、または真菌に施用する。別の態様では、植物を遺伝子改変して化合物を産生する。別の態様では、植物および果実をピッキングおよび輸送前に化合物で処理して、輸送中の損傷に対する耐性を高める。植物種子を、本明細書に記載される化合物と接触させて、例えば、これらを保護することもできる。

30

【0253】

他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、酵母細胞の寿命を調節するために使用され得る。酵母細胞の寿命を延ばすことが望ましい状況には、酵母を使用する任意のプロセス、例えば、ビール、ヨーグルトおよびベーカリー品、例えば、パンの製造が含まれる。長寿命の酵母の使用は、より少ない酵母の使用または酵母を長期間活性化にすることをもたらすことができる。タンパク質を組換え生産するために使用される酵母または他の哺乳動物細胞を、本明細書に記載されるように処理することもできる。

40

【0254】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、昆虫において寿命、ストレス耐性およびアポトーシス耐性を増加させることもできる。この態様では、化合物が、有用な昆虫、例えば、植物の受粉に関与するハチおよび他の昆虫に適用されるだろう。特定の態様では、化合物が、蜂蜜の生産に関与す

50

るハチに適用されるだろう。一般に、本明細書に記載される方法または使用は、商業的重要性を有し得る任意の生物、例えば真核生物に適用され得る。例えば、これらを魚類（水産養殖）および鳥類（例えば、ニワトリおよび家禽）に適用することができる。

【0255】

サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる高用量のサーチュイン調節化合物を、サイレンシングされた遺伝子の調節および発達中のアポトーシスの調節を妨害することによって、殺有害生物剤として使用することもできる。この態様では、化合物が昆虫幼虫にとって生物学的に利用可能であるが植物にとってはそうではないことを保証する、当技術分野で公知の方法を用いて化合物が植物に適用され得る。

【0256】

少なくとも生殖と長寿との間の関係を考慮して、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を適用して、昆虫、動物および微生物などの生物の生殖に影響を及ぼすことができる。

【0257】

追加の態様

一側面では、本発明は、細胞を式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれと接触させる工程を含んでなる、細胞のサーチュイン-1活性を増加させる方法に関する。

【0258】

一側面では、本発明は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症を治療、またはインスリン感受性を増加させる方法であって、化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれをそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0259】

一側面では、本発明は、代謝機能不全を治療する方法であって、化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれをそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0260】

一側面では、本発明は、SIRT1発現または活性の低下に起因する疾患または障害を治療する方法であって、化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれをそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0261】

一側面では、本発明は、SIRT1発現または活性の低下に起因する疾患または障害が、それだけに限らないが、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患から選択される方法に関する。

【0262】

一側面では、本発明は、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患に関連する疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、COPD、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択される方法に関する。

【0263】

一側面では、本発明は、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患に関連する疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、COPD、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択される方法に関する。

【0264】

一側面では、本発明は、乾癬を治療する方法であって、化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれをそれを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0265】

一側面では、本発明は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病またはその合併症を患っているまたは罹患しやすい対象を治療する際の療法に使用するため、あるいは対象のインスリン感受性を増加させるための化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれの投与に関する。

【0266】

一側面では、本発明は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病またはその合併症の治療に使用するため、あるいは対象のインスリン感受性を増加させるための医薬品の製造における、化合物またはその薬学的に許容可能な塩または対応する医薬組成物それぞれの投与の使用に関する。

【0267】

アッセイ

本明細書で熟慮されるさらに他の方法または使用には、サーチュインを調節する化合物または薬剤を同定するためのスクリーニング方法が含まれる。薬剤は、核酸、例えばアプタマーであり得る。アッセイは、細胞系または無細胞フォーマットで実施することができる。例えば、アッセイは、サーチュインが、サーチュインを調節することが知られている薬剤によって調節され得る条件下で、サーチュインを試験薬剤とインキュベートする（またはこれに接触させる）工程と、試験薬剤の非存在下に対する、試験薬剤の存在下でのサーチュインの調節レベルを監視または決定する工程とを含んでなることができる。サーチュインの調節レベルは、基質を脱アセチル化する能力を決定することによって測定することができる。代表的な基質は、BIOMOL (Plymouth Meeting, PA) から得ることができるアセチル化ペプチドである。好ましい基質には、アセチル化K382を含んでなるものなどのp53のペプチドが含まれる。特に好ましい基質は、Fluoride Lys-SIRT1 (BIOMOL)、すなわち、アセチル化ペプチドArg-His-Lys-Lysである。他の基質は、ヒトヒストンH3およびH4由来のペプチドまたはアセチル化アミノ酸である。基質は蛍光発生性であってもよい。サーチュインは、SIRT1、Sir2、SIRT3、またはその一部であり得る。例えば、組換えSIRT1はBIOMOLから得ることができる。反応は約30分間実施し、例えば、ニコチンアミドで停止させることができる。HDAC蛍光活性アッセイ／創薬キット (AK-500, BIOMOL Research Laboratories) を使用してアセチル化のレベルを測定することができる。同様のアッセイは、Bittermanら (2002) J. Biol. Chem. 277:45099に記載されている。アッセイにおけるサーチュインの調節レベルを、陽性または陰性対照として働くことができる本明細書に記載される1種以上の（別個にまたは同時に）化合物の存在下でのサーチュインの調節レベルと比較することができる。アッセイで使用するためのサーチュインは、全長サーチュインタンパク質またはその一部であり得る。活性化化合物はSIRT1のN末端と相互作用するように見えることが本明細書で示されているので、アッセイに使用するタンパク質は、サーチュインのN末端部分、例えば、SIRT1の約アミノ酸1～176または1～255；Sir2の約アミノ酸1～174または1～252を含む。

【0268】

一定の態様では、スクリーニングアッセイが、(i) 試験薬剤の非存在下でサーチュインが基質を脱アセチル化するのに適した条件下で、サーチュインを試験薬剤およびアセチル化基質と接触させる工程と；(ii) 基質のアセチル化のレベルを測定する工程とを含んでなり、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のレベルが低いことは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示す一方で、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のレベルが高いことは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。

【0269】

別の態様では、スクリーニングアッセイが、サーチュイン媒介NAD依存性脱アセチル化の2' / 3' -O-アセチル-ADP-リボース産物の形成を検出することができる。このO-アセチル-ADP-リボース産物は、サーチュイン脱アセチル化反応の脱アセチ

10

20

30

40

50

ル化ペプチド産物と等モル量で形成される。したがって、スクリーニングアッセイは、(i) 試験薬剤の非存在下でサーチュインが基質を脱アセチル化するのに適した条件下で、サーチュインを試験薬剤およびアセチル化基質と接触させる工程と；(ii) O-アセチル-ADP-リボース形成の量を測定する工程とを含むことができ、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下でのO-アセチル-ADP-リボース形成の増加は、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示す一方で、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のO-アセチル-ADP-リボース形成の減少は、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。

【0270】

インビボでサーチュインを調節、例えば、刺激する薬剤を同定するための方法は、(i) 試験薬剤の非存在下でサーチュインが基質を脱アセチル化するのに適した条件下、クラスIおよびクラスII HDACの阻害剤の存在下で、細胞を、細胞に進入することができる試験薬剤および基質と接触させる工程と；(ii) 基質のアセチル化のレベルを測定する工程とを含んでなり、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のレベルが低いことは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示す一方で、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のレベルが高いことは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。好ましい基質はアセチル化ペプチドであり、これは本明細書にさらに記載されるように好ましくは蛍光発生性でもある。方法は、細胞を溶解して基質のアセチル化のレベルを測定する工程をさらに含んでなることができる。基質を、約 $1\mu\text{M}$ ～約 10mM 、好ましくは約 $10\mu\text{M}$ ～ 1mM 、さらにより好ましくは約 $100\mu\text{M}$ ～ 1mM 、例えば約 $200\mu\text{M}$ に及ぶ濃度で細胞に添加することができる。好ましい基質はアセチル化リジン、例えばε-アセチルリジン(Fluor de Lys、FdL)またはFluor de Lys-SIRT1である。クラスIおよびクラスII HDACの好ましい阻害剤は、トリコスタチンA(TSA)であり、これは約 $0.01\sim 100\mu\text{M}$ 、好ましくは約 $0.1\sim 10\mu\text{M}$ 、例えば $1\mu\text{M}$ に及ぶ濃度で使用され得る。細胞の試験化合物および基質とのインキュベーションは、約10分～5時間、好ましくは約1～3時間行うことができる。TSAは全てのクラスIおよびクラスII HDACを阻害し、ある種の基質、例えばFluor de LysはSIRT2にとっての不十分な基質、ましてSIRT3～7にとっての不十分な基質であるので、このようなアッセイを使用してインビボでSIRT1の調節因子を同定することができる。

【0271】

治療における方法または使用

本発明はまた、それだけに限らないが、例えば、さらに、それだけに限らないが、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、COPD、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択され得るまたはこれらを含み得る、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害の治療および／または予防において本明細書で定義されるサーチュイン調節因子化合物を使用するための方法または使用にも関する。

【0272】

別の側面では、本発明は、サーチュイン調節化合物、またはサーチュイン調節化合物を含んでなる組成物を使用するための方法または使用を提供する。一定の態様では、サーチュインタパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、例えば、細胞の寿命を延ばすこと、ならびに多種多様な疾患および障害(例えば、老化またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、化学療法薬誘発性神経障害、虚血イベントに関連する神経障害、眼の疾患および／または障害、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、および／または潮紅等に関連する疾患または障害を含む)を治療および／または予防することを含む、種々の治療用途に使用され得る。サーチュインタパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物はまた、ミトコンドリア活性の増加から

利益を得る対象における疾患もしくは障害を治療するため、筋肉性能を増強するため、筋肉 ATP レベルを増加させるため、または低酸素もしくは虚血に関連する筋肉組織損傷を治療または予防するために使用され得る。他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を低下させるサーチュイン調節化合物が、例えば、ストレスに対する細胞感受性の増加、アポトーシスの増加、がんの治療、食欲の刺激、および／または体重増加の刺激等を含む種々の治療用途に使用され得る。以下でさらに記載されるように、本発明の方法または使用は、薬学的有効量のサーチュイン調節化合物を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。

【0273】

一定の側面では、サーチュイン調節化合物が、単独で、または他のサーチュイン調節化合物もしくは他の治療剤を含む他の化合物と組み合わせて投与され得る。

10

【0274】

別の側面では、本発明は、細胞におけるサーチュイン-1 活性を増加させる方法であって、細胞を、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、または本発明のその薬学的に許容可能な塩と接触させる工程を含んでなる方法に関する。

【0275】

別の側面では、本発明は、細胞におけるサーチュイン-1 活性を増加させる方法であって、細胞を本明細書で定義される本発明の医薬組成物と細胞を接触させる工程を含んでなる方法に関する。

20

【0276】

別の側面では、本発明は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症を治療する、またはインスリン感受性を増加させる方法であって、本発明の式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体または誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0277】

別の側面では、本発明は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症を患っているまたは患いやすい対象を治療する、あるいは対象のインスリン感受性を増加させる方法であって、本発明の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

30

【0278】

別の側面では、本発明は、インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症を治療する、またはインスリン感受性を増加させる方法であって、本発明の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0279】

別の側面では、本発明は、細胞におけるサーチュイン-1 活性を増加させる方法であって、細胞を、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩と接触させる工程を含んでなる方法に関する。

40

【0280】

別の側面では、本発明は、細胞におけるサーチュイン-1 活性を増加させる方法であって、細胞を本発明の医薬組成物と細胞を接触させる工程を含んでなる方法に関する。

【0281】

別の側面では、本発明は、代謝機能不全を治療する方法であって、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0282】

別の側面では、本発明は、代謝機能不全を治療する方法であって、本発明の医薬組成物

50

を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0283】

別の側面では、本発明は、S I R T 1 発現または活性の低下に起因する疾患または障害を治療する方法であって、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0284】

別の側面では、本発明は、S I R T 1 発現または活性の低下に起因する疾患または障害が、それだけに限らないが、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患から選択される方法に関する。

10

【0285】

別の側面では、本発明は、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患に関連する疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、C O P D、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択される方法に関する。

【0286】

別の側面では、本発明は、乾癬を治療する方法であって、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

20

【0287】

別の側面では、本発明は、乾癬を治療する方法であって、本発明の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。

【0288】

医薬組成物および製剤

概して、本発明は、式 (I) ~ (V) の置換架橋尿素類似体化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。

30

【0289】

特に、本発明は、式 (I) ~ (V) の新規な化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）またはその薬学的に許容可能な塩およびそれぞれ式 (I) ~ (V) の化合物を含んでなる対応する医薬組成物に関する。

【0290】

別の側面では、本発明は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる医薬組成物に関する。

40

【0291】

別の側面では、本発明は、追加の活性剤をさらに含んでなる、本発明の医薬組成物に関する。

【0292】

別の側面では、本発明は、式 (I) ~ (V) の化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、 R^2 位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも 1 種の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物に関する。

【0293】

本明細書に記載される化合物は、1 種以上の生理学的にまたは薬学的に許容可能な担体

50

または賦形剤を用いて慣用的な様式で製剤化され得る。例えば、化合物およびその薬学的に許容可能な塩および溶媒和物は、例えば、注射（例えば、Sub Q、IM、IP）、吸入または吹送（口もしくは鼻のいずれかを通して）または経口、頬側、舌下、経皮、経鼻、非経口または直腸投与による投与のために製剤化され得る。一定の態様では、化合物が、標的細胞が存在する部位、すなわち、特定の組織、器官または体液（例えば、血液、脳脊髄液等）に局所投与され得る。

【0294】

化合物は、全身および局所または限局性投与を含む、種々の投与様式のために製剤化され得る。技術および製剤は、一般的にRemington's Pharmaceutical Sciences、Meade Publishing Co.、Easton、PAに見出され得る。非経口投与のためには、筋肉内、静脈内、腹腔内および皮下を含む注射が好ましい。注射のために、化合物は、液体溶液、好ましくはハックス液またはリンゲル液などの生理学的に適合性の緩衝液に製剤化され得る。さらに、化合物は、固体形態に製剤化され、使用直前に再溶解または懸濁されてもよい。凍結乾燥形態も含まれる。

【0295】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、結合剤（例えば α 化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、乳糖、微結晶セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いて慣用的な手段によって調製される錠剤、ロゼンジまたはカプセル剤の形態をとることができる。錠剤は、当技術分野で周知の方法によってコーティングされ得る。経口投与のための液体製剤は、例えば、溶液、シロップもしくは懸濁液の形態をとり得る、または使用前に水もしくは他の適切なビヒクルで構成するための乾燥製品として提供され得る。このような液体製剤は、薬学的に許容可能な添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または硬化食用脂）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアラビアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは分画植物油）；および保存剤（例えば、メチルもしくはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）を用いて慣用的な手段によって調製され得る。これらの製剤はまた、必要に応じて、緩衝塩、香味剤、着色剤および甘味剤を含有し得る。経口投与のための製剤は、活性化合物の制御放出をもたらすよう適当に製剤化され得る。

【0296】

吸入（例えば、肺送達）による投与のために、化合物は、適当な噴射剤、例えば、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の適当なガスをを用いて、加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー体裁の形態で簡便に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、計量された量を送達するためのバルブを提供することによって決定され得る。吸入器または注入器で使用するための、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物と適当な粉末基剤（乳糖またはデンプンなど）の粉末混合物を含有して製剤化され得る。

【0297】

化合物は、例えば、ボーラス注射または持続注入による注射による非経口投与のために製剤化され得る。注射用製剤は、保存剤を添加した単位剤形、例えば、アンプルまたは複数用量容器で提供され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液またはエマルジョンのような形態をとることができ、懸濁剤、安定化剤および／または分散剤などの製剤化剤（formulatory agent）を含有し得る。あるいは、有効成分は、使用前に適当なビヒクル、例えば、発熱物質を含まない滅菌水で構成するための粉末形態であってもよい。

【0298】

化合物はまた、例えば、カカオ脂または他のグリセリドなどの慣用的な坐剤基剤を含有

10

20

30

40

50

する坐剤または停留浣腸などの直腸組成物に製剤化され得る。

【0299】

先に記載した製剤に加えて、化合物はデポー製剤としても製剤化され得る。このような長時間作用性製剤は、埋め込み（例えば、皮下もしくは筋肉内）または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、化合物は、適当なポリマーもしくは疎水性材料（例えば、許容可能な油中のエマルジョンとして）またはイオン交換樹脂、または難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。制御放出製剤はパッチも含む。

【0300】

一定の態様では、本明細書に記載される化合物が、中枢神経系（CNS）への送達のために製剤化され得る（Begley、Pharmacology & Therapeutics 104：29～45（2004）に概説されている）。CNSへの薬物送達のための慣用的な手法には、神経外科的戦略（例えば、脳内注射または脳室内注入）；BBBの内因性輸送経路の1つを利用することを試みた分子操作（例えば、それ自体BBBを横切ることができない薬剤と組み合わせて内皮細胞表面分子に対する親和性を有する輸送ペプチドを含んでなるキメラ融合タンパク質の製造）；薬剤の脂質溶解性を増加させるように設計された薬理学的戦略（例えば、水溶性薬剤の脂質またはコレステロール担体への結合）；および高浸透圧性破壊によるBBBの完全性の一過的な破壊（頸動脈へのマンニトール溶液の注入またはアンジオテンシンペプチドなどの生物学的に活性な薬剤の使用から得られる）が含まれる。

【0301】

リポソームは、容易に注射可能なさらなる薬物送達システムである。したがって、本発明の方法では、活性化化合物をリポソーム送達システムの形態で投与することもできる。リポソームは、当業者に周知である。リポソームは、種々のリン脂質、例えば、コレステロール、ホスファチジルコリンのステアリルアミンから形成することができる。本発明の方法に使用可能なリポソームは、それだけに限らないが、小さな単層小胞、大きな単層小胞および多層小胞を含む全ての種類のリポソームを含む。

【0302】

本明細書に記載される化合物の製剤、特に溶液を製造するための別の方法は、シクロデキストリンの使用によるものである。シクロデキストリンとは、 α -、 β -または γ -シクロデキストリンを意味する。シクロデキストリンは、Pithaら、米国特許第4727064号明細書に詳細に記載されている。シクロデキストリンは、グルコースの環状オリゴマーである。これらの化合物は、その分子がシクロデキストリン分子の親油性の空洞に適合し得る任意の薬物との包接複合体を形成する。

【0303】

急速に崩壊するまたは溶解する剤形は、薬学的に活性な薬剤の急速な吸収、特に頬側および舌下吸収に有用である。速溶性剤形は、カプレットおよび錠剤などの典型的な固体剤形を嚥下することが困難な高齢および小児患者などの患者にとって有益である。さらに、速溶性剤形は、例えば、活性剤が患者の口内に留まる時間の長さが、味覚マスキングの量および患者が活性剤の喉へのザラザラした感じ（grittiness）を嫌う程度を決定するのに重要な役割を果たすチュアブル剤形に関連する欠点を回避する。

【0304】

医薬組成物（化粧用調製物を含む）は、約0.00001～100重量%、例えば0.001～10重量%または0.1重量%～5重量%の本明細書に記載される1種以上の化合物を含んでなることができる。他の態様では、医薬組成物が、（i）0.05～1000mgの本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、（ii）0.1～2gの1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる。

【0305】

いくつかの態様では、本明細書に記載される化合物が、一般的に局所薬物投与に適している局所単体を含有し、当技術分野で公知の任意のこのような材料を含んでなる局所製剤

に組み込まれる。局所担体は、例えば、軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョン、ゲル、オイル、溶液などの所望の形態の組成物を提供するように選択することができ、天然または合成起源のいずれかの材料で構成され得る。選択された担体は、局所製剤の活性剤または他の成分に悪影響を及ぼさないことが好ましい。本明細書で使用するのに適した局所担体の例には、水、アルコールおよび他の非毒性有機溶媒、グリセリン、鉱物油、シリコン、石油ゼリー、ラノリン、脂肪酸、植物油、パラベン、ワックスなどが含まれる。

【0306】

製剤は、無色、無臭の軟膏、ローション、クリーム、マイクロエマルジョンおよびゲルであり得る。

【0307】

化合物は、一般にワセリンまたは他の石油誘導体に基づく半固体調製物である軟膏に組み込むことができる。当業者に認識されるように、使用される具体的な軟膏基剤は、最適な薬物送達を提供し、好ましくは、他の所望の特性、例えば、エモリエント性なども同様に提供するものである。他の単体またはビヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性で、安定で、非刺激性で、非増感性であるべきである。

【0308】

化合物を、一般的に、摩擦なく皮膚表面に施用される調製物であり、典型的には、活性剤を含む固体粒子が水またはアルコール基剤中に存在する液体または半液体調製物であるローションに組み込むことができる。ローションは通常、固体の懸濁物であり、水中油型の液体油状エマルジョンを含んでなることができる。

【0309】

化合物を、一般的に、水中油型または油中水型の粘性液体または半固体エマルジョンであるクリームに組み込むことができる。クリーム基剤は水洗可能であり、油相、乳化剤および水相を含有する。油相は、一般的に、ワセリンと脂肪アルコール（セチルアルコールまたはステアシルアルコールなど）とで構成され、水相は、必ずしも必要ではないが、通常、油相を超える量であり、一般的に保水剤を含有する。上記の Remington's に説明されているように、クリーム製剤中の乳化剤は、一般的に、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性または両性界面活性剤である。

【0310】

化合物を、一般的に、界面活性剤分子の界面膜によって安定化される、2つの非混和性液体（油と水など）の熱力学的に安定な、等方的に透明な分散液であるマイクロエマルジョンに組み込むことができる（Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (New York: Marcel Dekker, 1992)、第9巻）。

【0311】

化合物を、一般的に、小さな無機粒子（二相系）または担体液体（単相ゲル）全体に実質的に均一に分布した大きな有機分子からなる懸濁液からなる半固体系であるゲル製剤に組み込むことができる。ゲルは一般的に水性担体液体を使用するが、担体液体としてアルコールおよび油を使用することもできる。

【0312】

他の活性剤、例えば、他の抗炎症剤、鎮痛剤、抗菌剤、抗真菌剤、抗生物質、ビタミン、抗酸化剤および日焼け止め製剤中に一般的に見られる日焼け止め剤（それだけに限らないが、アントラニレート、ベンゾフェノン（特にベンゾフェノン-3）、カンファー誘導体、シンナメート（例えば、オクチルメトキシシンナメート）、ジベンゾイルメタン（例えば、ブチルメトキシジベンゾイルメタン）、p-アミノ安息香酸（PABA）およびその誘導体、ならびにサリチレート（例えば、サリチル酸オクチル）を含む）を製剤に含めることもできる。

【0313】

一定の局所製剤においては、活性剤が、製剤の約0.25重量%～75重量%の範囲、

10

20

30

40

50

好ましくは製剤の約 0.25 重量%～30 重量%の範囲、より好ましくは製剤の約 0.5 重量%～15 重量%の範囲、最も好ましくは製剤の約 1.0 重量%～10 重量%の範囲の量で存在する。

【0314】

眼の状態を、例えば、化合物の全身、局所、眼内注射によって、または化合物を放出する持続放出装置の挿入によって、治療または予防することができる。化合物は、化合物が角膜および眼の内部領域（例えば、前眼房、後眼房、硝子体、房水、硝子体液、角膜、虹彩／毛様体、レンズ、脈絡膜／網膜および強膜のような）に浸透するのを可能にするのに十分な時間、眼表面と接触して維持されるように、薬学的に許容可能な眼科用ビヒクル中で送達され得る。薬学的に許容可能な眼科用ビヒクルは、例えば、軟膏、植物油またはカプセル化材料であり得る。あるいは、本発明の化合物を、硝子体液および房水に直接注射することができる。さらなる代替では、化合物を、眼の治療のために、静脈内注入または注射など、全身投与することができる。

10

【0315】

本明細書に記載される化合物は、無酸素環境で保存することができる。例えば、組成物を、Pfizer、Inc. 製の Capsugel などの経口投与用の気密カプセル中で調製することができる

【0316】

例えば、本明細書に記載される化合物で生体外で処理された細胞を、例えば免疫抑制剤、例えばシクロスポリン A の投与を伴い得る移植片を対象に投与する方法または使用に従って投与することができる。医薬製剤における一般原則については、Cell Therapy: Stem Cell Transplantation, Gene Therapy, and Cellular Immunotherapy, G. Morstyn および W. Sheridan 編、Cambridge University Press、1996；および Hematopoietic Stem Cell Therapy, E. D. Ball, J. Lister および P. Law, Churchill Livingstone、2000 を参照されたい。

20

【0317】

化合物の毒性および治療効果は、細胞培養物または実験動物における標準的な薬学的手順によって決定することができる。LD₅₀ は集団の 50% に対する致死量である。ED₅₀ は、集団の 50% において治療上有効な用量である。毒性と治療効果の間の用量比（LD₅₀ / ED₅₀）が治療指数である。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。毒性副作用を示す化合物を使用することができるが、感染していない細胞への潜在的損傷を最小限に抑え、それによって副作用を低減するために、このような化合物を罹患組織の部位に標的化する送達システムを設計するように注意すべきである。

30

【0318】

細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータを、ヒトで使用するための投与量の範囲を公式化する際に使用することができる。このような化合物の投与量は、毒性がほとんどまたはまったくない ED₅₀ を含む循環濃度の範囲内にあり得る。投与量は、使用される剤形および利用される投与経路に応じて、この範囲内で変化し得る。いずれの化合物についても、治療上有効用量を、細胞培養アッセイから最初に推定することができる。用量を動物モデルで公式化して、細胞培養で決定される IC₅₀（すなわち、症状の半数阻害を達成する試験化合物の濃度）を含む循環血漿濃度範囲を達成することができる。このような情報を使用してヒトにおいて有用な用量をより正確に決定することができる。血漿中のレベルは、例えば、高速液体クロマトグラフィーによって測定することができる。

40

【0319】

キット

キット、例えば、治療目的のためのキット、または細胞の寿命を調節するためもしくはアポトーシスを調節するためのキットも本明細書で提供される。キットは、例えば、予め測定された用量で、本明細書に記載される 1 種以上の化合物を含んでなることができる。

50

キットは、場合により細胞を化合物と接触させるための装置と、使用説明書とを含んでなることができる。装置は、化合物を対象（例えば、対象の血管）に導入するため、または化合物を対象の皮膚に施用するための、注射器、ステントおよび他の装置を含む。

【0320】

さらに別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、別の治療剤（併用療法および組合せ組成物で使用されるのと同じもの）を別々の剤形であるが、互いに関連して含んでなる物質の組成物を提供する。本明細書で使用される「互いに関連する」という用語は、別々の剤形と一緒に包装される、または別々の剤形を同じ計画の一部として販売および投与することを意図していることが容易に明らかであるように互いに結合されることを意味する。化合物および他の薬剤は、好ましくは、ブリストパックもしくは他のマルチチャンパーパッケージと一緒に、または（例えば、2つの容器の間のスコアラインを裂くことによって）使用者によって分離され得る、接続され、別個に密閉された容器（箔パウチなど）として包装される。

【0321】

さらに別の態様では、本発明は、a) 本発明の化合物と；b) 本明細書のどこかで記載されているものなどの別の治療剤とを別々の容器に含んでなるキットを提供する。

【0322】

本方法の実施は、特に指示しない限り、当業者の技能の範囲内である、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換えDNAおよび免疫学の慣用的な技術を使用する。このような技術は文献に十分に説明されている。例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual、第2版、Sambrook、FritschおよびManiatis編（Cold Spring Harbor Laboratory Press：1989）；DNA Cloning、第I巻および第II巻（D. N. Glover編、1985）；Oligonucleotide Synthesis（M. J. Gait編、1984）；Mullisら、米国特許第4683195号明細書；Nucleic Acid Hybridization（B. D. HamesおよびS. J. Higgins編、1984）；Transcription And Translation（B. D. HamesおよびS. J. Higgins編1984）；Culture Of Animal Cells（R. I. Freshney、Alan R. Liss, Inc.、1987）；Immobilized Cells And Enzymes（IRL Press、1986）；B. Perbal、A Practical Guide To Molecular Cloning（1984）；the treatise, Methods In Enzymology（Academic Press, Inc.、N. Y.）；Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells（J. H. MillerおよびM. P. Calos編、1987、Cold Spring Harbor Laboratory）；Methods In Enzymology、第154巻および第155巻（Wuら編）、Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology（MayerおよびWalker編、Academic Press、London、1987）；Handbook Of Experimental Immunology、第I～IV巻（D. M. WeirおよびC. C. Blackwell編、1986）；Manipulating the Mouse Embryo（Cold Spring Harbor Laboratory Press、Cold Spring Harbor、N. Y.、1986）を参照されたい。

【0323】

以下に示される実施例は、本発明を説明するためのものであり、本発明の範囲を限定することを何ら意図していない。

【実施例】

【0324】

以下の実施例により本発明を説明する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを何ら意図しておらず、むしろ、本発明の化合物、組成物、方法および使用を調製および使用するための当業者への指針を提供することを意図している。

【0325】

本発明の特定の態様が記載されているが、当業者は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく種々の変更および修正を行うことができることを認識するだろう。

【0326】

本明細書中で使用される場合、これらのプロセス、スキームおよび実施例で使用される記号および慣習は、現代科学文献、例えば *Journal of the American Chemical Society* または *Journal of Biological Chemistry* で使用されるものと一致する。特に注記しない限り、L-配置であると推定されるアミノ酸残基を示すために、標準的な1文字または3文字の略語が一般に使用される。特に注記しない限り、全ての出発材料は商業的供給元から得たものであり、さらに精製することなく使用した。

【0327】

エーテルへの全ての言及はジエチルエーテルに対するものである；食塩水はNaClの飽和水溶液を指す。特に指示しない限り、全ての温度は℃（摂氏度）で表される。全ての反応は、特に注記しない限り、不活性雰囲気下、室温で行われ、特に指示しない限り、全ての溶媒は入手可能な最高純度である。

【0328】

使用機器

PDA付きLCMS：

Waters Alliance 2695-2996/Quattro micro
Agilent-1200/SQD

UV検出器を備えた分取LC（分取HPLC）：

Waters-2545/2998 PDAおよび2487 UV

Shimadzu-LC-20AP/20AV-UV

Gilson-333、334/115-UV

キラルHPLC：

Waters Alliance-2695/2998&2996

SFC精製システム：

Thar-SFC-80

Waters SFC-200

NMR（400MHz）：

Varian-400MHz

2014 ACDラボソフトウェアを用いて¹H-NMR表を作成した。

【0329】

¹H NMR（以下、「NMR」）スペクトルを、Varian-400MHz分光計で記録した。化学シフトは百万分率（ppm、 δ 単位）で表す。結合定数は、ヘルツ（Hz）単位である。分割パターンは、見かけの多重度を表し、s（一重項）、d（二重項）、t（三重項）、q（四重項）、quint（五重項）、m（多重項）、br（ブロード）として示される。

【0330】

使用したLCMS法

取得方法条件：RND-ABC-6-MIN

カラム：XBridge BEH C18（50mm x 4.6mm、2.5 μ m）

移動相：A：水中5mM重炭酸アンモニウム（アンモニアを含むpH-10）：ACN

時間（分）/%ACN：0/5、0.5/5、1/15、3.3/98、5.2/98、5.5/5、6.0/5

カラム温度：35℃、流量1.3ml/分

MSパラメータ：

質量範囲：100～1000

スキャン時間：0.5秒

スキャン間遅延：0.1秒

実行時間：6.0分

【0331】

取得方法条件：RND-FA-4.5-MIN

カラム：Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm、1.7μm)

移動相：A：水中0.1%のFA；B：ACN中0.1%FA

時間(分)／%B：0／3、0.4／3、3.2／98、3.8／98、4.2／3、10

4.5／3

カラム温度：35℃、流量：0.6mL／分

MSパラメータ：

質量範囲：100～1000

スキャン時間：0.5秒

スキャン間遅延：0.1秒

実行時間：4.5分

【0332】

取得方法条件：RND-FA-4.5-MIN

カラム：Acquity BEH C18 (50mm×2.1mm、1.7μm)

移動相：A：水中0.1%のFA；B：ACN中0.1%FA

時間(分)／%B：0／3、0.4／3、3.2／98、3.8／98、4.2／3、20

4.5／3

カラム温度：35℃、流量：0.6mL／分

MSパラメータ：

質量範囲：100～1000

フラグメンター：100

ステップサイズ：0.1

実行時間：4.5分

【0333】

取得方法条件：RND-ABC-6.5-MIN

カラム：XBridge BEH C18 (50mm×4.6mm、2.5μm)

移動相：A：水中5mM重炭酸アンモニウム（アンモニアを含むpH-10）：ACN

時間(分)／%ACN：0／5、0.5／5、1／15、3.3／98、6.0／98

、6.1／5、6.5／5

カラム温度：35℃、流量1.3mL／分

MSパラメータ：

質量範囲：100～1000

フラグメンター：100

ステップサイズ：0.1

実行時間：6.5分

【0334】

取得方法条件：RND-ABC-10-MIN

カラム：XBridge BEH C18 (50mm×4.6mm、2.5μm)

移動相：A：水中5mM重炭酸アンモニウム（アンモニアを含むpH-10）：ACN

時間(分)／%ACN：0／5、0.5／5、1.5／15、7／98、9.0／98

、9.5／5、10／5

カラム温度：35℃、流量1.3mL／分

MSパラメータ：

質量範囲：100～1000

30

40

50

フラグメンター：100

ステップサイズ：0.1

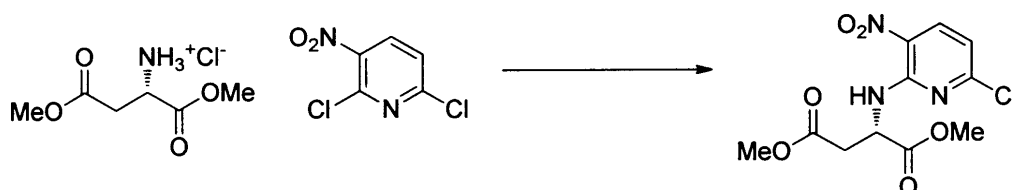
実行時間：10.0分

【0335】

中間体

(S)-ジメチル2-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)スクシネートの合成

【化18】



10

温度計、還流冷却器および機械攪拌機を備えた2 Lフラスコに、2, 6-ジクロロ-3-ニトロピリジン(100 g、0.52 mol)、(S)-アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩(205 g、1.04 mol)、NaHCO₃(174 g、2.07 mol)およびテトラヒドロフラン(1 L)を添加した。反応物を40℃で16時間攪拌し、HPLCによって2, 6-ジクロロピリジンの消失を監視した。反応が完了した後、固体を濾過して取り除き、酢酸エチル(3×300 mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル1 Lに溶解した。この溶液を木炭(200 g)と共に周囲温度で2時間攪拌し、木炭を濾過して取り除き、追加の酢酸エチル(3×200 mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を真空中で濃縮すると、粗(S)-ジメチル2-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)スクシネート(180 g、>100%)が黄色油として得られた。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。LRMS(m/z): 318.0 [M+H]⁺; HRMS(m/z): [M+H]⁺+C₁₁H₁₃N₃O₆Clの計算値、318.0493; 実測値318.0492; ¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00(d, J=7.9 Hz, 1H, -NH), 8.50(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.92(d, J=8.6 Hz, 1H), 5.23(m, J=5.7, 7.9 Hz, 1H, -CHNH), 3.67(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.06(m, J=5.8 Hz, 2H, -CHCH₂); ¹³C-NMR(APT)(75 MHz, DMSO-d₆): δ 170.93(C), 170.65(C), 154.65(C), 150.59(C), 138.82(CH), 127.28(C), 112.81(CH), 52.23(CH₃), 51.74(CH₃), 50.20(CH), 35.31(CH₂).

20

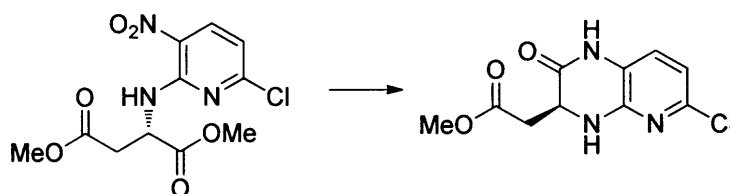
30

【0336】

(S)-メチル2-((6-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル)アセテート)の合成

40

【化19】



温度計、還流冷却器および機械攪拌機を備えた5 L三つ口フラスコに、粗(S)-ジメチル2-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)スクシネート(18

50

0 g、0.52 mol)、鉄粉末(146 g、2.59 mol)、2-プロパノール(2 L)および水(700 mL)を装入した。混合物を40℃で攪拌し、次いで、内部温度を70℃未満に保つのに十分な速度で酢酸(15.5 g、0.259 mmol)を添加した。反応物を70℃で30分間攪拌したところ、HPLCは反応が完了したことを示した。混合物を40℃に冷却し、次いで、 Na_2CO_3 (165 g、1.55 mol)を添加し、混合物を1時間攪拌した。固体を濾過し、固体をテトラヒドロフラン(3×500 mL)で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を真空中で濃縮し、次いで、残渣をエタノール(1 L)中で12時間攪拌した。固体を濾過し、冷エタノールで洗浄し、真空中で乾燥させると、(S)-メチル2-(6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)アセテートが灰白色固体(91 g、68%)として得られた。LRMS (m/z): 256.0 [M+H]⁺; HRMS (m/z): [M+H]⁺+ $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ の計算値256.0489; 実測値、256.0487; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (br s, 1H, -NHCO), 7.35 (br s, 1H, -NHCH), 6.92 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.57 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.43 (m, J=1.4, 5.1 Hz, 1H, -NHCH), 3.57 (s, 3H, -CO₂Me), 2.79 (m, J=5.1, 16.4 Hz, 2H, -CHCH₂); ¹³C-NMR (APT) (75 MHz, DMSO-d₆): δ 170.32 (C), 164.96 (C), 146.13 (C), 140.32 (C), 122.41 (CH), 119.47 (C), 111.31 (CH), 51.81 (CH), 51.39 (CH₃), 37.01 (CH₂).

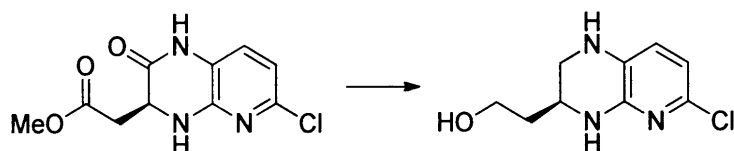
10

20

【0337】

(S)-2-(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)エタノールの合成

【化20】



30

機械攪拌機、還流冷却器および窒素注入口を備えた5 L三つ口フラスコに、LiAlH₄(60 g、1.58 mol)を装入した。フラスコを氷浴で冷却し、テトラヒドロフラン(500 mL)を添加した。攪拌した混合物を0℃に冷却し、次いで、内部温度を5℃未満に保ちながら、(S)-メチル2-(6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)アセテート(81 g、0.32 mol)のテトラヒドロフラン(2 L)中溶液を添加した。添加が完了した後、HPLCにより生成物の出現を監視しながら、反応物を還流で16時間加熱した。エステル還元が急速に起こったが、ラクタム還元は完全な還元のためにより長い時間を要した。反応物を5℃に冷却し、次いで、内部温度を10℃未満に保ちながら水(60 mL)を添加した。添加が完了した後、反応物を15分間攪拌し、次いで、内部温度を5℃未満に保ちながら、15% (w/w) NaOH(水溶液)(60 mL)を添加した。添加が完了した後、反応物を15分間攪拌し、次いで、水(180 mL)を添加し、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。固体を濾別し、テトラヒドロフラン(3×150 mL)で洗浄した。濾液および洗浄液を減圧下で濃縮し、次いで、固体残渣を真空中で乾燥させると、(S)-2-(6-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)エタノールが褐色固体(55 g、81%)として得られた。LRMS (m/z): 214.1 [M+H]⁺; HRMS (m/z): [M+H]⁺+ $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OCl}$ の計算値、214.0747; 実測値、214.0743; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6.60 (br s, 1H, -NHCH(CH₂)₂OH), 6.58 (d,

40

50

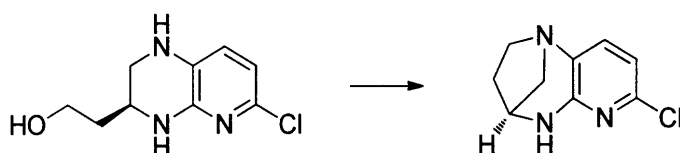
$J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 6.32 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1 H), 5.69 (m, 1 H , $-\text{NHCH}_2$), 4.57 (t, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H , $-\text{OH}$), 3.56 (m, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 2 H , $-\text{CH}_2\text{OH}$), 3.47 (m, 1 H , $-\text{NHCH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$), 3.22 (m, $J = 2.7$, 11.1 Hz , 1 H , $-\text{NHCHH}'$), 2.84 (m, $J = 1.6$, 6.7 , 11.1 Hz , 1 H , $-\text{NHCHH}'$), 1.65 (m, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 1 H , $-\text{CHH}'\text{CH}_2\text{OH}$), 1.54 (m, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 1 H , $-\text{CHH}'\text{CH}_2\text{OH}$); ^{13}C -NMR (APT) (75 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 146.75 (C), 134.44 (C), 128.20 (C), 118.97 (CH), 110.59 (CH), 57.97 (CH_2), 47.47 (CH), 43.99 (CH_2), 36.60 (CH_2).

10

【0338】

(4S)-7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピンの合成

【化21】



20

(S)-2-(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) エタノール (5; 50 g , 0.234 mol) の CH_2Cl_2 (500 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (95 g , 0.936 mol) を添加した。混合物を周囲温度で均質になるまで攪拌し、次いで、 0°C に冷却した。温度を $0 \sim 5^\circ\text{C}$ の間に維持しながら、反応混合物に POCl_3 (54 g , 0.351 mol) を滴下した。冷却を取り除き、HPLCにより出発アルコールの消失を監視しながら、反応物を周囲温度で2時間攪拌した。反応が完了した後、 1.2 M NaHCO_3 (水溶液) (200 mL) を添加した。層を分離し、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた CH_2Cl_2 層を 1 M HCl (水溶液) ($4 \times 300 \text{ mL}$) で抽出し、合わせた HCl 層を固体 NaHCO_3 で $\text{pH} 8$ に調整した。得られた混合物を CH_2Cl_2 ($4 \times 300 \text{ mL}$) で抽出し、 CH_2Cl_2 層のこのセットを乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、木炭 (50 g) で処理した。混合物を周囲温度で3時間攪拌し、濾過し、木炭を CH_2Cl_2 (200 mL) で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮乾固し、固体残渣を真空中で乾燥させると、(4S)-7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピンが灰白色結晶性固体として得られた (30 g , 66%)。LRMS (m/z): 196.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; HRMS (m/z): [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{Cl}$ の計算値、 196.0642 ; 実測値、 196.0637 ; ^1H -NMR (300 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.47 (br d, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1 H , $-\text{NH}$), 7.09 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H), 6.39 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1 H), 3.89 (m, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H , CHNH), 2.95 – 3.13 (m, 2 H , $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}$), 2.77 (m, 2 H , $-\text{NCHH}'\text{CHNH}$), 1.98 (m, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1 H , $-\text{NHCHCHH}'\text{CH}_2\text{N}$), 1.86 (m, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H , $-\text{NHCHCHH}'\text{CH}_2\text{N}$); ^{13}C -NMR (APT) (75 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): δ 153.45 (C), 144.50 (C), 134.32 (CH), 133.19 (C), 109.73 (CH), 59.88 (CH_2), 53.07 (CH_2), 50.08 (CH), 38.38 (CH_2).

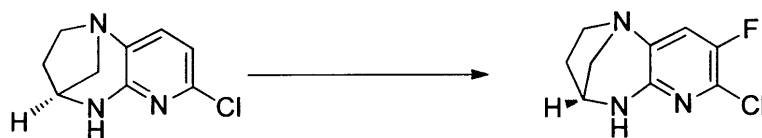
30

40

【0339】

(4S)-7-クロロ-8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピンの合成:

【化 2 2】

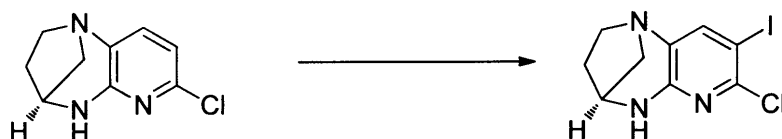


N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）（15.20 g、42.9 mmol）を、室温で（4S）-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ジアゼピン（7 g、35.8 mmol）のトリフリン酸（70 mL）中溶液に添加し、36時間70℃に加熱した。次いで、反応混合物をNaHCO₃水溶液中で中和し、酢酸エチル（3×500 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（2×500 mL）および食塩水（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して粗残渣を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：100～200メッシュ、溶離液：DCM中1% MeOH）によって精製すると、（4S）-7-クロロ-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ジアゼピン（200 mg、0.805 mmol、収率：2.25%）が灰白色固体として得られた。（TLC：溶離液：DCM中5%メタノール、R_f：0.4）、LCMS（m/z）214.1 [M+H]⁺。

【0340】

（4S）-7-クロロ-8-ヨード-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ジアゼピン

【化 2 3】

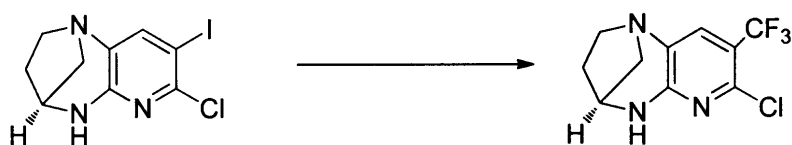


（4S）-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ジアゼピン（10 g、51.1 mmol）のクロロホルム（170 mL）中攪拌溶液に、NIS（14.95 g、66.4 mmol）を添加した。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温にし、水（50 mL）で希釈し、CHCl₃（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：100～200メッシュ）によって精製すると、（4S）-7-クロロ-8-ヨード-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ジアゼピン（7.4 g、20.53 mmol、収率40.2%）が黄色固体として得られた（TLC系：ニートEtOAc、（R_f：0.4）。LCMS（m/z）：321.96、[M+H]⁺。

【0341】

（4S）-7-クロロ-8-（トリフルオロメチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド〔2,3-b〕〔1,4〕ジアゼピンの合成

【化 2 4】

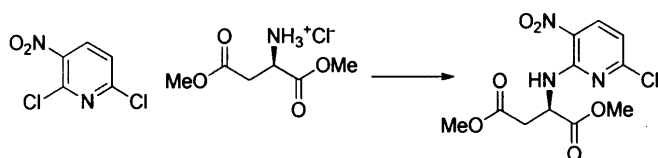


塩化銅 (I) (1.355 g、13.68 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド (1.535 g、13.68 mmol) の DMPU (34 mL) 中攪拌溶液に、トリフルオロメチルトリメチルシラン (1.983 mL、13.68 mmol)、1,10-フェナントロリン (2.466 g、13.68 mmol) および (4*S*)-7-クロロ-8-ヨード-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-*b*] [1,4] ジアゼピン (2.2 g、6.84 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 24 時間攪拌し、反応混合物を冷水 (210 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ、溶離液: EtOAc 中 3% CH₂Cl₂) によって精製すると、(4*S*)-7-クロロ-8-(トリフルオロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-*b*] [1,4] ジアゼピン (650 mg、2.465 mmol、収率: 36.0%) が灰白色固体として得られた (TLC 系: ニート EtOAc、R_f: 0.5)。LCMS (*m/z*): 264.14 [M+H]⁺、R_t=1.78 分。

【0342】

(*R*)-ジメチル 2-((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)スクシネートの合成

【化 2 5】

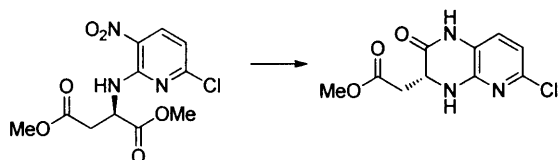


(*R*)-ジメチル 2-アミノコハク酸塩酸塩 (25 g、127 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (130 mL) 中懸濁液に、重炭酸ナトリウム (21.25 g、253 mmol) および 2,6-ジクロロ-3-ニトロピリジン (12.21 g、63.3 mmol) を窒素下で添加した。反応混合物を 40℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、EtOAc (3×25 mL) で洗浄し、濾液を濃縮して粗生成物を得、次いで、これをシリカゲルカラムに添加し、Hex/EtOAc (9:1) で溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物 (16 g、49.4 mmol、39.0%)、LCMS (*m/z*) 318.1 [M+H]⁺ が得られた。

【0343】

(*R*)-メチル 2-((6-クロロ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド [2,3-*b*]ピラジン-3-イル)アセテート)の合成

【化 2 6】



10

20

30

40

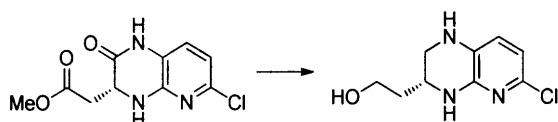
50

(R)－ジメチル 2－((6-クロロ-3-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)スクシネート (16 g、50.4 mmol) のイソプロパノール (200 mL) および水 (60 mL) 中溶液に、40℃に加熱した鉄 (14.06 g、252 mmol) を添加した。上記反応混合物に酢酸 (1.442 mL、25.2 mmol) を添加し、1時間70℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、celiteを通して濾過し、EtOAc (3×20 mL) で洗浄し、濾液を濃縮し、乾燥させた。反応粗生成物をエタノールから再結晶すると、所望の生成物 (11.5 g、43.4 mmol、86%) が得られた、LCMS (m/z) 256.1 [M+H]⁺。

【0344】

(R)－2－(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) エタノールの合成

【化27】

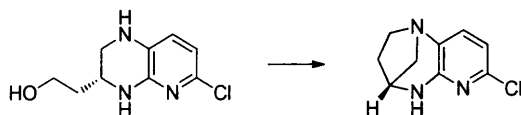


水素化リチウムアルミニウム (8.54 g、225 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (12 mL) 中懸濁液に、(R)－メチル 2－(6-クロロ-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) アセテート (11.5 g、45.0 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) 中溶液を窒素雰囲気下0℃で滴加した。反応混合物を16時間70℃に加熱した。反応混合物を0℃に冷却し、水 (8 mL) でクエンチし、内部温度を5℃未満に保った。添加が完了した後、反応物を15分間攪拌した。次に、15% (W/W) NaOH (水溶液) 10 mL を添加し、内部温度を5℃未満に保ち、添加が完了した後、反応物を15分間攪拌した。次いで、後処理を完了するために、水12 mL を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。固体を濾過し、THF (3×20 mL) で洗浄した。濾液および洗浄液を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、(3:7) Hex/EtOAc で溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物 (6 g、27.0 mmol、60.1%)、LCMS (m/z) 214.1 [M+H]⁺ が得られた。

【0345】

(4R)－7-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピンの合成

【化28】



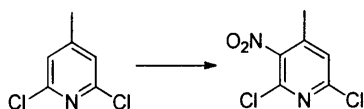
(R)－2－(6-クロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド [2, 3-b] ピラジン-3-イル) エタノール (7 g、32.8 mmol) のジクロロメタン (DCM) (70 mL) 中溶液に、窒素下、トリエチルアミン (18.27 mL、131 mmol) を添加した。混合物を室温で均質になるまで攪拌した。次いで、これを0℃に冷却した。次に、POCl₃ (4.58 mL、49.1 mmol) を、温度を0℃～5℃に維持しながら滴加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応が完了した後、1.2 M NaHCO₃ (水溶液) 100 mL を添加した。層を分離し、水層をDCM (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固した。固体残渣を真空中で乾燥させた。粗生成物 8 g をシリカゲルカラムに添加し、70% EtOAc/石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物 (5.2 g、26.5 mmol、収率81%)、LCMS (m/z) 195.9 [M+H]⁺ が得られた。

【0346】

4 置換二環式ピリジンコアの合成

2, 6-ジクロロ-4-メチル-3-ニトロピリジンの合成

【化29】



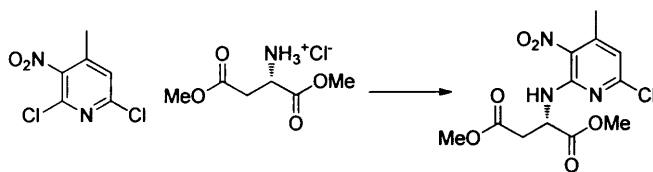
硝酸（1.5 mL、33.6 mmol）を、窒素下0℃で攪拌した硫酸溶液（2.5 mL、46.9 mmol）に添加した。次いで、2, 6-ジクロロ-4-メチルピリジン（0.500 g、3.09 mmol）を0℃で添加した。次いで、反応混合物を100℃で16時間攪拌した。反応をTLCにより監視した。完了後、反応混合物を碎氷でクエンチし、NH₄OH溶液で中和し、固体を濾過し、真空下で乾燥させると、所望の生成物（0.300 g、1.443 mmol、収率46.8%）が淡黄色固体として得られた、LCMS（m/z）206.8 [M+H]⁺。

10

【0347】

（S）-ジメチル2-（（6-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル）アミノ）スクシネートの合成

【化30】



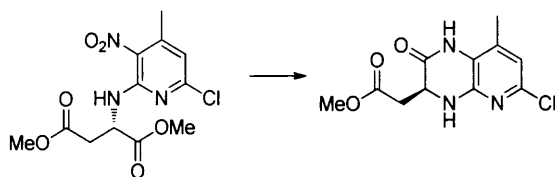
2, 6-ジクロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン（300 mg、1.449 mmol）および重炭酸ナトリウム（243 mg、2.90 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（20 mL）中懸濁液に、（S）-ジメチル2-アミノスクシネート塩酸塩（430 mg、2.174 mmol）を窒素下0℃で添加した。次いで、反応混合物を65℃で24時間攪拌した。反応をTLCにより監視した。反応塊を濾過し、EtOAc（2×30 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、Hex/EtOAc（9：1）で溶出した。回収した分画を減圧下で濃縮すると、所望の生成物（250 mg、0.742 mmol、収率51.2%）が黄色ゴム状液体として得られた、LCMS（m/z）339.1（M+H）⁺。

30

【0348】

（S）-メチル2-（（6-クロロ-8-メチル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-b]ピラジン-3-イル）アセテートの合成

【化31】



40℃で攪拌した（S）-ジメチル2-（（6-クロロ-4-メチル-3-ニトロピリジン-2-イル）アミノ）スクシネート（6.0 g、18.09 mmol）および鉄（5.05 g、90 mmol）のイソプロパノール（80 mL）および水（20 mL）中懸濁液に、酢酸（1.553 mL、27.1 mmol）を添加した。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。反応をTLCにより監視した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナ

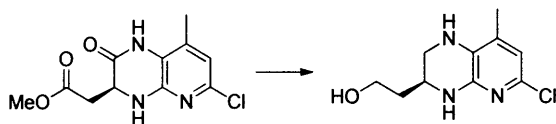
40

50

トリウム溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、所望の生成物（4.0 g、14.32 mmol、収率79%）が得られた、LCMS (m/z) 269.9 $[M+H]^+$ 。

【0349】

(S)-2-(6-クロロ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)エタノールの合成
【化32】



10

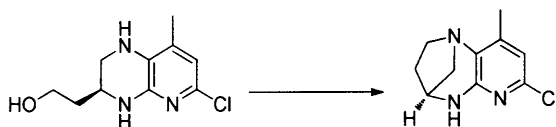
窒素下で攪拌した塩化アルミニウム（0.173 g、1.298 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（2.5 mL）中溶液に、水素化リチウムアルミニウム（2.220 mL、4.44 mmol）のTHF中2 M溶液を、ガス発生を制御する速度で滴加した。これにより、アラン（AlH₃）のTHF中溶液が得られた。別のフラスコ中で、(S)-メチル2-(6-クロロ-8-メチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)アセテート（0.250 g、0.927 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（5 mL）中溶液を窒素下で調製し、これにアラン溶液を-78℃で15分間にわたって滴加した。添加が完了したら、冷却浴を取り外し、反応物を周囲温度まで加温させた。反応をTLCにより監視した。反応混合物を0℃で10% NaOH溶液でクエンチし、1時間攪拌し、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の生成物（150 mg、0.407 mmol、収率43.9%）が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z) 228.2 $[M+H]^+$ 。

20

【0350】

(4S)-7-クロロ-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピンの合成

【化33】



30

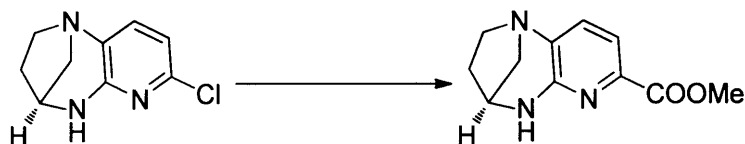
(S)-2-(6-クロロ-8-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-b]ピラジン-3-イル)エタノール（1.8 g、7.91 mmol）に、HBr（4 mL、35.4 mmol）を添加し、反応混合物を90℃で18時間攪拌した。反応をTLCにより監視した。完了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。EtOAc層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナに添加し、20% EtOAc/ヘキサンで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（0.900 g、4.27 mmol、収率54.0%）が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z) 210.2 $[M+H]^+$ 。

40

【0351】

(4S)-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 3 4】

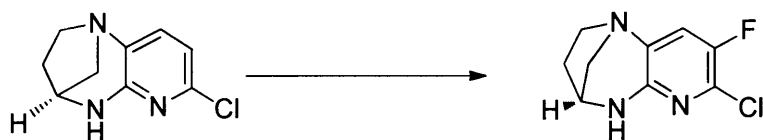


(4S)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン(5g、25.55mmol)の無水MeOH(250ml)中脱気溶液に、TEA(17.77mL、127.77mmol)およびPd(dppf)Cl₂(934mg、1.2755mmol)を添加し、反応混合物を300psiの一酸化炭素雰囲気下110℃で20時間攪拌した。懸濁液を室温に冷却し、混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル、DCM中2%メタノールで溶出)によって精製すると、(4S)-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(3g、13.68mmol、収率53.5%)が淡褐色固体として得られた(TLC系:DCM中5%メタノール、R_f値:0.2)、LCMS(m/z)220.3[M+H]⁺。

【0352】

(4S)-7-クロロ-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピンの合成:

【化 3 5】

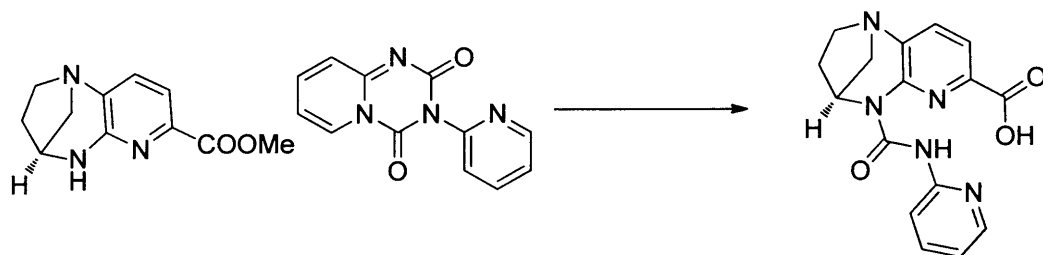


N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミンビス(テトラフルオロボレート)(15.20g、42.9mmol)を、室温で(4S)-7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン(7g、35.8mmol)のトリフリン酸(70mL)中溶液に添加し、36時間70℃に加熱した。次いで、反応混合物をNaHCO₃水溶液で中和し、酢酸エチル(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×500mL)および食塩水(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して粗残渣を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:DCM中1%MeOH)によって精製すると、(4S)-7-クロロ-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン(200mg、0.805mmol、収率:2.25%)が灰白色固体として得られた。(TLC:溶離液:DCM中5%メタノール、R_f:0.4)、LCMS(m/z)214.1[M+H]⁺。

【0353】

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 3 6】



(4S)-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (3 g、13.64 mmol) の THF (60 mL) 中攪拌溶液に、0℃で NaH (2.73 g、68.41 mmol) を添加し、同温度で 30 分間攪拌した。30 分後、3-(ピリジン-2-イル)-2H-ピリド [1,2-a] [1,3,5] トリアジン-2,4(3H)-ジオン (4.91 g、20.46 mmol) を添加し、反応混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を 0℃に冷却し、氷水 50 mL でクエンチし、(非極性不純物を除去するため) 酢酸エチル 2 x 25 mL で抽出した。水溶液を NaHCO₃ 溶液で中和し、DCM 中 5% メタノール 3 x 50 mL で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1.2 g、0.254 mmol、収率 26%) が淡褐色固体として得られた (TLC 系: DCM 中 10% メタノール、R_f 値: 0.1)、LCMS (m/z) 326.3 (M+H)⁺。

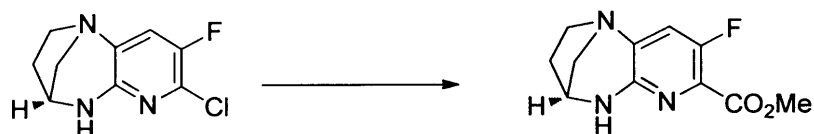
10

20

【0354】

(4S)-メチル 8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 3 7】



30

40

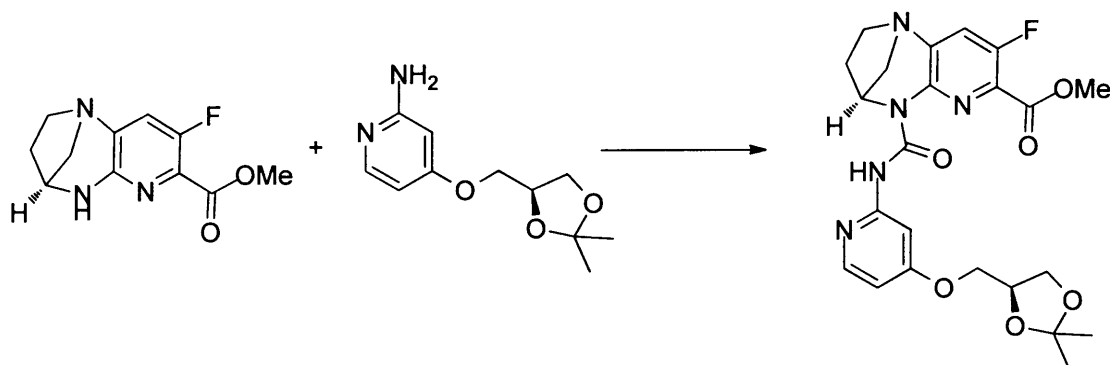
(4S)-7-クロロ-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン (650 mg、3.04 mmol) のメタノール (30 mL) 中溶液に、CO ガスで 10 分間脱気し、次いで、TEA (2.120 mL、15.21 mmol) および PdCl₂(dppf) (111 mg、0.152 mmol) を添加し、300 psi CO ガスを充填した。反応混合物をスチールボンベ中 140℃で 48 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、複数の極性スポットの形成および SM が消費されたことを示した。反応混合物を濃縮し、水 50 mL および DCM 80 mL で希釈し、Hi-flow 床に通過させ、有機層を分離し、DCM (2 x 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム (24 g、石油エーテル中 60% EtOAc) を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中 EtOAc の勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中 60% EtOAc で溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、(4S)-メチル 8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (400 mg、1.358 mmol、収率 44.6%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 238.12 [M+H]⁺。

【0355】

50

(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化38】



10

(4S)-メチル8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(340mg、1.433mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(60mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(340mg、1.147mmol)およびトリエチルアミン(1.199mL、8.60mmol)を添加し、60分間攪拌した。60分後、(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(643mg、2.87mmol)を添加し、反応物を窒素条件下90℃で16時間維持した。反応の進行をTLCおよびLCMSで監視した。反応塊を室温に冷却し、水(100mL)、酢酸エチル(100mL×2)で希釈した。合わせた有機層を食塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム(12g、石油エーテル中60%EtOAc)を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中EtOAcの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中60%EtOAcで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(550mg、0.607mmol、収率42.4%)が褐色固体として得られた、LCMS(m/z):488.20[M+H]⁺。

20

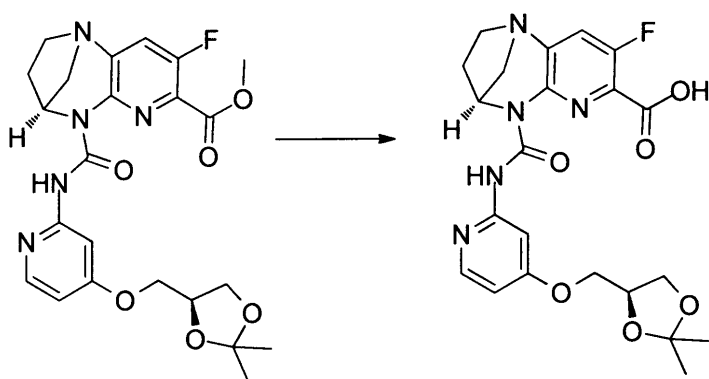
30

【0356】

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

40

【化 3 9】



10

(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(500mg、1.026mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20mL)および水(6mL)中攪拌溶液に、水酸化リチウム(73.7mg、3.08mmol)を添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した；TLCは極性スポットの形成および出発材料の完全な消費を示した。THFを完全に蒸発させ、反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL×2)で洗浄した。水層pHを、クエン酸を用いて酸性に調整して、固体を沈殿させなかった。水層をDCM(3×50mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の純粋な生成物(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(210mg、0.382mmol、収率37.2%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z):473.90[M+H]⁺。

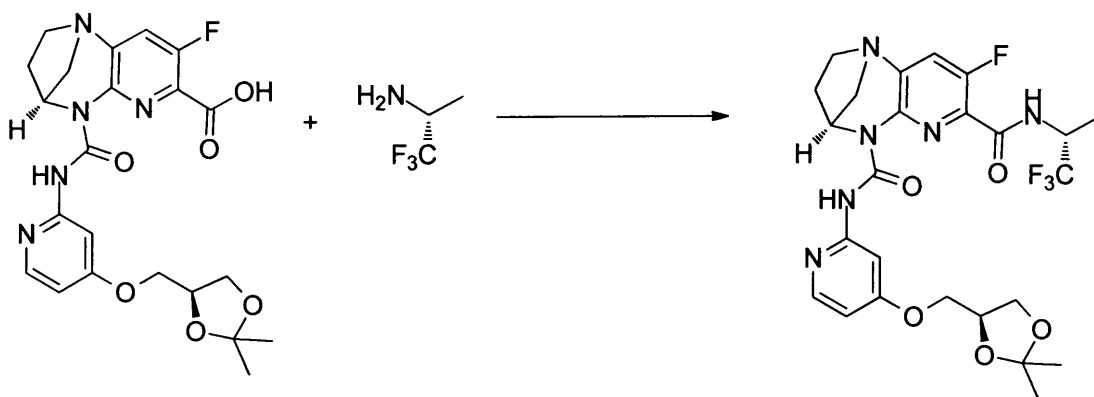
20

30

【0357】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-8-フルオロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 0】



40

手順：窒素下室温で攪拌した、(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-

50

8-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (190 mg、0.401 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (0.210 mL、1.204 mmol)、引き続いて HATU (305 mg、0.803 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した後、窒素下で (R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン (54.5 mg、0.482 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視すると、TLC は非極性スポットの形成および SM が消費されたことを示した。冷水 (30 mL) を反応混合物に添加した。10 分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水 (20 mL)、石油エーテル (10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物 (4S)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド (130 mg、0.223 mmol、収率 55.6%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 569.26 (M+H)⁺。

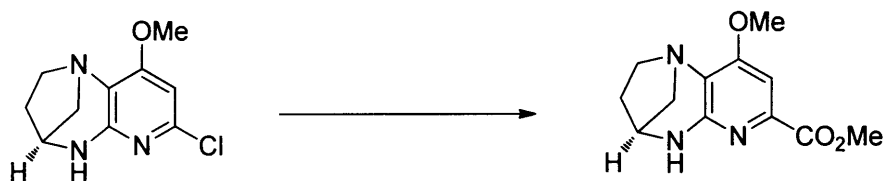
10

【0358】

(4S)-メチル 9-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 41】

20



(4S)-7-クロロ-9-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン (1.8 g、7.98 mmol) のメタノール (40 mL) 中溶液に、アルゴンガスで 30 分間脱気し、次いで、DIPEA (6.97 mL、39.9 mmol) および PdCl₂(dppf) (0.584 g、0.798 mmol) を添加し、300 psi CO ガスを充填した。反応混合物をスチールボンベ中 110 °C で 24 時間攪拌した。

30

【0359】

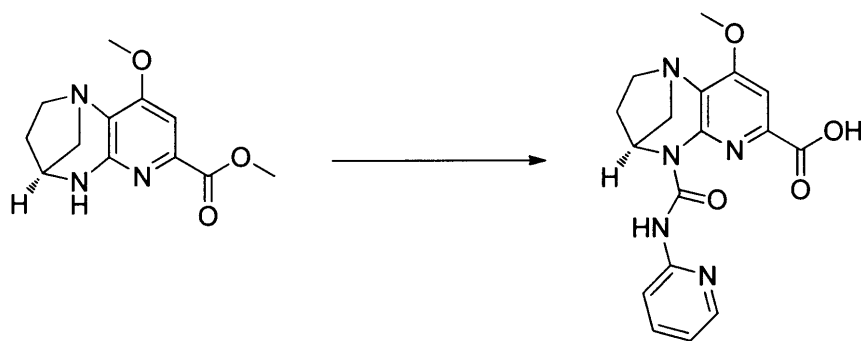
反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を 100~200 シリカゲルカラムで精製し、DCM 中 2% MeOH で溶出すると、純粋な化合物 (4S)-メチル 9-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.0 g、3.11 mmol、収率 39.0%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z): 250.17 [M+H]⁺。

40

【0360】

(4S)-9-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 4 2】



10

窒素下 0℃で攪拌した NaH (0.481 g、20.06 mmol) の THF (15 mL) 中懸濁液に、THF (15 mL) 中 (4S)-9-メチル-9-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.00 g、4.01 mmol) を添加し、反応混合物を 28℃で 30 分間攪拌した。次いで、3-(ピリジン-2-イル)-2H-ピリド [1,2-a] [1,3,5] トリアジン-2,4(3H)-ジオン (1.446 g、6.02 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃で 5 時間攪拌した。反応を TLC で監視した。反応混合物を 28℃に冷却し、氷冷 H₂O (10 mL) に注ぎ入れ、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させた。粗塊を DCM 中 10% MeOH (2×50 mL) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をエーテルを用いて研和すると、(4S)-9-メチル-9-メチル-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1.0 g、2.363 mmol、収率 58.9%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 356.18 [M+H]⁺。

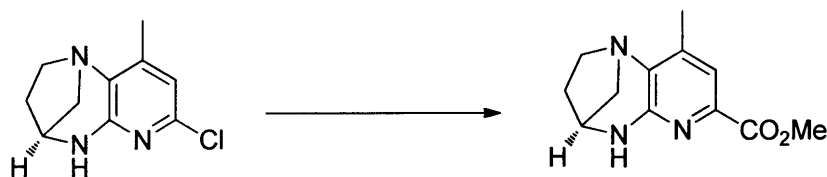
20

【0361】

(4S)-9-メチル-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 4 3】

30



(4S)-7-クロロ-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン (4 g、19.08 mmol) のメタノール (50 mL) 中溶液に、アルゴンガスで 30 分間脱気し、次いで、TEA (13.29 mL、95 mmol) および PdCl₂(dppf) (0.698 g、0.954 mmol) を添加し、300 psi CO ガスを充填した。反応混合物をスチールボンベ中 110℃で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中 30% 酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、(4S)-9-メチル-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (2.5 g、9.78 mmol、収率 51.3%) が淡黄色油として得られた、LCMS (m/z) : 234.15 [M+H]⁺。

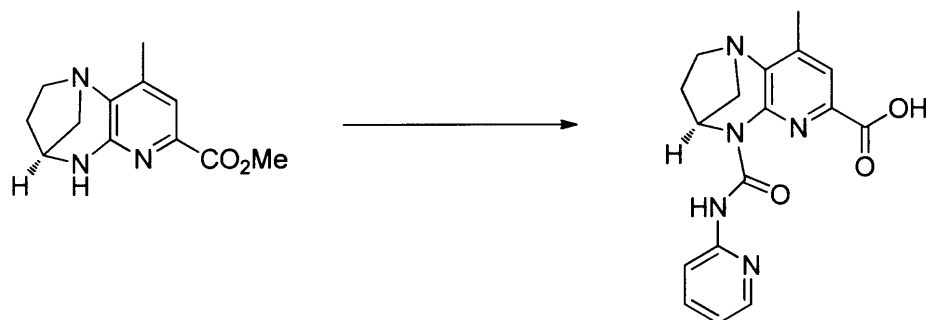
40

【0362】

(4S)-9-メチル-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-

50

テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化44】



10

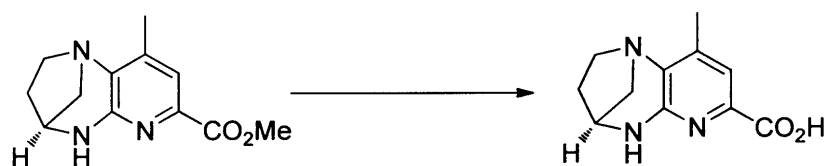
窒素下0℃で攪拌した、(4S)-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.5g、10.72mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(100ml)中溶液に、NaH(2.143g、53.6mmol)を添加し、30分間攪拌し、次いで、3-(ピリジン-2-イル)-2H-ピリド[1,2-a][1,3,5]トリアジン-2,4(3H)-ジオン(3.86g、16.08mmol)を添加した。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、1時間攪拌し、次いで、酢酸エチル2×100mlで洗浄した。水層を1N HCl溶液で中和し、DCM中10%メタノール2×150mlで抽出し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物を得て、残っている水層を濃縮し残渣を得て、10%メタノールおよびDCM2×100mlを用いて研和し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して混合物を得て、上記抽出した化合物と混合し、ジエチルエーテルで洗浄すると、純粋な化合物(4S)-9-メチル-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.4g、3.54mmol、収率33.1%)、LCMS(m/z):340.10[M+H]⁺が得られた。

20

【0363】

30

(4S)-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化45】



40

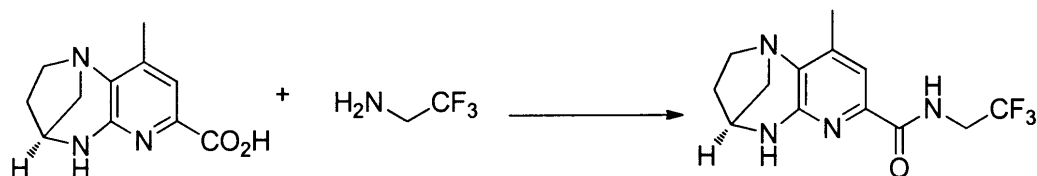
LiOH(1.232g、51.4mmol)を、(4S)-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(8g、34.3mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)および水(50mL)中溶液に25℃で添加し、同じ温度で4時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて粗生成物を得て、ペンタンで洗浄し、次いで、乾燥させると、(4S)-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(6.8g、30.8mmol、収率90%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):220.08[M+H]⁺。

【0364】

50

(4S)-9-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-

テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成
【化46】



10

窒素下室温で攪拌した、(4S)-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、4.56mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(100mL)中溶液に、HATU(2.60g、6.84mmol)およびDIPEA(2.390mL、13.68mmol)を添加した。これに、2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(0.927g、6.84mmol)を添加し、反応混合物を27℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル2×250mLで抽出し、合わせた有機層を食塩水溶液150mLで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中30%酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、(4S)-9-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(1.1g、3.63mmol、収率80%)が淡黄色固体として得られた、LCMS(m/z):301.29[M+H]⁺。

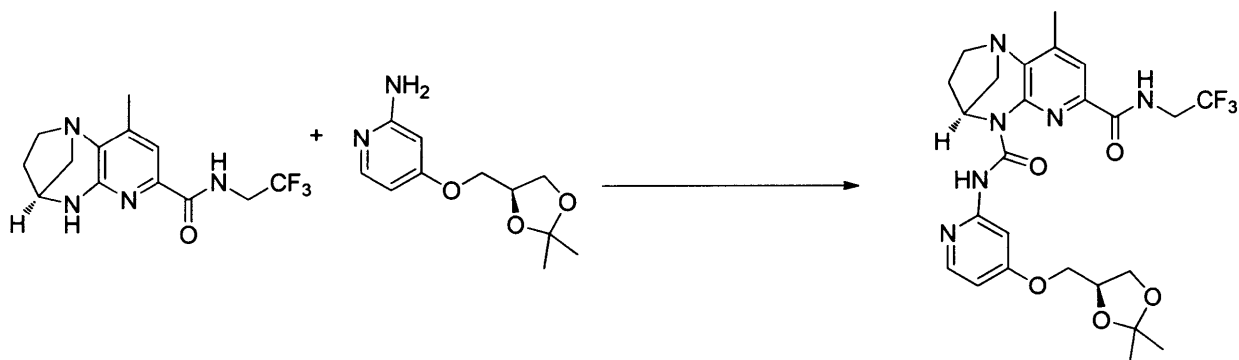
20

【0365】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化47】

30



40

(4S)-9-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(500mg、1.665mmol)のTHF(50mL)およびトリホスゲン(296mg、0.999mmol)中溶液に、0℃でTEA(1.160mL、8.33mmol)を添加し、1時間室温に攪拌し、その後、(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(560mg、2.498mmol)を75℃で16時間添加した。反応をTLCおよびLCMSで監視した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(30mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生

50

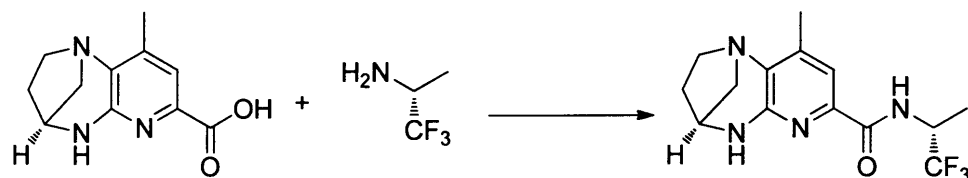
成物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(250mg、0.436mmol、収率26.2%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z):551.31[M+H]⁺。

【0366】

(4S)-9-メチル-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

10

【化48】



20

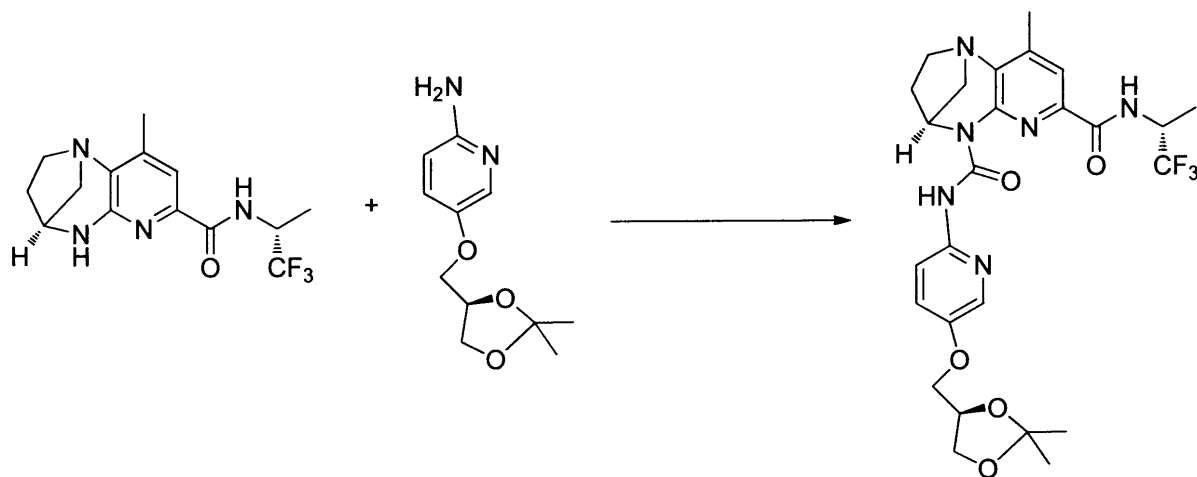
窒素下室温で攪拌した、(4S)-9-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(5g、22.81mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(500mL)中溶液に、DIPEA(11.95mL、68.4mmol)およびHATU(13.01g、34.2mmol)を添加した。これに、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン、塩酸塩(5.12g、34.2mmol)を添加し、反応混合物を27℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル2×500mLで抽出し、合わせた有機層を食塩水溶液500mLで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中30%酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、(4S)-9-メチル-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(6.5g、19.01mmol、収率83%)が淡黄色固体として得られた、LCMS(m/z):315.10[M+H]⁺。

30

【0367】

(4S)-N5-(5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 9】



10

20

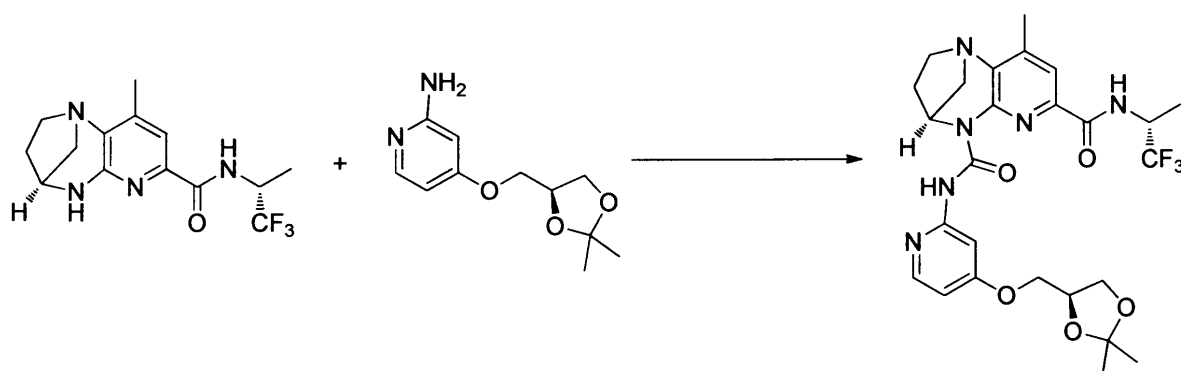
30

(4S)-9-メチル-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(600mg、1.909mmol)のTHF(50ml)およびトリホスゲン(340mg、1.145mmol)中溶液に、0℃で。次いで、DIPEA(1.000mL、5.73mmol)を添加し、1時間室温に攪拌し、その後、(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(642mg、2.86mmol)を75℃で16時間添加した。反応をTLCおよびLCMSで監視した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(30mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、(4S)-N5-(5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(550mg、0.969mmol、収率50.8%)が白色固体として得られた、TLC系；石油エーテル中80%EtOAc、LCMS(m/z):565.24[M+H]⁺。

【0368】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 0】



40

50

(4S)-9-メチル-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(600mg、1.909mmol)のTHF(50ml)およびトリホスゲン(340mg、1.145mmol)中溶液に、0℃でDIPPA(1.000mL、5.73mmol)を添加し、1時間室温に攪拌し、その後、(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(642mg、2.86mmol)を75℃で16時間添加した。反応をTLCおよびLCMSで監視した。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(30mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(280mg、0.490mmol、収率25.7%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z):565.55[M+H]⁺。

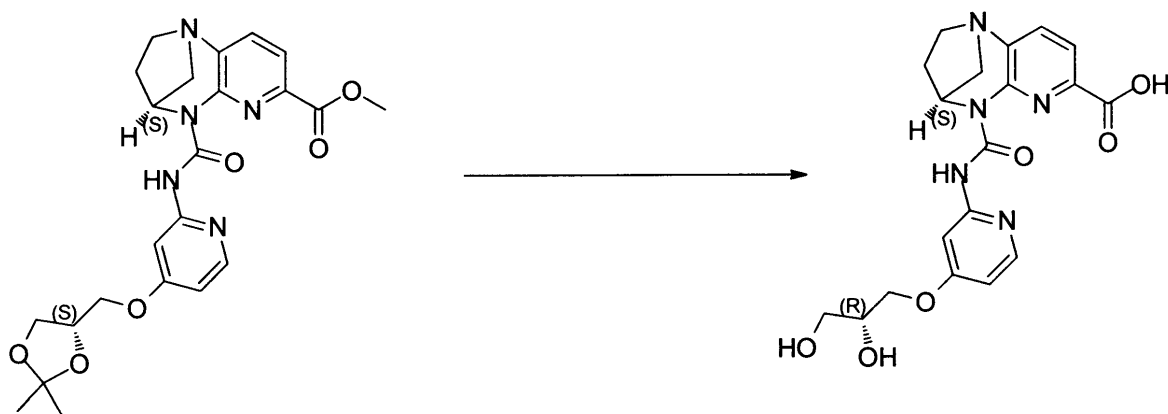
10

【0369】

(4S)-5-((4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

20

【化51】



30

(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.0g、4.26mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(35mL)および水(35.0mL)中溶液に、LiOH(0.153g、6.39mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物のLi塩を得た。次いで、塩を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で完全に洗浄し、次いで、水層をHCl水溶液で酸性化すると、(4S)-5-((4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.5g、3.60mmol、収率84%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):416.07[M+H]⁺。

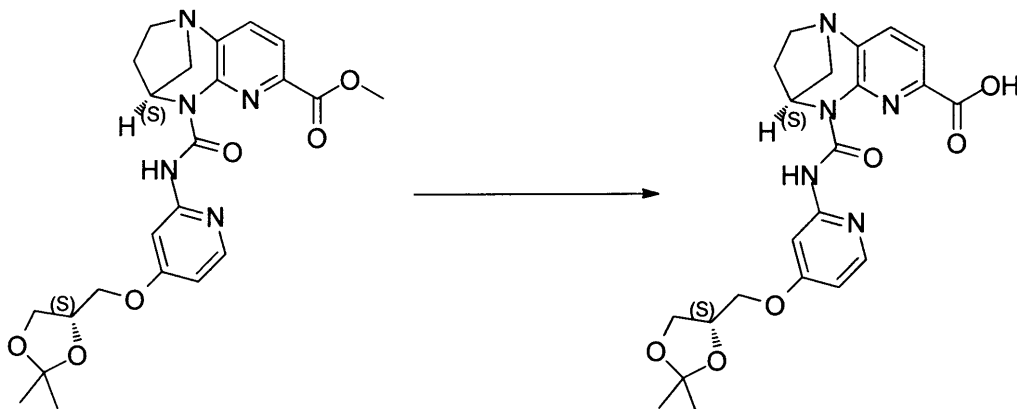
40

【0370】

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

50

【化 5 2】



10

(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1g、2.130mmol)、LiOH(0.204g、8.52mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(10mL)、メタノール(10.00mL)および水(3mL)に0℃で溶解し、得られた褐色溶液を室温で3時間攪拌した。反応の進行をDCM中10%MeOHのTLCで監視し、TLCは24時間後に複数のスポットの形成を示した。反応塊を半分の体積に濃縮し、次いで、0℃でクエン酸で中和し、この過程に褐色固体が沈殿し、これを濾過し、真空下で乾燥させると、(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、1.936mmol、収率91%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z):456.1[M+H]⁺。

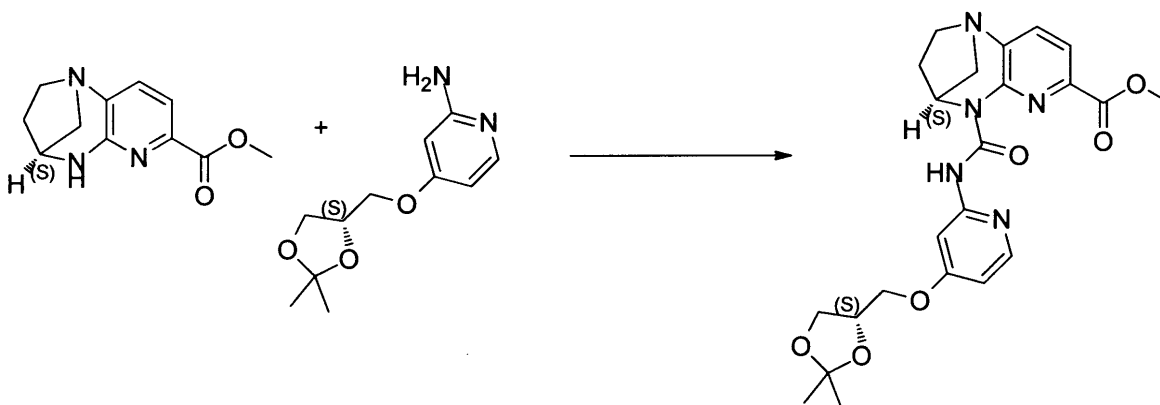
20

【0371】

(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

30

【化 5 3】



40

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(0.8g、3.65mmol)、TEA(2.54mL、18.24mmol)をテトラヒドロフラン(THF)(40mL)に0℃で溶解し、得られた黄色溶液を10分間攪拌した。次いで、トリホスゲン(1.083g、3.65mmol)を0℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で45

50

分間攪拌した。(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(0.818g、3.65mmol)のTHF(4mL)溶液を0℃で5分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を24時間70℃に加熱した。反応の進行をDCM中10%MeOHのTLCで監視し、TLCは24時間後に複数のスポットの形成を示した。反応塊を室温に冷却し、水(20mL)、酢酸エチル(30mL×2)で希釈した。合わせた有機層を食塩水(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。粗生成物を、230~400メッシュサイズのシリカゲル上のコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをMeOH/DCMの勾配で溶出した。所望の化合物をDCM中10%MeOHで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、(4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.00g、1.495mmol、収率41.0%)が灰白色固体として得られた、LCMS 469.9(m/z):[M+H]⁺。

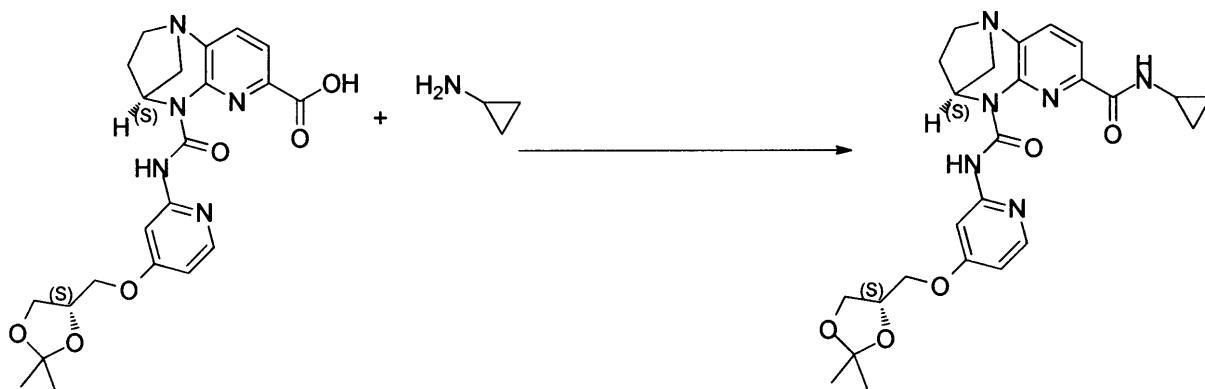
10

【0372】

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

20

【化54】



30

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジゼピン-7-カルボン酸(460mg、1.010mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)、TEA(0.141mL、1.010mmol)に溶解し、HATU(768mg、2.020mmol)を添加し、得られた褐色溶液を窒素下0℃で30分間攪拌した。次いで、シクロプロパンアミン(57.7mg、1.010mmol)を窒素下で一度に添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは新たなスポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を氷冷水(20mL)に注ぎ入れ、形成した褐色沈殿を濾過し、真空上で乾燥させると、所望の化合物(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.777mmol、収率77%)が褐色固体として得られた。LCMS(m/z):495.13[M+H]⁺。

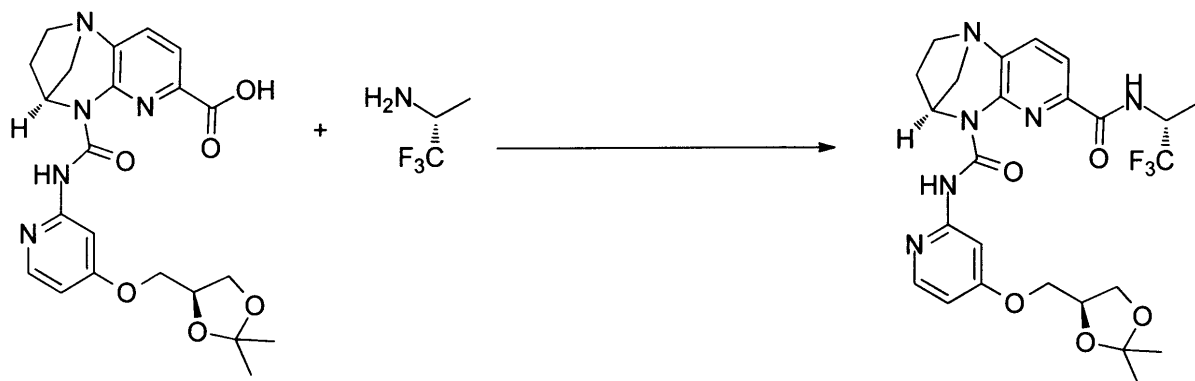
40

【0373】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-

50

イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) -3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成
【化55】



10

(4S)-5-((4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (7 g、15.37 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (100 mL) 中攪拌溶液に、0℃でHATU (11.69 g、30.7 mmol) およびTEA (6.43 mL、46.1 mmol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは非極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。冷水 (300 mL) を反応混合物に添加した。10分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水 (200 mL)、石油エーテル (200 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物 (4S)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) -3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミド (6 g、10.68 mmol、収率69.5%) が黄色固体として得られた。LCMS (m/z) : 551.21 [M+H]⁺。

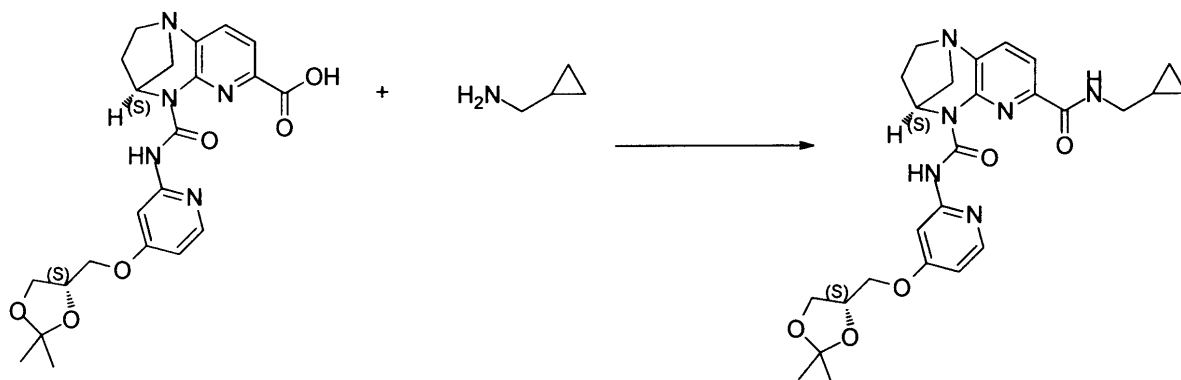
20

30

【0374】

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル) -N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) -3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成

【化56】



40

(4S)-メチル5-((4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン

50

ー４－イル)メトキシ)ピリジンー２－イル)カルバモイル)ー２, ３, ４, ５－テトラヒドロー１, ４－メタノピリド[２, ３－b][１, ４]ジアゼピンー７－カルボキシレート(９００mg、１. ９１７mmol)およびシクロプロピルメタンアミン(４７７mg、６. ７１mmol)を密閉管に入れ、得られた淡褐色溶液を１００℃で１６時間加熱した。反応の進行をTLCで監視した。TLCはSMと同じrfを示した。所望の質量がLCMSで観察された。反応混合物を減圧下で濃縮して、淡褐色粘性油を得た。粗物質をシリカゲルカラム(１２g、DCM中２%MeOH)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物(４S)ーN7ー(シクロプロピルメチル)ーN5ー(４－((S)ー２, ２－ジメチルー１, ３－ジオキサランー４－イル)メトキシ)ピリジンー２－イル)ー３, ４－ジヒドロー１, ４－メタノピリド[２, ３－b][１, ４]ジアゼピンー５, ７(２H)ージカルボキサミド(６５０mg、１. １０４mmol、収率５７. ６%)が淡緑色固体として得られた、LCMS(m/z): 510. 16 [M+H]⁺。

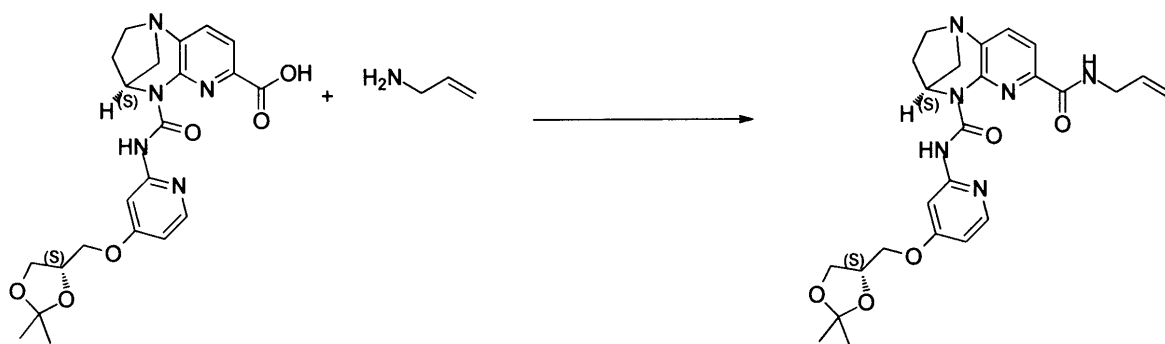
10

【0375】

(４S)ーN7ーアリルーN5ー(４－((S)ー２, ２－ジメチルー１, ３－ジオキサランー４－イル)メトキシ)ピリジンー２－イル)ー３, ４－ジヒドロー１, ４－メタノピリド[２, ３－b][１, ４]ジアゼピンー５, ７(２H)ージカルボキサミドの合成

【化57】

20



30

(４S)ー５－((４－((S)ー２, ２－ジメチルー１, ３－ジオキサランー４－イル)メトキシ)ピリジンー２－イル)カルバモイル)ー２, ３, ４, ５－テトラヒドロー１, ４－メタノピリド[２, ３－b][１, ４]ジアゼピンー７－カルボン酸(６００mg、１. ３１７mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(7mL)中攪拌溶液に、０℃でHATU(１００２mg、２. ６３mmol)、引き続きTEA(０. ５５１mL、３. ９５mmol)を添加した。反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、次いで、０℃でプロパー２－エンー１－アミン(７５mg、１. ３１７mmol)を添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは非極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。冷水(２５mL)を反応混合物に添加した。１０分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水(３０mL)、石油エーテル(３０mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物(４S)ーN7ーアリルーN5ー(４－((S)ー２, ２－ジメチルー１, ３－ジオキサランー４－イル)メトキシ)ピリジンー２－イル)ー３, ４－ジヒドロー１, ４－メタノピリド[２, ３－b][１, ４]ジアゼピンー５, ７(２H)ージカルボキサミド(５００mg、１. ００１mmol、収率７６%)が黄色固体として得られた。LCMS(m/z): 495. 23 (M+H)⁺。

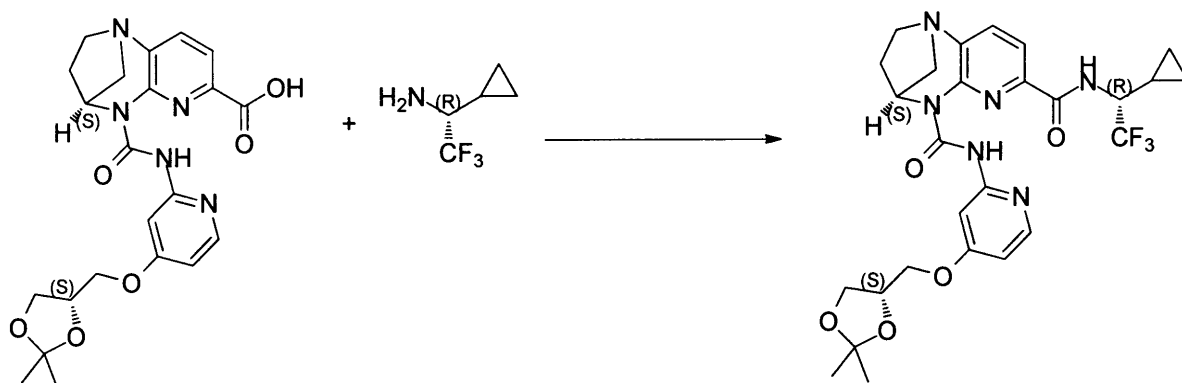
40

【0376】

(４S)ーN7ー((R)ー１－シクロプロピルー２, ２, ２－トリフルオロエチル)ーN5ー(４－((S)ー２, ２－ジメチルー１, ３－ジオキサランー４－イル)メトキシ)ピリジンー２－イル)ー３, ４－ジヒドロー１, ４－メタノピリド[２, ３－b]

50

[1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成
【化58】



10

(4S)-5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapipridine [2,3-b] [1,4] diazepine-7-carboxylic acid (300 mg, 0.659 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) に溶解し、次いで、DIPEA (0.115 mL, 0.659 mmol) を添加し、得られた黄色溶液を 0℃ で 5 分間攪拌した。次いで、HATU (250 mg, 0.659 mmol) を添加し、窒素条件下 0℃ で 20 分間攪拌した。(R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (116 mg, 0.659 mmol) を上記攪拌黄色溶液に一度に添加すると、添加後、反応塊が褐色溶液になった。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、出発材料の消費および新たな複数の非極性スポットの形成を示した。反応混合物を氷冷水で希釈し、10 分間攪拌し、次いで、淡褐色固体を濾過した。粗物質を同じ物質の別のバッチと合わせ (合計 680 mg)、シリカゲルカラム (12 g, DCM 中 2% MeOH) を使用するコンピフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物 (4S)-N7-((R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-metapipridine [2,3-b] [1,4] diazepine-5,7 (2H)-dicarboxamide (500 mg, 0.706 mmol, 収率 107%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z): 577.12 [M+H]⁺。

20

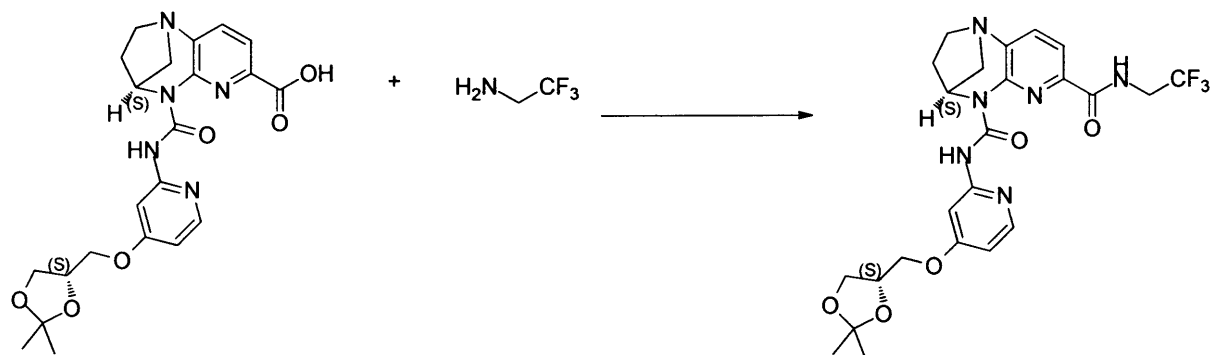
30

【0377】

(4S)-N5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-N7-((2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-dihydro-1,4-metapipridine [2,3-b] [1,4] diazepine-5,7 (2H)-dicarboxamide の合成

40

【化 5 9】



10

(4S)-5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)pyridin-2-yl carbamate-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapipridine-7-carboxylic acid (300 mg、0.659 mmol)、DIPEA (0.115 mL、0.659 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL)中0℃で5分間攪拌した。次いで、HATU (501 mg、1.317 mmol)を添加し、0℃で20分間攪拌した。次いで、窒素下で2,2,2-トリフルオロエタナミン (65.2 mg、0.659 mmol)を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル (15 mL)で抽出した。有機層を食塩水 (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(4S)-N5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (480 mg、0.870 mmol、収率132%)が灰白色固体として得られた。これを同じ粗物質の他のバッチと合わせ (合計580 mg)、シリカゲルカラム (12 g、DCM中2% MeOH)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物 (4S)-N7-((R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (500 mg、0.706 mmol、収率107%)が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 537.23 [M+H]⁺。

20

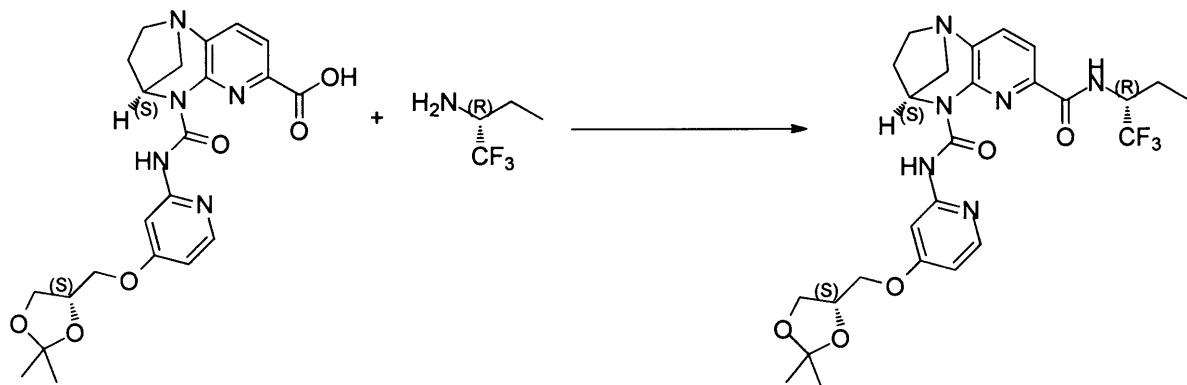
30

【0378】

(4S)-N5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-yl)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 0】



10

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350 mg、0.768 mmol)、DIPEA(0.134 mL、0.768 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中0℃で5分間攪拌した。次いで、HATU(584 mg、1.537 mmol)を添加し、0℃で20分間攪拌した。次いで、窒素下で(R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン(98 mg、0.768 mmol)を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル(15 mL)で抽出した。有機層を食塩水(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体500 mgを得た。粗塊を100~200メッシュシリカゲルで精製し、所望の化合物をDCM中4% MeOHで溶出し、化合物を含有する分画を回収し、減圧下で濃縮すると、(4S)-N5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320 mg、0.549 mmol、収率71.4%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):565.23[M+H]⁺。

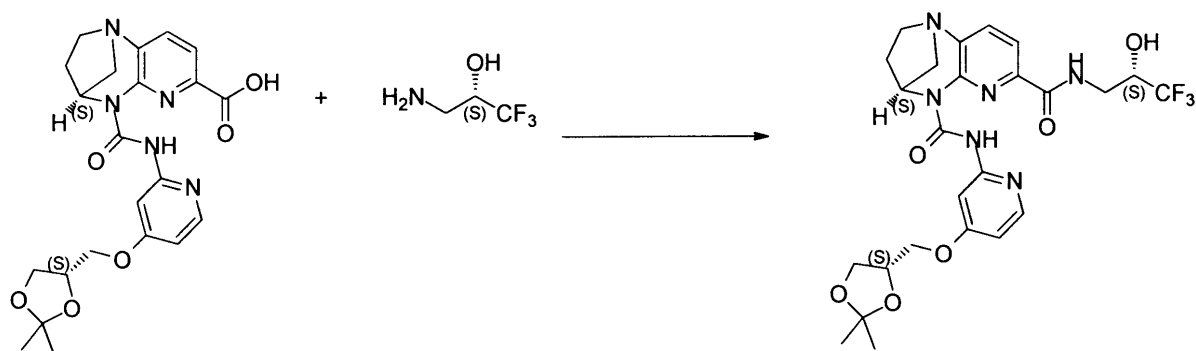
20

30

【0379】

(4S)-N5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 1】



40

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350 mg、0.768 mmol)、DIPEA(0.134 mL、0.768 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中0℃で5分間攪拌した。次いで、HATU(584 mg、1.537 mmol)を添加し、0℃で20分間攪拌した。次いで、窒素下で(S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル-2-アミン(98 mg、0.768 mmol)を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル(15 mL)で抽出した。有機層を食塩水(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体500 mgを得た。粗塊を100~200メッシュシリカゲルで精製し、所望の化合物をDCM中4% MeOHで溶出し、化合物を含有する分画を回収し、減圧下で濃縮すると、(4S)-N5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320 mg、0.549 mmol、収率71.4%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):565.23[M+H]⁺。

50

イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.659 mmol)、DIPEA (0.115 mL、0.659 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (8 mL) 中 0℃ で 5 分間攪拌した。次いで、HATU (501 mg、1.317 mmol) を添加し、0℃ で 20 分間攪拌した。次いで、窒素下で (S)-3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (85 mg、0.659 mmol) を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(4S)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル)-N7-(1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (180 mg、0.318 mmol、収率 48.2%) が淡褐色固体として得られた。LCMS (m/z) : 567.25 [M+H]⁺。

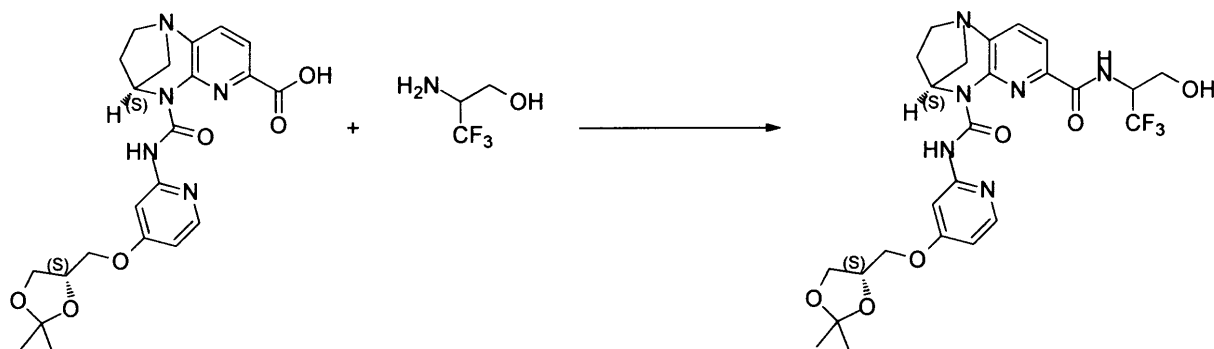
10

【0380】

(4S)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル)-N7-(1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

20

【化62】



30

(4S)-5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (706 mg、1.549 mmol)、DIPEA (271 μL、1.549 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 中 0℃ で 5 分間攪拌した。次いで、HATU (589 mg、1.549 mmol) を添加し、0℃ で 20 分間攪拌した。次いで、窒素下で 2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール (200 mg、1.549 mmol) を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル (15 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色粘性油を得た。粗物質を DCM 中 2% MeOH を使用して 100~200 メッシュシリカゲルカラムで精製し、所望の溶出化合物分画を減圧下で濃縮すると、(4S)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル)-N7-(1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (500 mg、0.715 mmol、収率 46

40

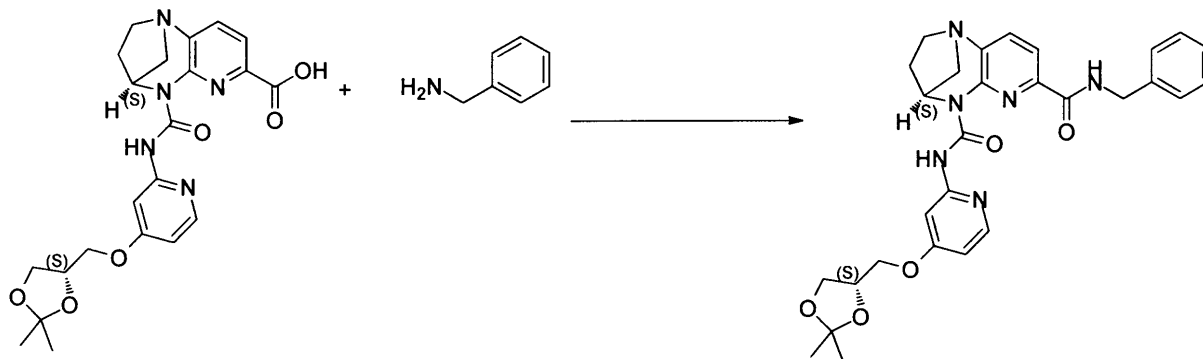
50

． 1 %) が淡黄色粘性油として得られた、LCMS (m/z) : 567.25 [M+H]⁺。

【0381】

(4S)-N7-ベンジル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化63】



10

20

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(700 mg、1.537 mmol)のピリジン(8 mL)中攪拌溶液に、0℃でEDC(295 mg、1.537 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、フェニルメチルアミン(165 mg、1.537 mmol)を0℃で添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは非極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。冷水(20 mL)を反応混合物に添加した。水層をEtOAc(2×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を、100~200シリカゲル(溶離液DCM中2% MeOH)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で蒸発させると、所望の純粋な生成物(4S)-N7-ベンジル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(100 mg、0.075 mmol、収率34.2%)が褐色固体として得られた。LCMS (m/z) : 545.27 (M+H)⁺。

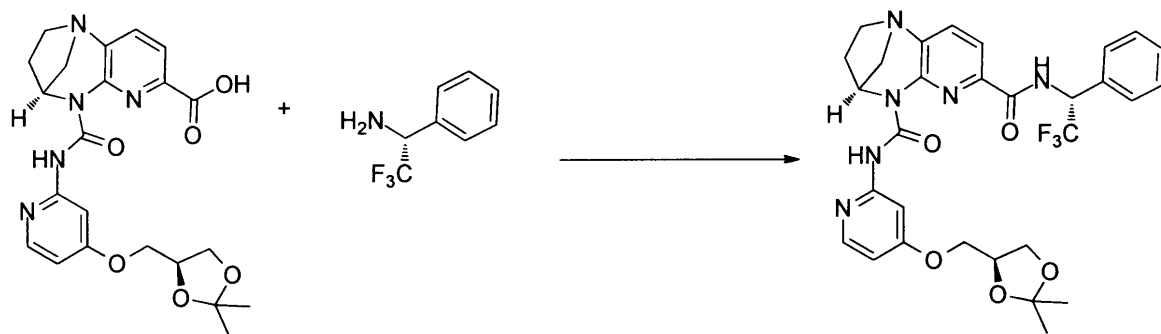
30

【0382】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 4】



10

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600 mg、1.317 mmol)のピリジン(10 mL)中攪拌溶液に、0℃でEDC(379 mg、1.976 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、0℃で(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエタンアミン(254 mg、1.449 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは非極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。ピリジンを蒸発させ、冷水(20 mL)を反応混合物に添加した。10分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水(30 mL)、石油エーテル(30 mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500 mg、0.813 mmol、収率61.7%)が淡褐色固体として得られた。LCMS(m/z): 613.27(M+H)⁺。

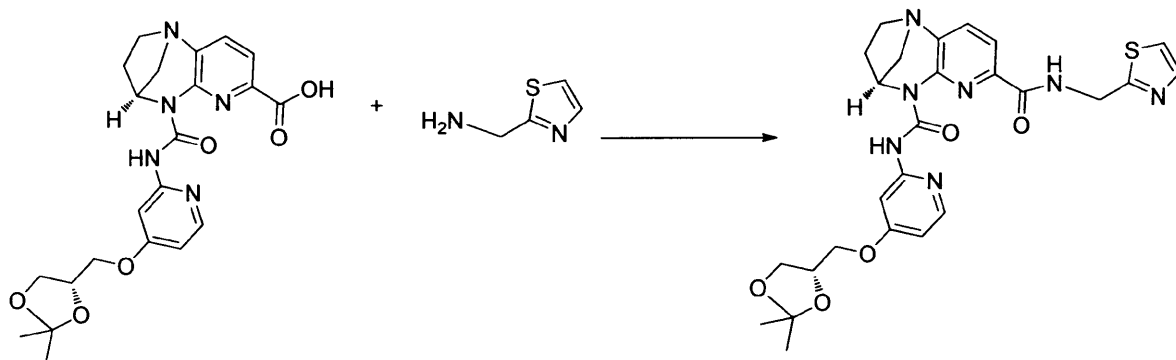
20

【0383】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

30

【化 6 5】



40

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(450 mg、0.988 mmol)、チアゾール-2-イルメタンアミン塩酸塩(223 mg、1.482 mmol)およびHATU(564 mg、1.482 mmol)のN,N-ジ

50

メチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で DIPEA (0.863 mL、4.94 mmol) を添加し、26 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、DCM (3 × 10 mL) に抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物を C-18 逆相カラム、移動相 A: 水中 0.1 % ギ酸; B: ACN を使用する Grace によって精製し、生成物を水中 0.1 % ギ酸中 52 % ACN で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な (4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (300 mg、0.510 mmol、収率 51.6 %) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 551.90 [M+H]⁺。

10

【0384】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

窒素下室温で攪拌した、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中固体 (4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (450 mg、0.988 mmol) に、固体 HATU (564 mg、1.482 mmol) および DIPEA (0.518 mL、2.96 mmol) およびチアゾール-4-イルメタンアミン塩酸塩 (223 mg、1.482 mmol) を添加し、反応混合物を 25 °C で 3 時間攪拌した。反応を TLC で監視した。有機相に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、水 50 mL および飽和食塩水 100 mL で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を得た。試料を celite で吸収させ、0~50 % ギ酸、ACN を用いて逆相 (C18) 20 g の SPE (GRACE) によって精製した。適切な分画を合わせ、真空中で蒸発させると、必要な生成物 (4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドが灰白色固体として得られた (250 mg、0.416 mmol、収率 42.2 %)、LCMS (m/z): 552.10 [M+H]⁺。

20

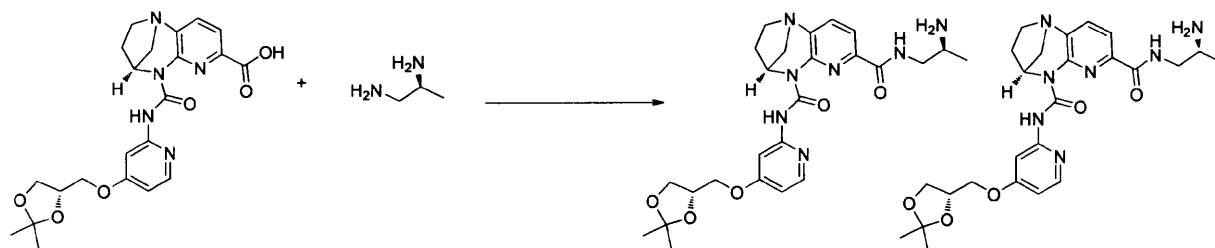
30

【0385】

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド; および (4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 6】



10

(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(2.0g、4.39mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中攪拌溶液に、HATU(2.004g、5.27mmol)、DIPEA(2.301mL、13.17mmol)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミン塩酸塩(1.084g、6.59mmol)を添加し、25℃で18時間攪拌した。水(30mL)を添加し、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、100~200メッシュ 溶離液：ヘキサン中60%酢酸エチル)によって精製すると、LCMS：96.69%の1.6gが得られた。キラルSFCによってさらに精製して、2つのジアステレオマーを得た。

20

【0386】

分取SFC条件

カラム/寸法：Chiralpak IC((250×30)mm、5μ

%CO₂：55.0%

%CO溶媒：45.0%(エタノール中0.5%DEA)

総流量：90.0g/分

背圧：100.0bar

UV：214nm

スタック時間：4.0分

充填/注入：8.0mg

溶解度：MeOH+DCM

注入総数：200

機器詳細：製造/モデル：Thar SFC-200(NEW-2)

30

【0387】

ピーク1：SFCからの回収分画を濃縮し、ペンタンで洗浄すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.859mmol、収率19.56%)が黄色固体として得られた、(TLC溶離液：100酢酸エチル R_f値：0.3)、LCMS：(m/z)：566.25[M+H]⁺。

40

【0388】

ピーク2：SFCからの回収分画を濃縮し、ペンタンで洗浄すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.636mmol、収率14.48%)が褐色がかった粘着物として得られた、(TLC溶離液：100酢酸エチル R_f値：0.3)

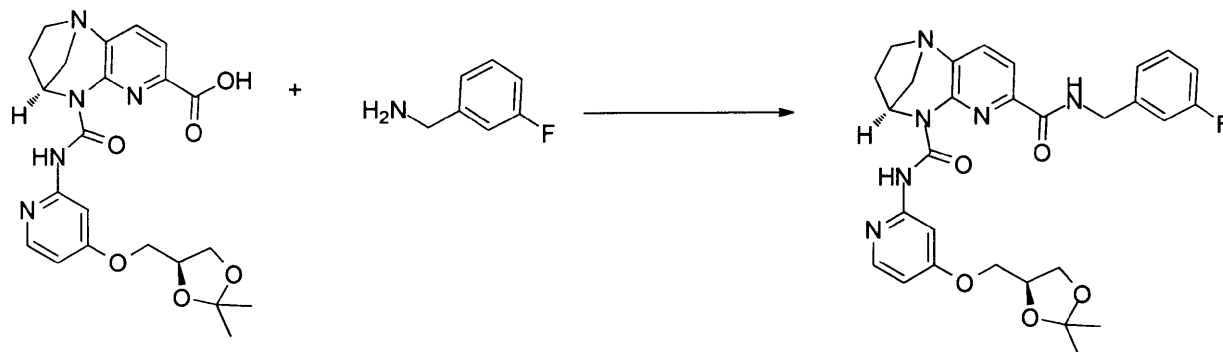
50

、LCMS: (m/z): 566.25 [M+H]⁺。

【0389】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化67】



10

(4S)-5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600 mg、1.317 mmol)のピリジン(2 mL)中攪拌溶液に、0℃でEDC(505 mg、2.63 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、0℃で(3-フルオロフェニル)メタンアミン(198 mg、1.581 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは非極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。ピリジンを完全に蒸発させ、冷水(25 mL)を反応混合物に添加した。水層をEtOAc(2×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュカラム(40 gカラム、溶離液DCM中4% MeOH)によって精製し、純粋な化合物を含有する分画を減圧下で蒸発させると、所望の純粋な生成物(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500 mg、0.879 mmol、収率66.7%)が褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 563.27 (M+H)⁺。

20

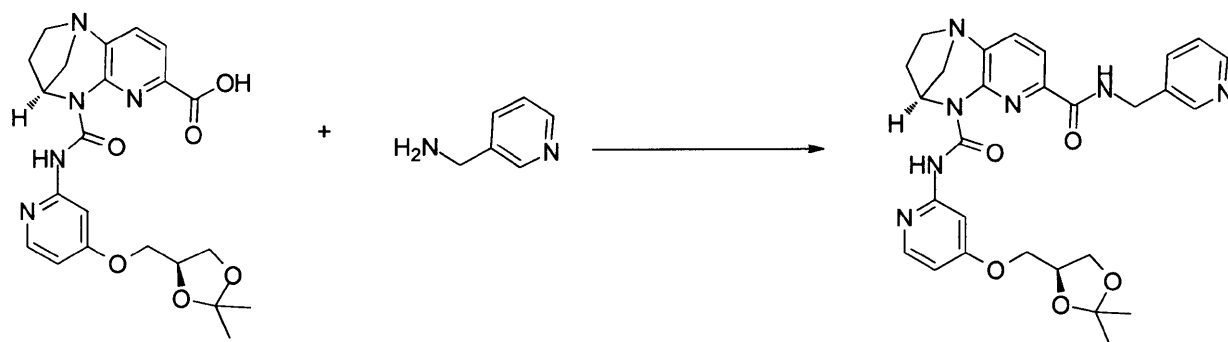
30

【0390】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 8】



10

(4S)-5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapipridine[2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (700 mg, 1.537 mmol) のピリジン (8 mL) 中攪拌溶液に、0℃でEDC (442 mg, 2.305 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、ピリジン-3-イルメタンアミン (199 mg, 1.844 mmol) を0℃で添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは非極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。ピリジンを蒸発させ、冷水 (20 mL) を反応混合物に添加した。10分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水 (30 mL)、石油エーテル (30 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物 (4S)-N5-(4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-N7-(pyridin-3-ylmethyl)-3,4-dihydro-1,4-metapipridine[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarboxamide (500 mg, 0.857 mmol、収率55.7%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z): 546.24 (M+H)⁺。

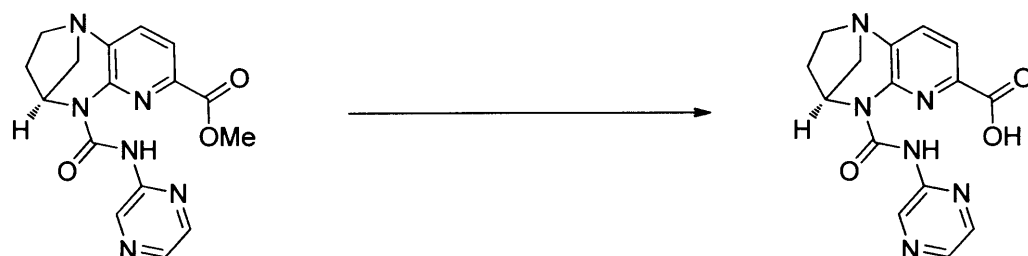
20

【0391】

30

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 6 9】



40

(4S)-メチル5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (3 g, 8.81 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (15 mL) および水 (10 mL) 中攪拌溶液に、LiOH (0.528 g, 22.04 mmol) を添加し、室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは出発物質がないことを示し、新たな極性スポットが観察された。反応塊を減圧下で濃縮した。その後、pHを2N HClで2に調整し、得られた固体を濾過し、高真空下で乾燥させると、所望の

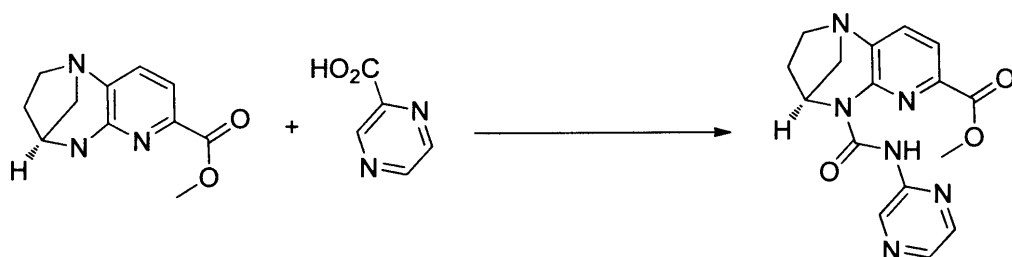
50

純粋な生成物 (4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (2.2 g、6.59 mmol、収率74.7%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 327.09 [M+H]⁺。

【0392】

(4S)-メチル5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化70】



10

ピラジン-2-カルボン酸 (2.264 g、18.24 mmol) のトルエン (50 mL) 中攪拌溶液に、ジフェニルホスホラジレート (diphenyl phosphorazidate) (5.02 g、18.24 mmol) を添加し、続いてTEA (5.09 mL、36.5 mmol) を添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌し、(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (4 g、18.24 mmol) を同温度で、90℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは出発材料と共に非極性スポットを示す。水 (50 mL) を反応混合物に添加し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、100~200シリカゲル (溶離液DCM中0.5~1.5% MeOH) を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の純粋な生成物 (4S)-メチル5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (3.2 g、9.15 mmol、収率50.1%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 341.07 [M+H]⁺。

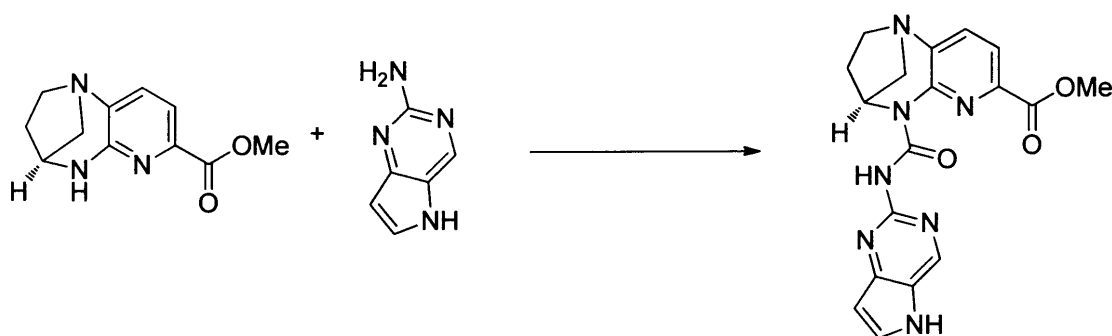
20

30

【0393】

(4S)-メチル5-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化71】



40

TEA (7.63 mL、54.7 mmol) およびトリホスゲン (2.71 g、9.1

50

2 mmol) を (4S)-メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (2.0 g、9.12 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) 中攪拌溶液に窒素下 28℃ で添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-アミン (3.67 g、27.4 mmol) を添加した。反応混合物を 65℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水 (30 mL) と DCM (2 × 50 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を褐色固体として得た。粗化合物を C-18 逆相カラム、移動相 A: 水中 0.1% ギ酸; B: ACN を使用する Grace によって精製し、生成物を水中 18% ACN / 0.1% ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な (4S)-メチル 5-((5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.8 g、3.25 mmol、収率 35.6%) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z): 380.23 [M+H]⁺。

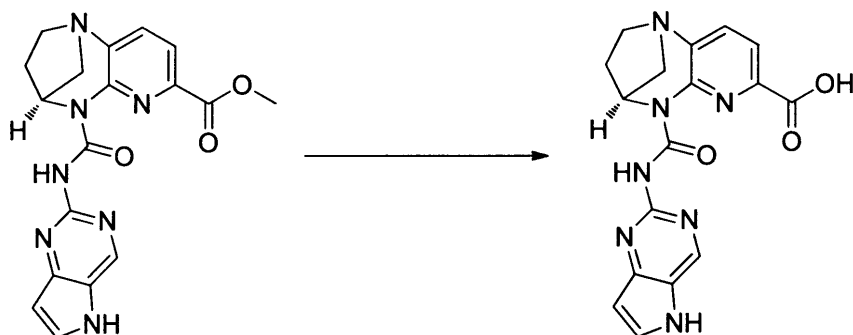
10

【0394】

(4S)-5-((5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

20

【化72】



30

水 (4 mL) 中水酸化リチウム-水和物 (0.199 g、4.74 mmol) を、(4S)-メチル 5-((5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.8 g、4.74 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を 26℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、1N HCl 溶液で酸性化した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、DCM 中 20% MeOH (50 mL) を添加し、15 分間攪拌した。反応塊を celite を通して濾過し、celite と共に DCM 中 20% MeOH (25 mL) によって洗浄した。濾液を取り、蒸発させると、粗生成物 (4S)-5-((5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1.0 g、2.120 mmol、収率 44.7%) が褐色固体として得られた (TLC 溶離液: DCM 中 20% MeOH: R_f = 0.2; UV 活性)。LCMS (m/z): 365.9 [M+H]⁺。

40

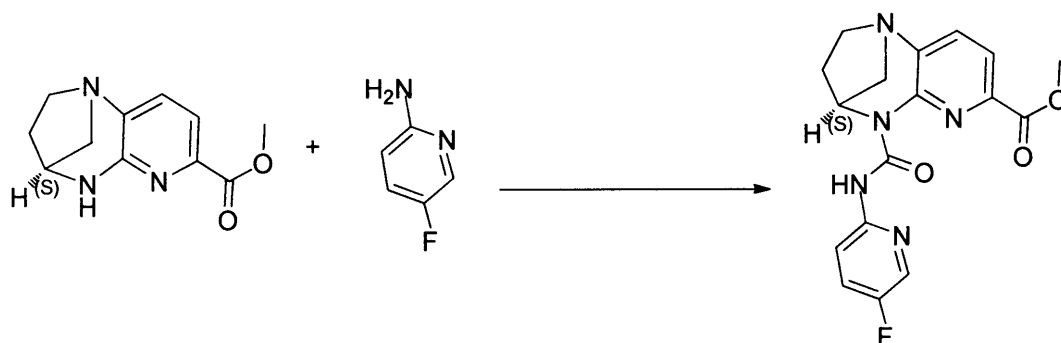
【0395】

(4S)-メチル 5-((5-フルオロピリジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-

50

7-カルボキシレートの合成

【化73】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.5g、11.40mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(2.71g、9.12mmol)およびトリエチルアミン(9.54mL、68.4mmol)を添加し、30分間攪拌した。30分後、5-フルオロピリジン-2-アミン(2.56g、22.81mmol)を添加し、反応物を窒素条件下75℃で6時間維持した。反応の進行をTLCで監視した(TLCは3つの主要スポットを示し、SMスポットは観察されなかった)。水(150mL)を反応混合物に添加した。固体が形成され、粗化合物を濾過した。粗化合物をジエチルエーテル(2×35mL)で洗浄すると、純粋な(4S)-メチル5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.5g、6.63mmol、収率58.2%)が褐色化合物として得られた、LCMS(m/z):358.09[M+H]⁺。

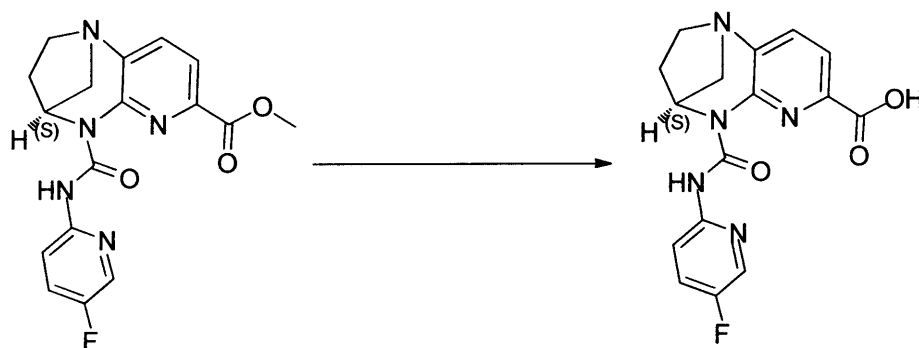
20

【0396】

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

30

【化74】



40

(4S)-メチル5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.5g、7.00mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)および水(10mL)中攪拌溶液に、LiOH(0.503g、20.99mmol)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは新たな極性スポットの形成および出発材料の完全な消費を示した。THFを完全に蒸発させ、2M HClを用いて反応混合物のpHを5に調整した。得られた固体

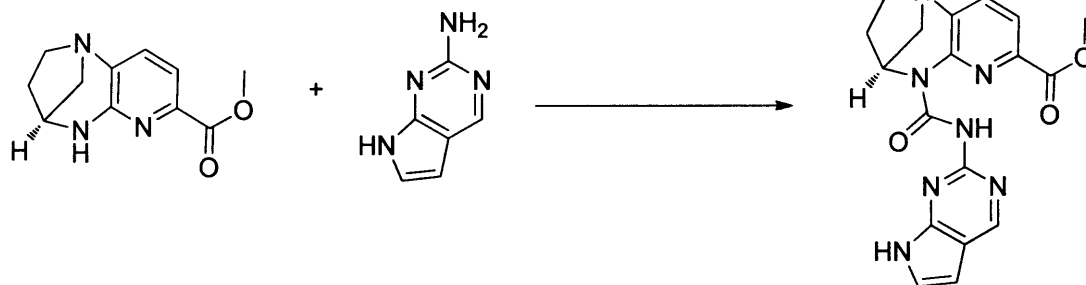
50

を濾過し、水（20 mL）および石油エーテル（30 mL）で洗浄すると、所望の純粋な生成物（4S）-5-（（5-フルオロピリジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸（1.5 g、4.05 mmol、収率57.9%）が淡褐色固体として得られた。LCMS（m/z）：344.02 [M+H]⁺。

【0397】

（4S）-メチル5-（（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化75】



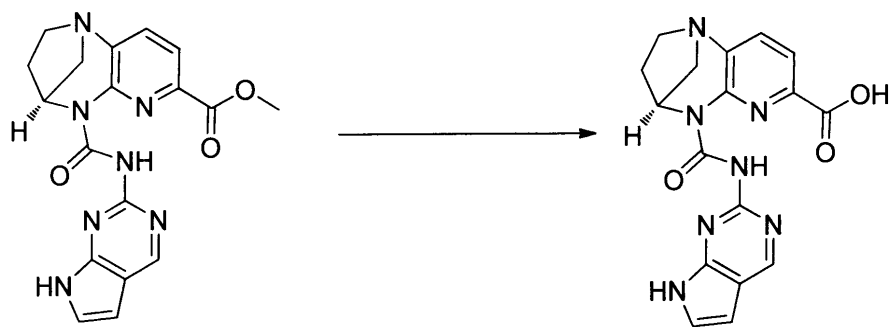
トリホスゲン（2.030 g、6.84 mmol）を（4S）-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（1.5 g、6.84 mmol）およびTEA（5.72 mL、41.1 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（60 mL）中攪拌溶液に窒素下28℃で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン（2.75 g、20.53 mmol）を添加した。反応混合物を65℃で6時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水（50 mL）とEtOAc（2×60 mL）に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。TLC溶離液：100% EtOAc／ヘキサン、R_f：0.3、UV活性。粗生成物をC-18逆相カラム、移動相A：水中0.1%ギ酸；B：MeOHを使用するGraceによって精製し、生成物を水中28～32% MeOH／0.1%ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃で塩基性化した。水層をDCMで抽出した。DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な（4S）-メチル5-（（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（1.4 g、3.43 mmol、収率50.2%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：380.0 [M+H]⁺。

【0398】

（4S）-5-（（7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

N36377-55

【化 76】



10

水 (10 mL) 中 LiOH-H₂O (0.152 g、6.33 mmol) を、(4S)-メチル 5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.2 g、3.16 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に 0℃ で添加した。反応混合物を 26℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、1 N HCl 溶液で酸性化した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、DCM 中 20% MeOH (40 mL) を添加し、15 分間攪拌した。反応塊を celite を通して濾過し、celite と共に DCM 中 20% MeOH (15 mL) によって洗浄した。濾液を取り、蒸発させると、粗生成物 (4S)-5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (900 mg、2.330 mmol、収率 73.7%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 366.00 [M+H]⁺。

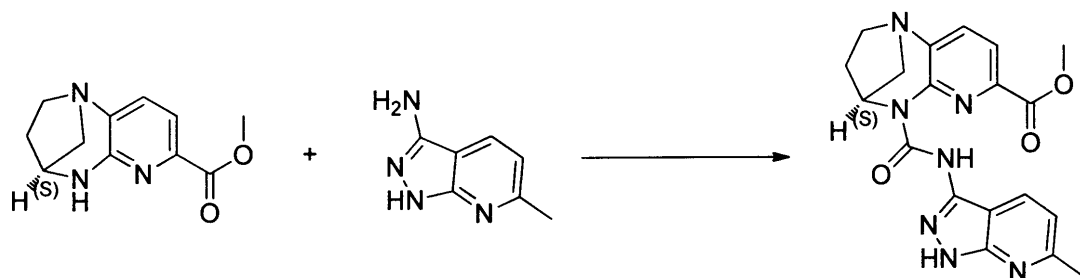
20

【0399】

(4S)-メチル 5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

30

【化 77】



40

(4S)-メチル 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (1 g、4.56 mmol) の溶液に、窒素下 0℃ でトリホスゲン (1.354 g、4.56 mmol) および TEA (3.81 mL、27.4 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を 30℃ で 30 分間攪拌し、6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン (507 mg、3.42 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応を LCMS および TLC で監視した。反応混合物を冷水 (30 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を、溶離液として DCM 中 10% メタノールの勾配混合物を使用

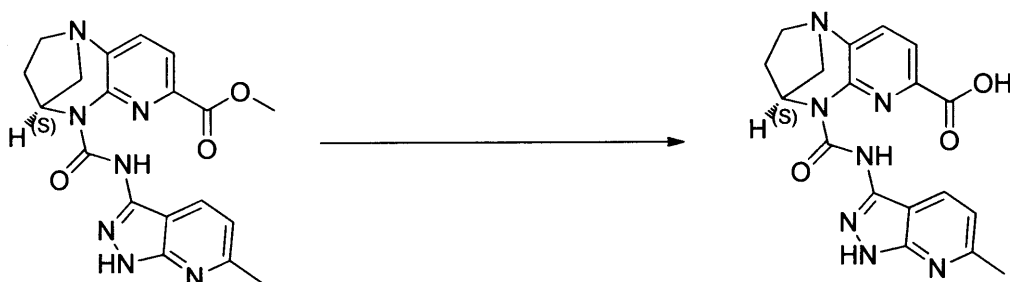
50

するカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製すると、化合物（４Ｓ）－メチル５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド〔２，３－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．６９４ｍｍｏｌ、収率３７．１％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９４．０８〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

【０４００】

（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド〔２，３－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－７－カルボン酸の合成
【化７８】

10



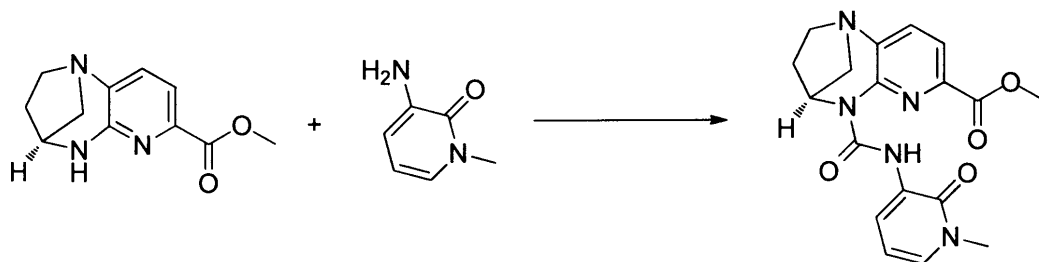
20

（４Ｓ）－メチル５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド〔２，３－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．０３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（１５．００ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（７３．１ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、化合物（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド〔２，３－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．０７９ｍｍｏｌ、収率５３．０％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．０９〔Ｍ＋Ｈ〕⁺。

30

【０４０１】

（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド〔２，３－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－７－カルボキシレートの合成
【化７９】



40

（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド〔２，３－ｂ〕〔１，４〕ジアゼピン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中溶液に、トリホスゲン（９４７ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）、引き続いてトリエチルアミン（２．６７ｍＬ、１９．１６ｍｍｏｌ）を室

50

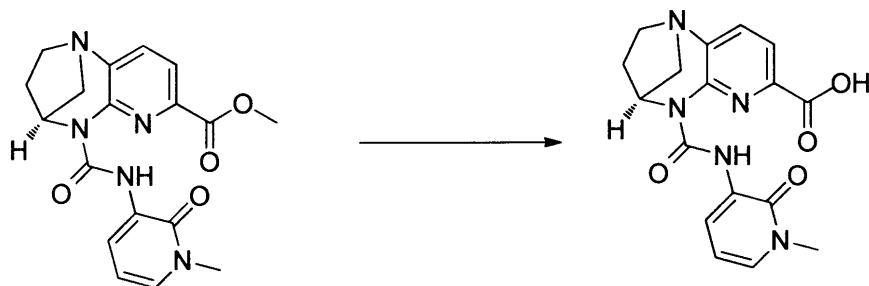
温で添加し、得られた懸濁液を室温で30分間攪拌した。3-アミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(793mg、6.39mmol)を反応混合物に室温で添加し、得られた懸濁液を16時間70℃に加熱した。反応をTLCで監視した(TLCは出発材料が存在しないことを示し、新たな主要スポットがSMに対して同じRfで観察された)。反応塊を水(30ml)で希釈し、水層を酢酸エチル(2×30ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を暗褐色液体として得た。粗物質をシリカ上のカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル、DCM中0~15%MeOH)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物(4S)-メチル5-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(550mg、1.311mmol、収率41.1%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):370.15(M+H)⁺。

10

【0402】

(4S)-5-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化80】



20

(4S)-メチル5-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(550mg、1.489mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(5mL)、水(5.00mL)中溶液に、LiOH(107mg、4.47mmol)を室温で添加し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが観察された)、反応塊を濃縮し、水に溶解した。水層のpHを2N HClで4に調整して固体沈殿物を得て、これを濾過し、乾燥させると、(4S)-5-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(380mg、0.665mmol、収率44.6%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):356.3(M+H)⁺。

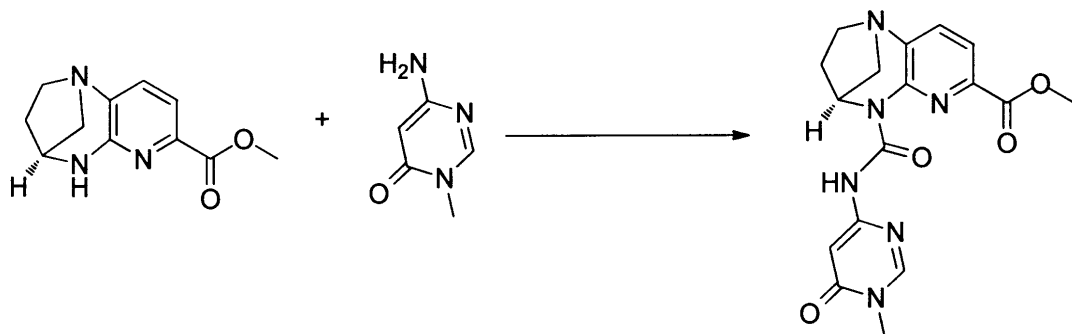
30

【0403】

(4S)-メチル5-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

40

【化 8 1】



10

窒素下室温で攪拌した、(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2g、9.12mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(80mL)中溶液に、トリホスゲン(2.71g、9.12mmol)およびDIPEA(4.78mL、27.4mmol)を添加した。室温で30分後、6-アミノ-3-メチルピリミジン-4(3H)-オン(1.141g、9.12mmol)を一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは極点スポットの形成およびある量のSMを示した。反応塊を水100mLで希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水80mLで洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム(12g、DCM中5%メタノール)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の(4S)-メチル5-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(670mg、1.617mmol、収率17.72%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z):371.05(M+H)⁺。

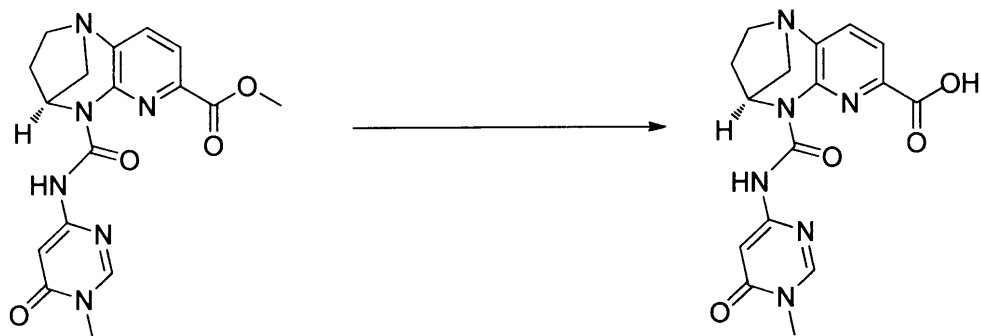
20

【0404】

(4S)-5-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

30

【化 8 2】



40

室温で攪拌した、(4S)-メチル5-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(650mg、1.755mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)中懸濁液に、LiOH(105mg、4.39mmol)の水(5mL)中溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは極性スポット

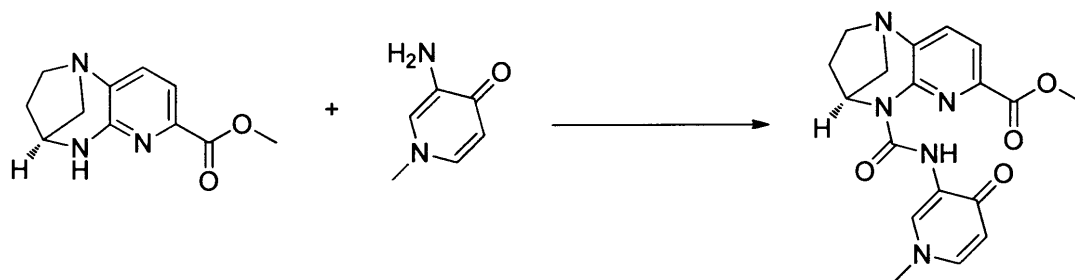
50

の形成およびSMの完全な消費を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、水10mlを添加し、EtOAc 50mlで洗浄した。次いで、水溶液を0℃に冷却し、2N HCl水溶液でpHを3に調整し、固体が形成され、これを0℃で15分間攪拌した。濾過し、乾燥させると、(4S)-5-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.043mmol、収率59.4%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z): 357.15 (M+H)⁺。

【0405】

(4S)-メチル5-((1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化83】

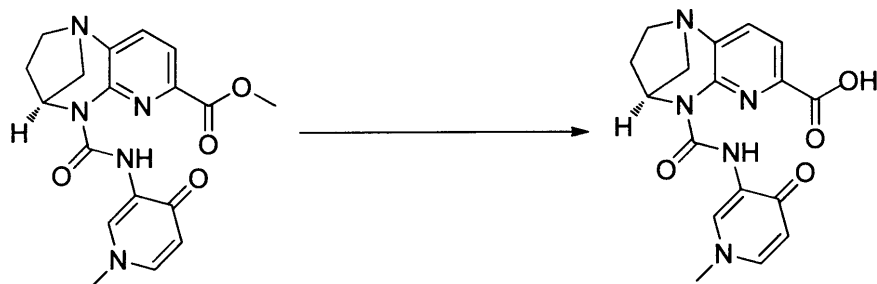


(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.5g、6.84mmol)のTHF(30mL)中攪拌溶液に、TEA(5.72mL、41.1mmol)およびトリホスゲン(2.030g、6.84mmol)を窒素下0℃で添加した。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。1時間後、3-アミノ-1-メチルピリジン-4(1H)-オン(1.274g、10.26mmol)を反応塊に0℃で一度に添加し、RMを70℃に加熱し、70℃で16時間維持した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水(30mL)を添加し、EtOAc(3×40mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(100mL)で洗浄し、有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。粗残渣をジエチルエーテル(50mL)、引き続いてペンタン(2×25mL)を用いて研和して固体を得て、ブフナー漏斗で濾過し、真空下で乾燥させると、化合物(4S)-メチル5-((1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1g、2.005mmol、収率29.3%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z): 370.21 (M+H)⁺。

【0406】

(4S)-5-((1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 8 4】



10

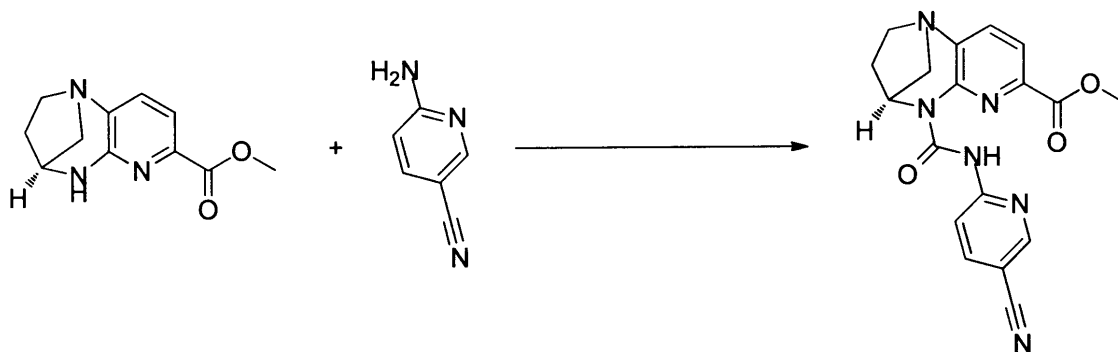
(4S)-メチル5-((1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(0.5g、1.354mmol)のTHF(30mL)中攪拌溶液に、水(10mL)およびLiOH(0.097g、4.06mmol)を0℃で添加し、反応混合物を25℃で3時間攪拌した。THFを濃縮し、水(20mL)で希釈し、2N HClを添加して酸性化し、得られた固体を濾過すると、生成物が得られた、LCMS(m/z):355.98(M+H)⁺。

【0407】

(4S)-メチル5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

20

【化 8 5】



30

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2g、9.12mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(2.71g、9.12mmol)およびTEA(3.81mL、27.4mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、室温で6-アミノニコチンニトリル(1.630g、13.68mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20.00mL)中溶液を添加した。得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCはSMが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水溶液(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(4S)-メチル5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(3.0g、5.66mmol、収率62.1%)が褐色粘性固体として得られた、LCMS(m/z):365.18[M+H]⁺。

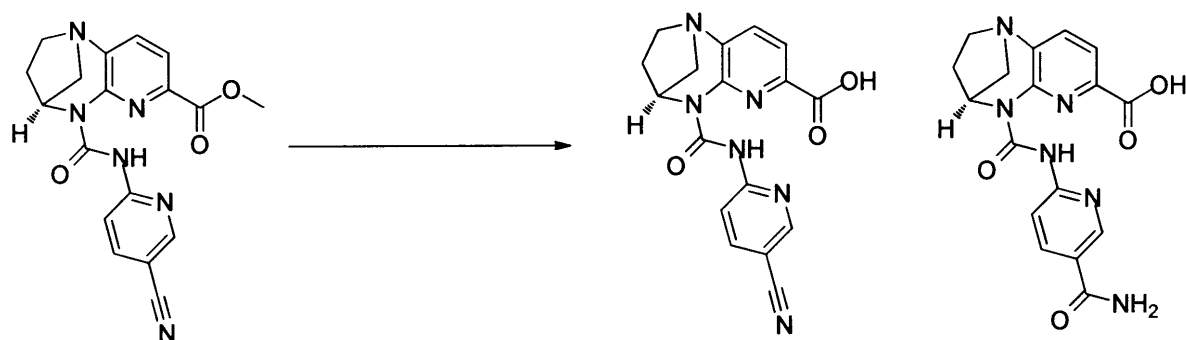
40

【0408】

50

(4S)-5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸；および(4S)-5-((5-カルバモイルピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化86】



10

(4S)-メチル5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(3.0g、8.23mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)および水(10.00mL)中攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(0.691g、16.47mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCはSMが消費され、極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を真空中で濃縮してTHFを除去し、2N HClで酸性化し、固体を析出させ、固体を濾過し、十分乾燥させると、(4S)-5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(2.5g、3.27mmol、収率39.7%)、LCMS(m/z):351.17[M+H]⁺と(4S)-5-((5-カルバモイルピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の混合物が褐色固体として得られた、LCMS(m/z):369.20[M+H]⁺。

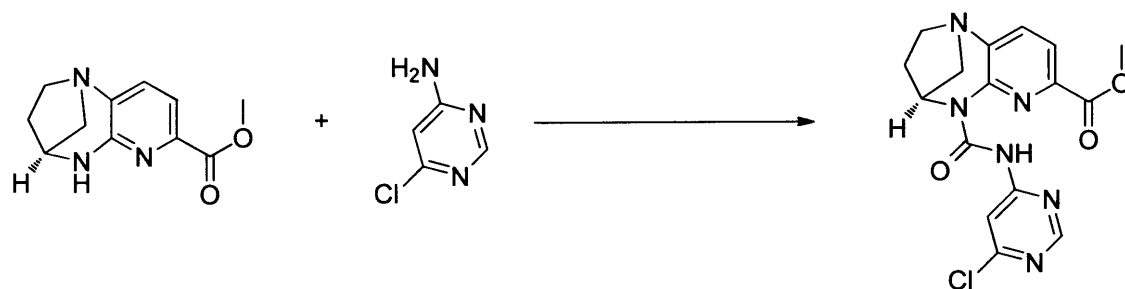
20

30

【0409】

(4S)-メチル5-((6-クロロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化87】



40

窒素下室温で攪拌した、(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(3g、13.68mmol)、鳥ホスゲン(2.436g、8.21mmol)およびトリエチルアミン(9.54mL、68.4mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中懸濁液に、固体6-クロロピリミジン-4-アミン(1.950g、15.05mmol

50

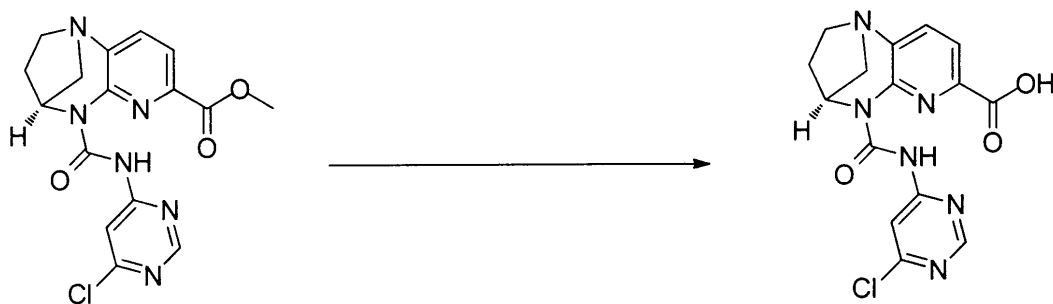
）を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、2つの非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（80 mL）で希釈し、EtOAc（2 x 150 mL）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（80 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（40 g、DCM中2%メタノール）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（4S）-メチル5-（（6-クロロピリミジン-4-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（900 mg、2.390 mmol、収率17.46%）が淡黄色固体として得られた、LCMS（m/z）：375.05 [M+H]⁺。

10

【0410】

（4S）-5-（（6-クロロピリミジン-4-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化88】



20

（4S）-メチル5-（（6-クロロピリミジン-4-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（900 mg、2.401 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（5 mL）中攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物（202 mg、4.80 mmol）の水（3 mL）中溶液を室温で添加し、得られた反応塊を窒素下室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（5 mL）に希釈し、1N HCl（4 mL）を用いてpH=6に酸性化した。得られた形成固体を濾過によって回収し、乾燥させると、（4S）-5-（（6-クロロピリミジン-4-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸（600 mg、1.073 mmol、収率44.7%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：361.10 [M+H]⁺。

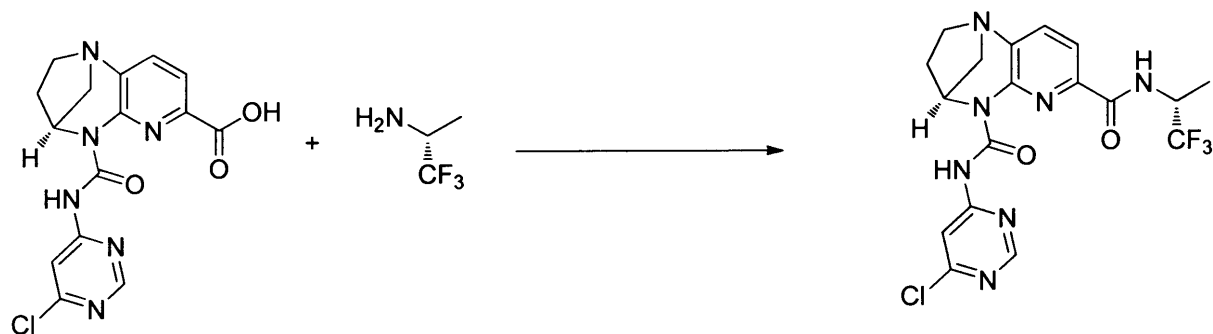
30

【0411】

（4S）-N5-（6-クロロピリミジン-4-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

40

【化 8 9】



10

(4S)-5-((6-クロロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、2.77mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中攪拌懸濁液に、室温でHATU(1.581g、4.16mmol)およびDIPEA(1.452mL、8.32mmol)を添加し、これを30分間攪拌した後、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(0.627g、5.54mmol)を添加した。反応塊を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されて0.4R_fの新たなスポットを形成したことを示した。氷冷水(50mL)を反応塊に添加して固体を得た。固体を濾過し、乾燥させて粗化合物を淡黄色固体として得た。粗化合物をジエチルエーテル(20mL)を用いて研和すると、(4S)-N5-((6-クロロピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.183mmol、収率42.7%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):456.06(M+H)⁺。

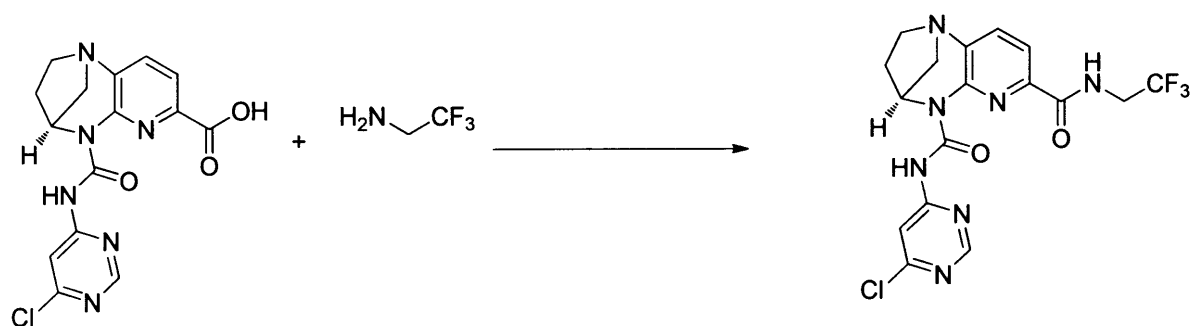
20

【0412】

(4S)-N5-((6-クロロピリミジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

30

【化 9 0】



40

(4S)-5-((6-クロロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(550mg、1.525mmol)のジクロロメタン(DCM)(5mL)中攪拌懸濁液に、1-メチル-1H-イミダゾール(125mg、1.525mmol)およびメタンスルホニルクロリド(0.119mL、1.525mmol)を室温で添加し、これを30分間攪拌した後、2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(413mg、3.05mmol)を添加し、窒素下50℃で3時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水(20mL)に注ぎ入れ、DCM(2x50mL)で抽出し、有機層を分離し

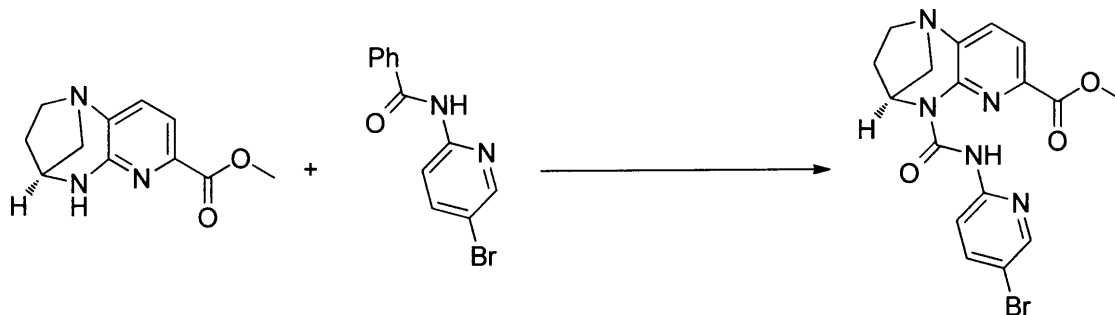
50

、食塩水（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をCAN（5 mL）を用いて研和し、乾燥させると、（4S）-N5-（6-クロロピリジン-4-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（400 mg、0.879 mmol、収率57.6%）が淡黄色固体として得られた、LCMS（m/z）：442.15 [M+H]⁺。

【0413】

（4S）-メチル5-（（5-ブロモピリジン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化91】



10

20

（4S）-メチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（1.6 g、7.30 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（10 mL）中溶液に、室温でフェニル（5-ブロモピリジン-2-イル）カルバメート（3.21 g、10.95 mmol）およびDMAP（2.229 g、18.24 mmol）を添加し、得られた反応塊を密閉管中70℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（80 mL）で希釈し、EtOAc（2×30 mL）で抽出した。有機層を分離し、食塩水（30 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（100～200メッシュ、DCM中3% MeOH）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（4S）-メチル5-（（5-ブロモピリジン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（2.650 g、6.00 mmol、収率82%）が淡桃色固体として得られた、LCMS（m/z）：418.02 [M+H]⁺。

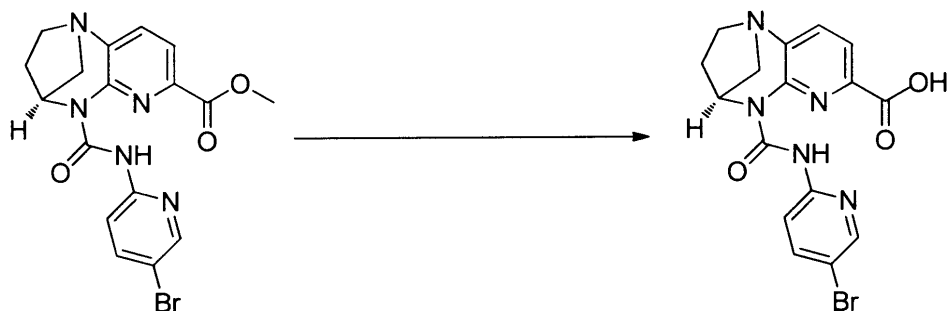
30

【0414】

（4S）-5-（（5-ブロモピリジン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

40

【化 9 2】



10

((4S) -メチル 5 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 - カルボキシレート (2 . 6 0 g 、 6 . 2 2 m m o l) を 0 ° C で テトラヒドロフラン (THF) (1 0 m L) 、 メタノール (1 0 . 0 0 m L) および水 (5 . 0 0 m L) に溶解し、窒素下で 1 0 分間攪拌した。次いで、LiOH (0 . 5 9 5 g 、 2 4 . 8 7 m m o l) を攪拌溶液に 0 ° C で 1 ロットとして添加した。得られた反応混塊を室温で 1 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は極性スポットの形成および SM の完了を示した。反応混合物を減圧下で半分の体積に濃縮し、次いで、冷水 (1 0 m l) で希釈し、飽和クエン酸で中和したところ、この過程中、淡褐色固体が得られ、これをジエチルエーテル (3 0 m L) で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させると、所望の化合物 (4S) - 5 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (2 . 0 g 、 4 . 4 2 m m o l 、 収率 7 1 . 1 %) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m / z) : 4 0 4 . 1 3 [M + H] ⁺。

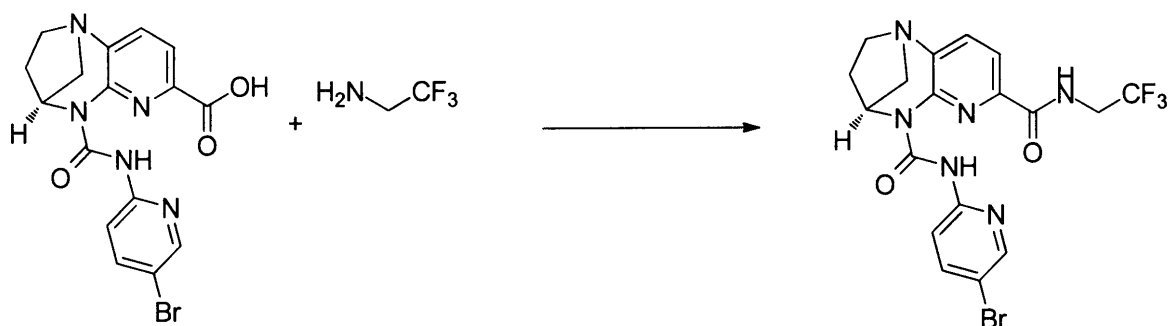
20

【0415】

(4S) - N 5 - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N 7 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 , 7 (2 H) - ジカルボキサミドの合成

30

【化 9 3】



40

(4S) - 5 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (1 . 9 4 g 、 4 . 8 0 m m o l) 、 DIPEA (0 . 8 3 8 m L 、 4 . 8 0 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (DMF) (1 0 m L) 中 0 ° C で 5 分間攪拌した。次いで、HATU (3 . 6 5 g 、 9 . 6 0 m m o l) を添加し、0 ° C で 2 0 分間攪拌した。次いで、窒素下で 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタナミン (0 . 4 7 5 g 、 4 . 8 0 m m o l) を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した

50

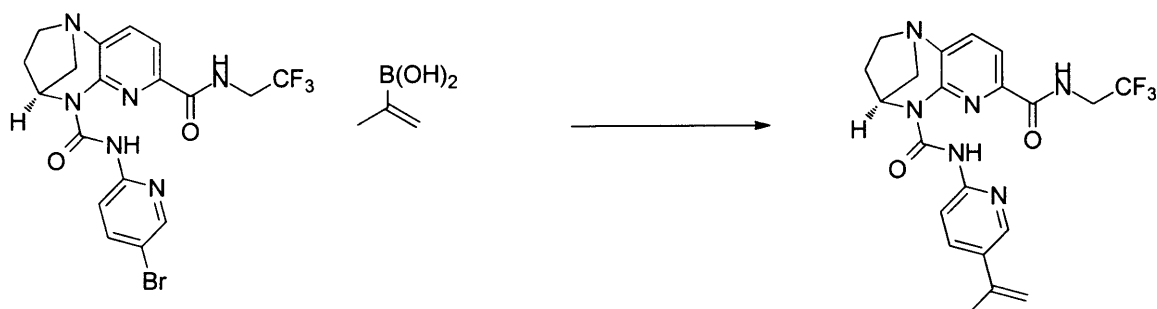
。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル（15 mL）で抽出した。有機層を食塩水（10 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗塊（1.5 g）を得た。粗化合物を、溶離液（DCM中2% MeOH）を用いて100～200メッシュシリカゲルを使用することによって精製した。化合物を含有する純粋な分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、（4S）-N5-（5-プロモピリジン-2-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（900 mg、1.846 mmol、収率38.5%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：485.06 [M+H]⁺。

【0416】

（4S）-N5-（5-（プロパー1-エン-2-イル）ピリジン-2-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

N37134-28

【化94】

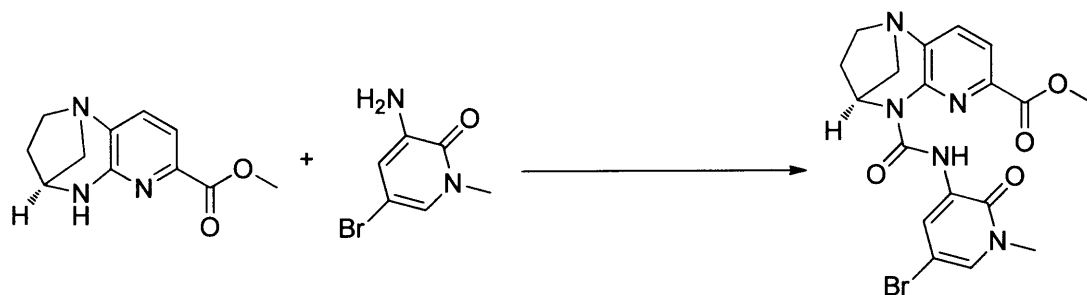


（4S）-N5-（5-プロモピリジン-2-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（0.7 g、1.443 mmol）を1, 4-ジオキサン（5 mL）および水（1 mL）に溶解し、溶液を窒素下で脱気して10分間攪拌した。次いで、リン酸カリウム（0.306 g、1.443 mmol）を添加し、5分間脱気し、アルゴンでパージした。次いで、プロパー1-エン-2-イルボロン酸（0.124 g、1.443 mmol）を、アルゴン条件下室温で、プロセスを通して溶液を脱気した。反応塊をアルゴンで15分間脱気し、次いで、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物（1.178 g、1.443 mmol）を添加し、アルゴンで脱気し、得られた反応塊を窒素で脱気しながら30分間攪拌した。得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、微量のSMと共に複数のスポットの形成を示した。反応混合物を室温に冷却し、水（40 mL）で希釈し、EtOAc（2×80 mL）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を褐色粘性油（900 mg）として得た。精製：粗化合物を、DCM中5% MeOHで溶出することにより、FCC 100～200メッシュシリカゲルを使用して精製した。所望の純粋な分画を回収し、減圧下で濃縮すると、（4S）-N5-（5-（プロパー1-エン-2-イル）ピリジン-2-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（400 mg、0.822 mmol、収率57.0%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：447.00 [M+H]⁺。

【0417】

（4S）-メチル5-（（5-プロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 9 5】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.5g、6.84mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中攪拌溶液に、TEA(4.77mL、34.2mmol)およびトリホスゲン(2.030g、6.84mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。3-アミノ-5-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(1.389g、6.84mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)中溶液を反応混合物に添加し、70℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲル、DCM中2%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-メチル5-((5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.2g、2.72mmol、収率39.7%)黒色粘性粗化合物が得られた、LCMS(m/z):449.96[M+2H]⁺。

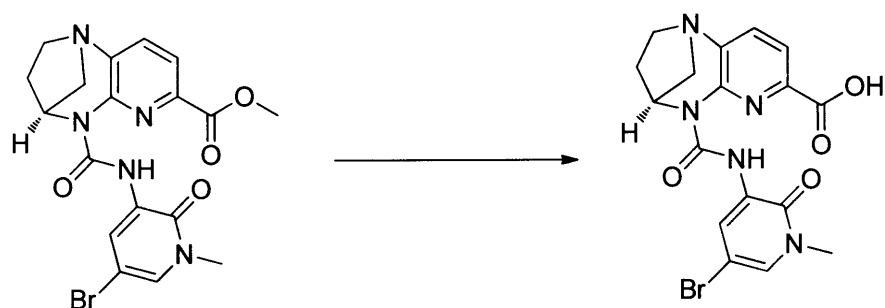
20

【0418】

(4S)-5-((5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

30

【化 9 6】



40

(4S)-メチル5-((5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.2g、4.91mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)および水(10mL)中攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物(0.206g、4.91mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×30mL)で抽出した。水層を1N HClで酸性化して、灰白色固体を析出させた。固体を濾過し、十分乾燥させると、(4S)-5-

50

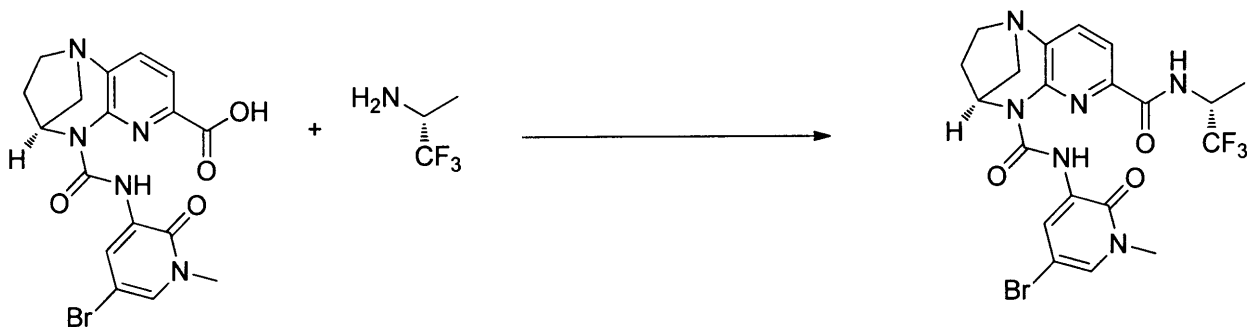
((5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1.0 g、2.152 mmol、収率43.8%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 433.9 [M+H]⁺。

【0419】

(4S)-N5-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化97】

10



20

(4S)-5-((5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (950 mg、2.188 mmol) のピリジン (20 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でEDC (839 mg、4.38 mmol) を添加した。得られた反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物に(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (654 mg、4.38 mmol) を添加し、室温で18時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCはSMが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を真空下で濃縮して粗化合物を得て、粗化合物を氷冷水 (50 mL) で希釈し、10分間攪拌し、固体を析出させた。固体を濾過し、十分乾燥させると、(4S)-N5-(5-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド (900 mg、1.663 mmol、収率76%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 528.90 [M+H]⁺。

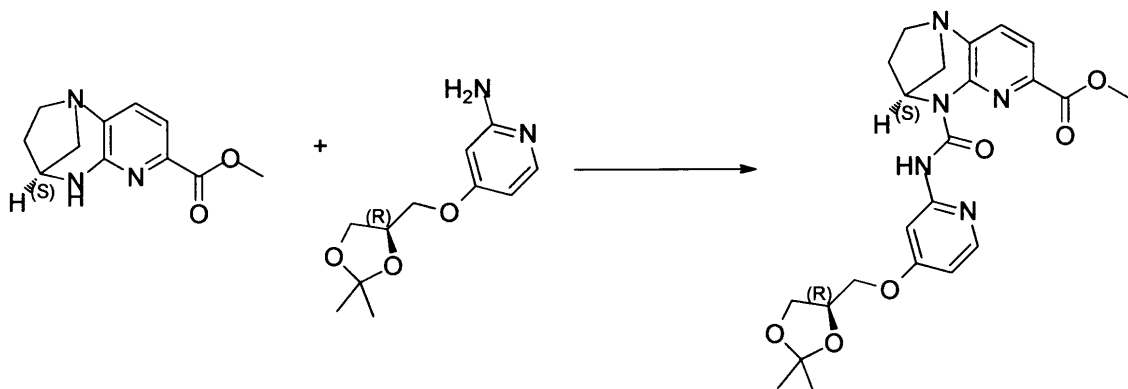
30

【0420】

(4S)-メチル5-((4-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート

40

【化 9 8】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.25g、10.26mmol)、TEA(7.15mL、51.3mmol)を0℃でテトラヒドロフラン(THF)(40mL)に溶解し、得られた黄色溶液を室温で10分間攪拌した。次いで、トリホスゲン(3.05g、10.26mmol)を0℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で45分間攪拌した。(R)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(2.301g、10.26mmol)のTHF(10mL)溶液を0℃で2分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を24時間70℃に加熱した。反応の進行をDCM中5%MeOHのTLCで監視し、TLCは24時間後に複数のスポットの形成およびSMの完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水(20mL)で希釈し、EtOAc(2×40mL)で抽出し、有機層を分離し、食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をシリカゲルカラム(12g、DCM中5%MeOH)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物(4S)-メチル5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(3.2g、6.09mmol、収率59.4%)が黄色固体として得られた。LCMS(m/z):470.19[M+H]⁺。

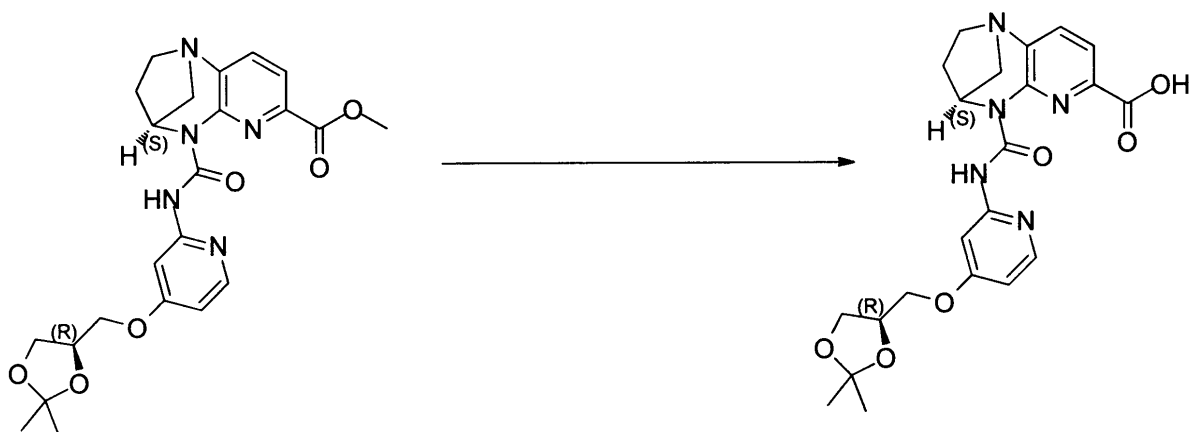
20

30

【0421】

(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 9 9】



10

20

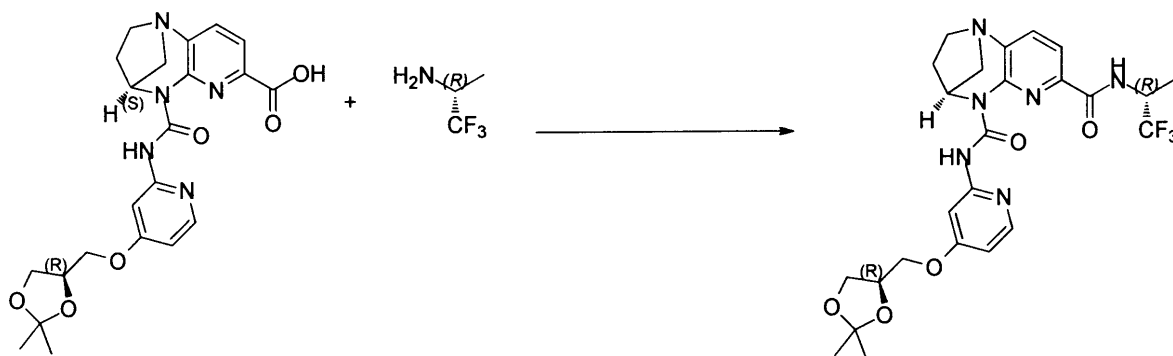
30

(4S)-メチル5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.25g、4.79mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10.00mL)、メタノール(10.00mL)および水(10mL)中攪拌懸濁液に、窒素下0℃で、水(3mL)中LiOH(0.574g、23.96mmol)を2分間にわたって添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、出発材料の消費および新たな極性スポットの形成を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、次いで、水6mLで希釈し、次いで、飽和クエン酸で中和してpHを中性にした。この過程の間に、灰白色物が沈殿し、真空下で濾過し、乾燥させて白色固体を得て、これをジエチルエーテル(20mL×2)を用いて研和すると、(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.8g、3.93mmol、収率82%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):456.18[M+H]⁺。

【0422】

(4S)-N5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化100】



40

50

(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ

ー1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジゼピン-7-カルボン酸(800 mg、1.756 mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)に溶解し、得られた黄色溶液を窒素下0℃で10分間攪拌した。次いで、TEA(0.245 mL、1.756 mmol)、引き続いてHATU(1336 mg、3.51 mmol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、窒素下で(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン(199 mg、1.756 mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは非極性スポットの形成およびSMの完全な消費および極性スポットを示した。反応混合物を氷冷水(20 mL)に注ぎ入れ、淡褐色固体を沈殿させ、濾過し、真空中にokと、所望の化合物(4S)-N5-(4-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(300 mg、0.541 mmol、収率30.8%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z): 551.11[M+H]⁺。

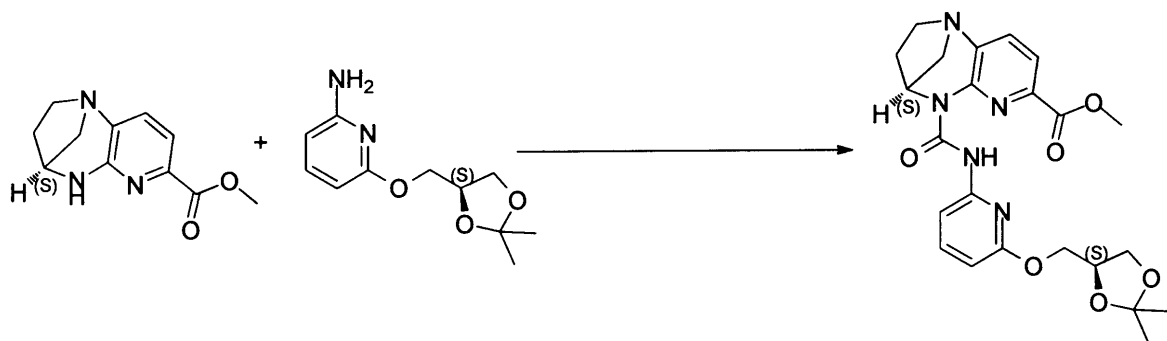
10

【0423】

(4S)-メチル5-((6-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート

20

【化101】



30

(4S)-メチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1 g、4.56 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(15 mL)中溶液にトリエチルアミン(3.81 mL、27.4 mmol)、トリホスゲン(1.354 g、4.56 mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、(S)-6-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(1.227 g、5.47 mmol)を添加し、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。反応をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル(2×70 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル)によって精製し、生成物を80% EtOAc/石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物(4S)-メチル5-((6-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2 g、1.820 mmol、収率39.9%)が褐色液体として得られた。LCMS(m/z): 469.9[M+H]⁺。

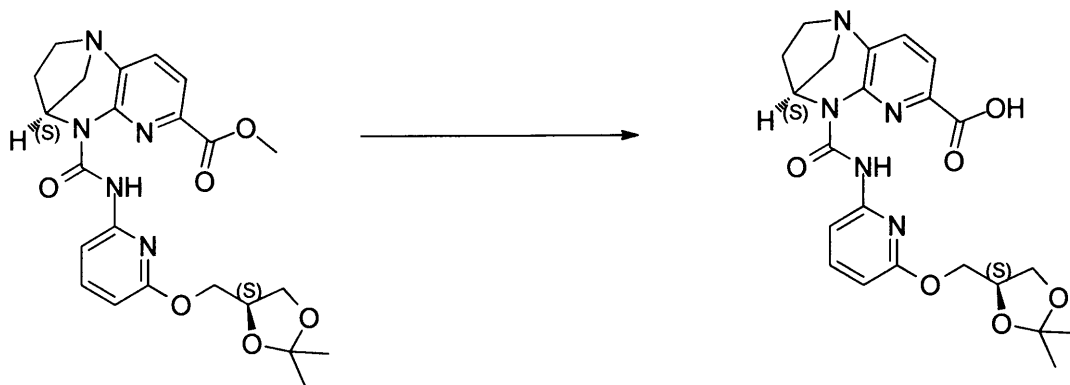
40

【0424】

(4S)-5-((6-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-

50

イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) カルバモイル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化102】



10

(4S)-メチル5-((6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.2 g、2.56 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (25 mL) および水 (25.00 mL) 中溶液に、水酸化リチウム-水和物 (0.161 g、3.83 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 25℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、LCMS (m/z) : 455.9 [M+H]⁺。

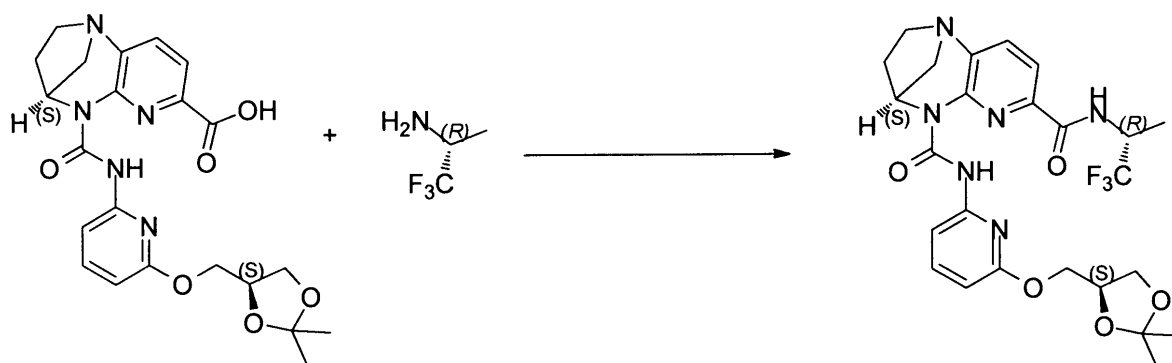
20

【0425】

(4S)-N5-(6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化103】

30



40

(4S)-5-((6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (0.5 g、1.098 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 中懸濁液に、窒素雰囲気下 0℃ で、HATU (0.626 g、1.647 mmol) および DIPEA (0.192 mL、1.098 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。上記反応混合物に、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン (0.149 g、1.317 mmol) を 0℃ で添加し、反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応を TLC で監視した。反応混合物を氷冷水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (2×30 mL) で

50

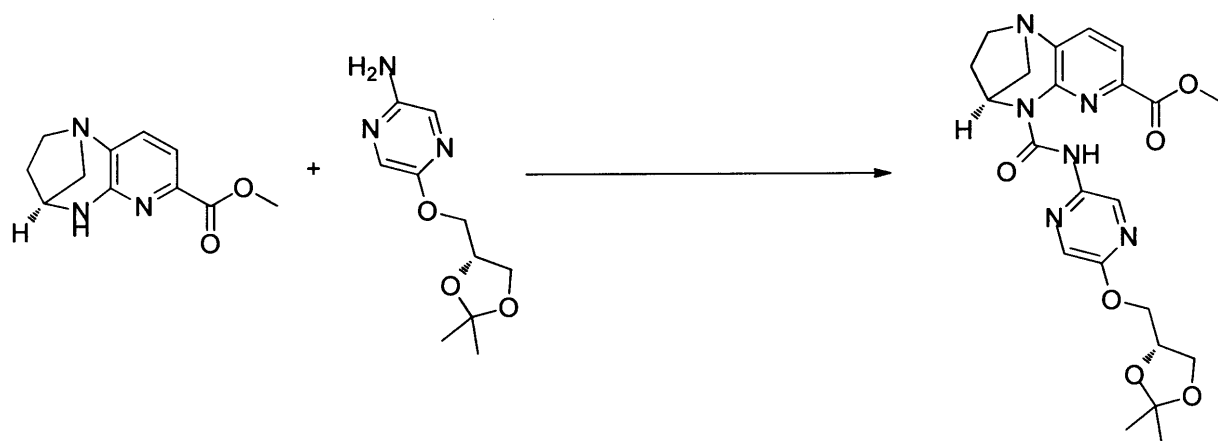
洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（100～200シリカゲル）によって精製し、生成物を5% MeOH/DCM で溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（4S）-N5-（6-（（（S）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピラジン-2-イル）-N7-（（R）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3，4-ジヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-5，7（2H）-ジカルボキサミド（290mg、0.393mmol、収率35.8%）が黄色固体として得られた、LCMS（m/z）：550.9[M+H]⁺。

【0426】

（4S）-メチル5-（（5-（（（R）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピラジン-2-イル）カルバモイル）-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-7-カルボキシレート

の合成

【化104】

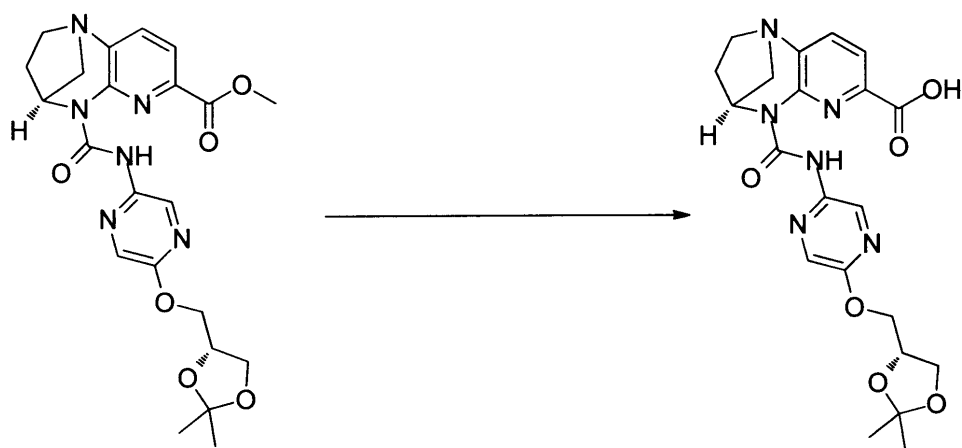


（4S）-メチル2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（1.0g、4.56mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（20mL）中攪拌溶液に、トリホスゲン（1.083g、3.65mmol）およびTEA（3.18mL、22.81mmol）を窒素雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、（R）-5-（（2，2-ジメチル-1，3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピラジン-2-アミン（1.541g、6.84mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（10mL）中溶液を添加した。得られた反応混合物を70℃で18時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCはSMが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水（30mL）で希釈し、EtOAc（3×30mL）で抽出した。有機層を合わせ、水（20mL）、食塩水溶液（20mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、褐色粘性粗化合物を得て、これを100～200メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、DCM中3% MeOH で化合物を溶出し、純粋な画分を回収し、減圧下で蒸発させると、（4S）-メチル5-（（5-（（（R）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピラジン-2-イル）カルバモイル）-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（1.65g、3.44mmol、収率76%）が黄色固体として得られた、LCMS（m/z）：471.14[M+H]⁺。

【0427】

（4S）-5-（（5-（（（R）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピラジン-2-イル）カルバモイル）-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 105】



10

(4S)-5-((5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)carbamoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridine [2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (1.4 g, 2.98 mmol) of tetrahydrofuran (THF) (30 mL) and water (10 mL) in a stirred solution, lithium hydroxide monohydrate (0.250 g, 5.95 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction progress was monitored by TLC. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to obtain a crude compound, which was acidified with saturated acetic acid solution, and the solid was isolated, filtered, and dried sufficiently. (4S)-5-((5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)carbamoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridine [2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (1.2 g, 2.437 mmol, yield 82%) was obtained as a gray-white solid. LCMS (m/z): 457.06 [M+H]⁺.

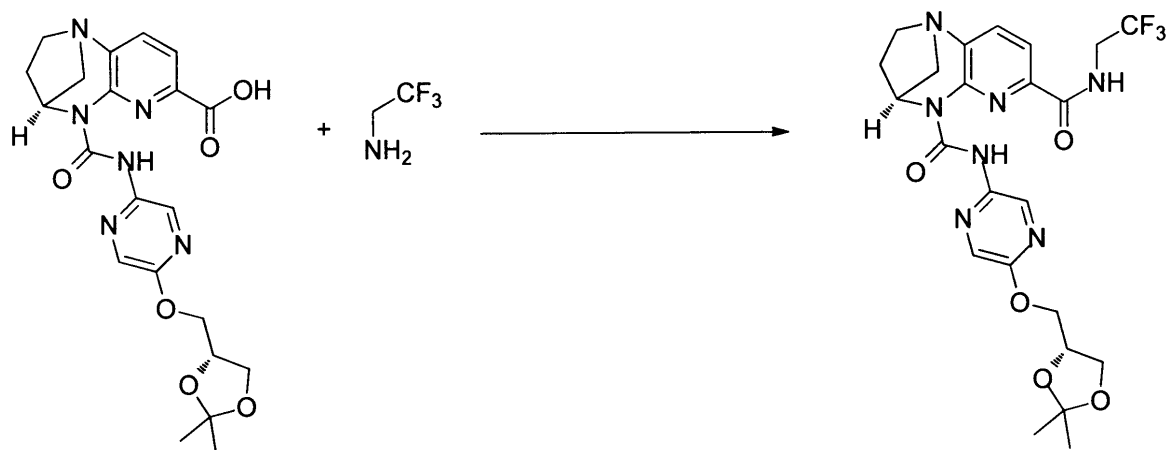
20

【0428】

(4S)-N5-((5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)-N7-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridine [2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarboxamide synthesis

30

【化 106】



40

(4S)-5-((5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyrazin-2-yl)carbamoyl-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridine [2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (1.2

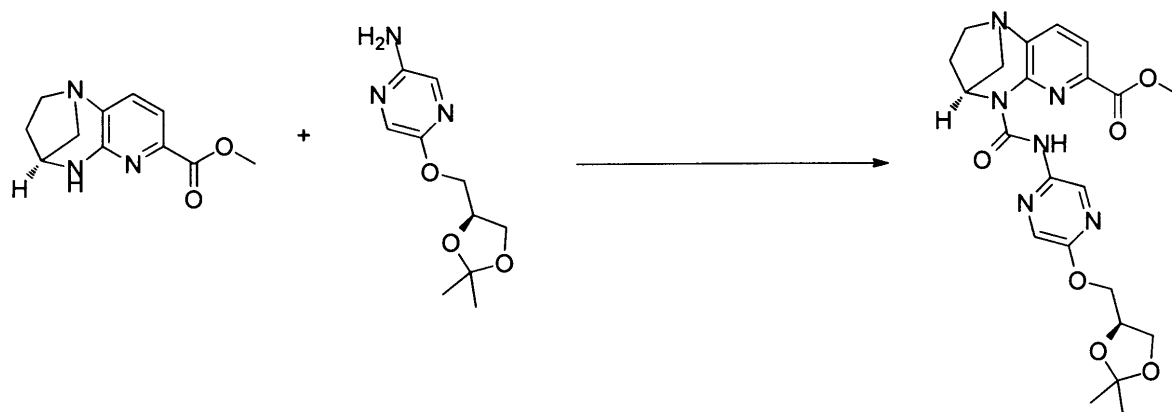
50

g、2.63 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 中攪拌溶液に、0℃で HATU (1.499 g、3.94 mmol) および TEA (1.099 mL、7.89 mmol) を添加し、反応混合物を 0℃で 10 分間攪拌した。得られた反応混合物に、0℃で 2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (0.391 g、3.94 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視すると、TLC は SM が消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (30 mL)、食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得て、これを 100~200 メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物を DCM 中 3% MeOH で溶出し、純粋な画分を回収し、減圧下で蒸発させると、(4S)-N5-(5-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (520 mg、0.962 mmol、収率 36.6%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 538.23 [M+H]⁺。

【0429】

(4S)-メチル 5-((5-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化107】

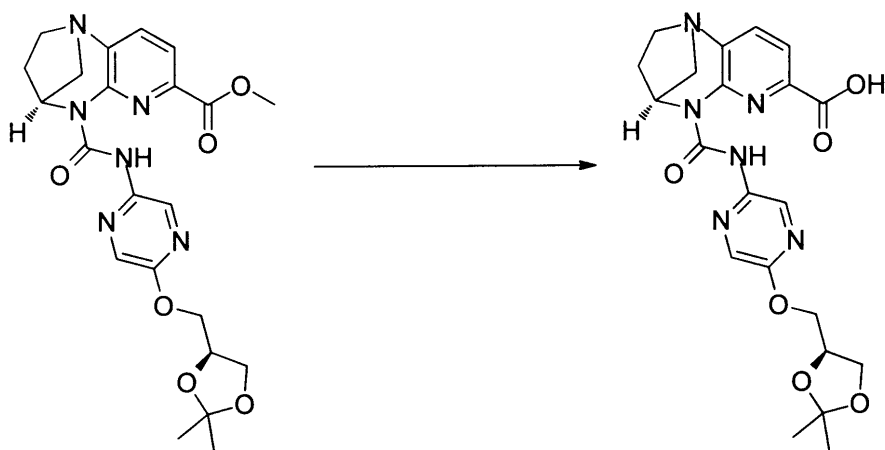


(4S)-メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (2 g、9.12 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (2.71 g、9.12 mmol)、引き続いてトリエチルアミン (7.63 mL、54.7 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 30 分間攪拌し、(S)-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン (2.055 g、9.12 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を 65℃で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は出発材料が消費されて極性スポットを形成したことを示した。反応塊を室温に冷却し、水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をシリカゲル (100~200) カラムに添加し、Hex/EtOAc で溶出した。回収した分画：石油エーテル中 70% EtOAc 純粋な生成物を溶出し、生成物分画を濃縮すると、(4S)-メチル 5-((5-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (2.2 g、4.57 mmol、収率 50.1%) が淡褐色固体として得られた。L

CMS (m/z) : 471.23 ($M+H$)⁺。

【0430】

(4S)-5-((5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化108】



10

20

室温で攪拌した(4S)-メチル5-((5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2g、4.25mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20mL)、水(20mL)中溶液に、LiOH(0.305g、12.75mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されたことを示した。THFを真空下で濃縮し、0℃に冷却し、飽和クエン酸溶液で酸性化して固体を得た。固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-5-((5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.8g、2.96mmol、収率69.6%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z):457.0($M+H$)⁺。

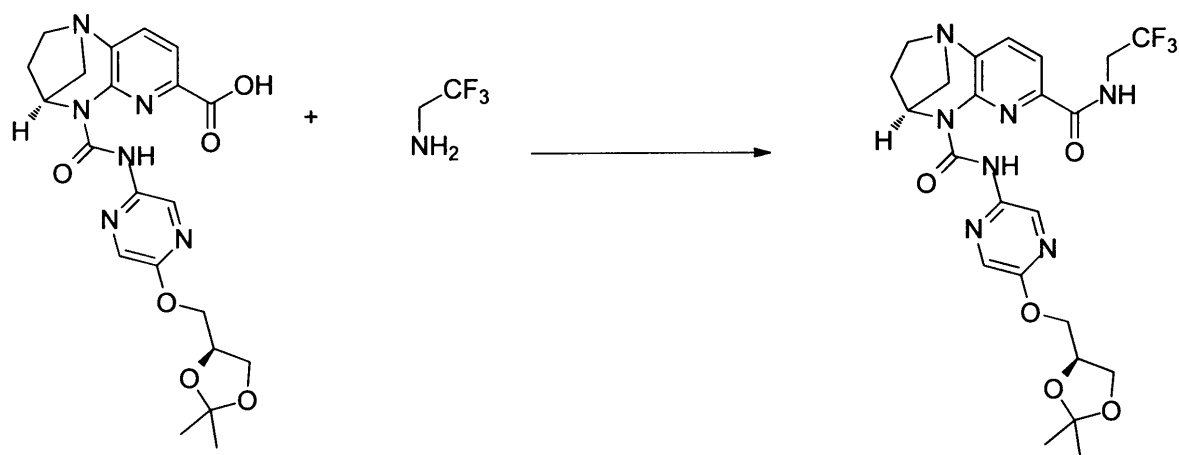
30

【0431】

(4S)-N5-(5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 109】



10

20

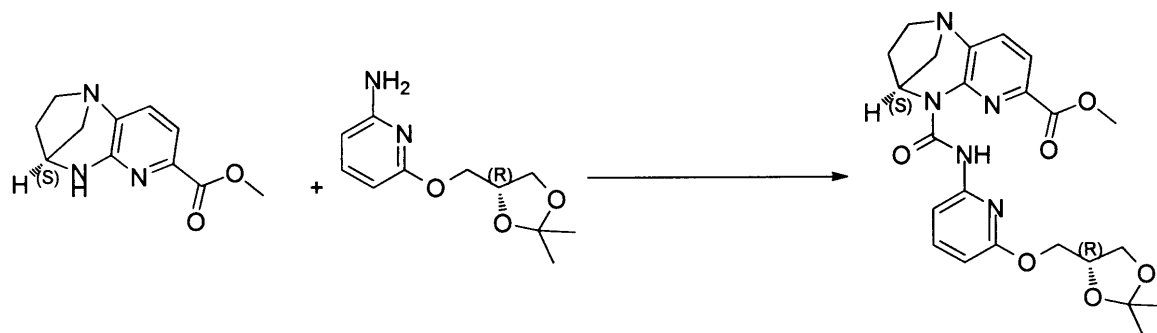
30

窒素下室温で攪拌した、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (260 mg、2.63 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中懸濁液に、DIP EA (1.531 mL、8.76 mmol)、HATU (1333 mg、3.51 mmol) を添加し、反応塊を室温で15分間攪拌した。これに、室温で2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (260 mg、2.63 mmol) を添加した。反応塊を室温で4時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は出発材料が消費されて非極性スポットを形成したことを示した。反応塊を氷冷水 (50 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗化合物が淡褐色粘性化合物として得られた。粗生成物をコンビフラッシュカラム (24 g) に添加し、DCM/MeOH で溶出した。回収画分：DCM 中 3% メタノール生成物を溶出した。生成物分画を濃縮すると、(4S)-N5-(5-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (400 mg、0.582 mmol、収率 33.2%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 538.15 (M+H)⁺。

【0432】

(4S)-メチル 5-((6-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート の合成

【化 110】



40

(4S)-メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (0.7 g、3.19 mmol) のテト

50

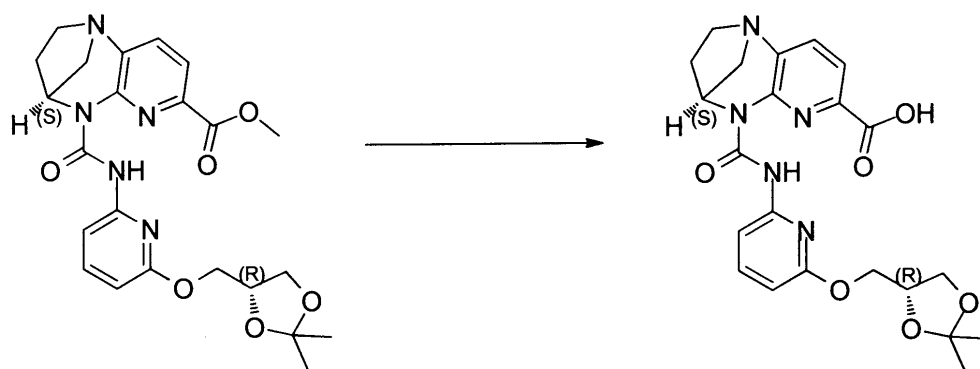
ラヒドロフラン (THF) (15 mL) 中溶液にトリエチルアミン (2.67 mL、19.16 mmol)、トリホスゲン (0.947 g、3.19 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン (1.432 g、6.39 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル) によって精製し、生成物を 90% EtOAc/石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、純粋な生成物 (4S)-メチル 5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (680 mg、1.304 mmol、収率 40.8%) が褐色液体として得られた。LCMS (m/z): 470.19 (M+H)⁺。

10

【0433】

(4S)-5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化111】

20



30

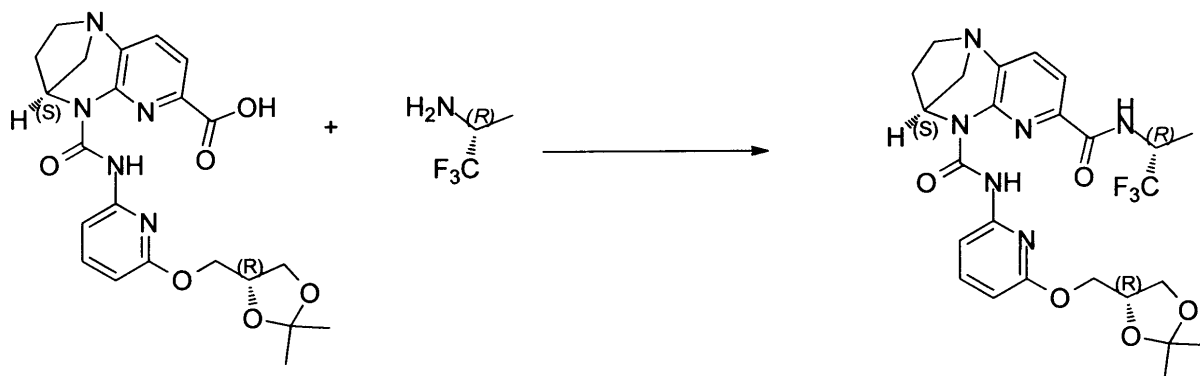
(4S)-メチル 5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (0.65 g、1.384 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (25 mL) および水 (25.00 mL) 中溶液に、水酸化リチウム一水和物 (0.087 g、2.077 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 25℃ で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、LCMS (m/z): 456.22 (M+H)⁺。

【0434】

40

(4S)-N5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 1 2】



10

20

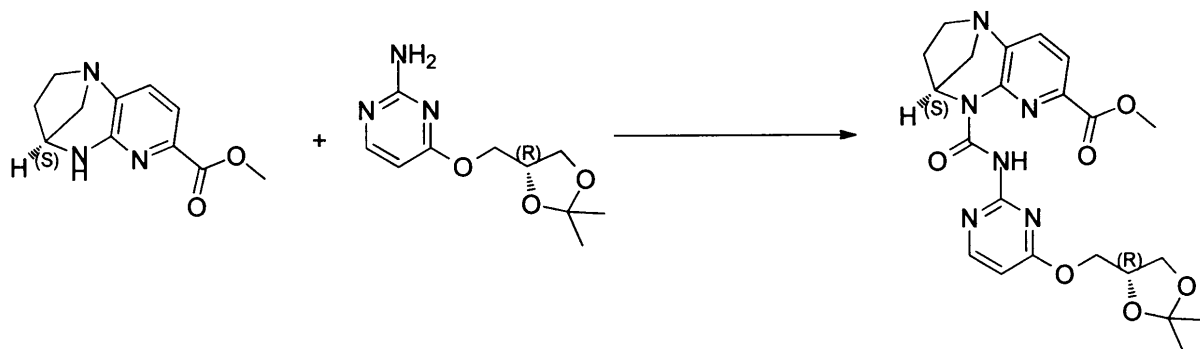
30

(4S)-5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(0.48 g、1.054 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中懸濁液に、窒素雰囲気下0℃で、HATU(0.601 g、1.581 mmol)およびDIPEA(0.184 mL、1.054 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。上記反応混合物に、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(0.143 g、1.265 mmol)を0℃で添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(30 mL)でクエンチし、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル)によって精製し、生成物を5% MeOH/DCMで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物(4S)-N5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(430 mg、0.745 mmol、収率70.7%)が褐色液体として得られた、LCMS(m/z): 551.39 (M+H)⁺。

【0435】

(4S)-メチル5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 1 3】



40

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(0.5 g、2.281 mmol)のテ

50

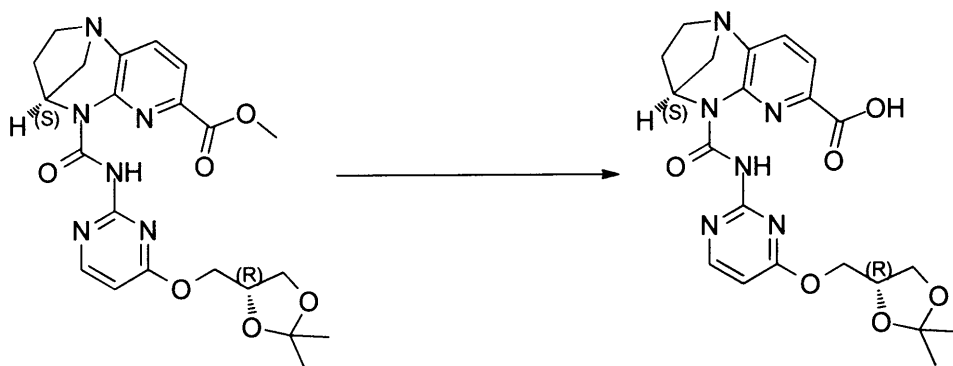
トラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中溶液にトリエチルアミン (1.907 mL、13.68 mmol)、トリホスゲン (0.677 g、2.281 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、(R)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミン (1.027 g、4.56 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル) によって精製し、生成物を 80% EtOAc/石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、純粋な生成物 (4S)-メチル 5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (540 mg、0.797 mmol、収率 34.9%) が褐色液体として得られた、LCMS (m/z): 471.00 (M+H)⁺。

10

【0436】

(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成【化114】

20



30

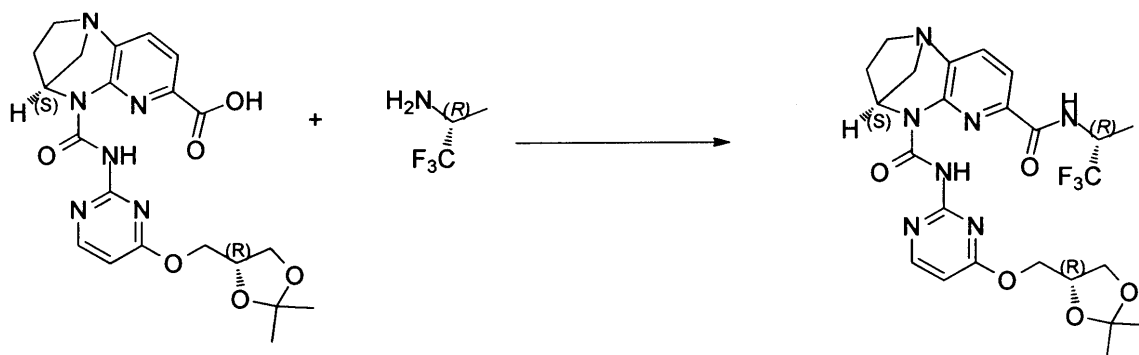
(4S)-メチル 5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (540 mg、1.148 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (15 mL) および水 (15.00 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (55.0 mg、2.296 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、LCMS (m/z): 457.20 (M+H)⁺。

【0437】

40

(4S)-N5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 1 5】



10

(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(0.5 g、1.095 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中溶液に、窒素雰囲気下0℃で、HATU(0.625 g、1.643 mmol)およびDIPEA(0.191 mL、1.095 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。上記反応混合物に、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(0.197 g、1.314 mmol)を0℃で添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(30 mL)でクエンチし、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル)によって精製し、生成物を5% MeOH/CDCl₃で溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物(4S)-N5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320 mg、0.462 mmol、収率42.2%)が褐色液体として得られた、LCMS(m/z): 552.30 (M+H)⁺。

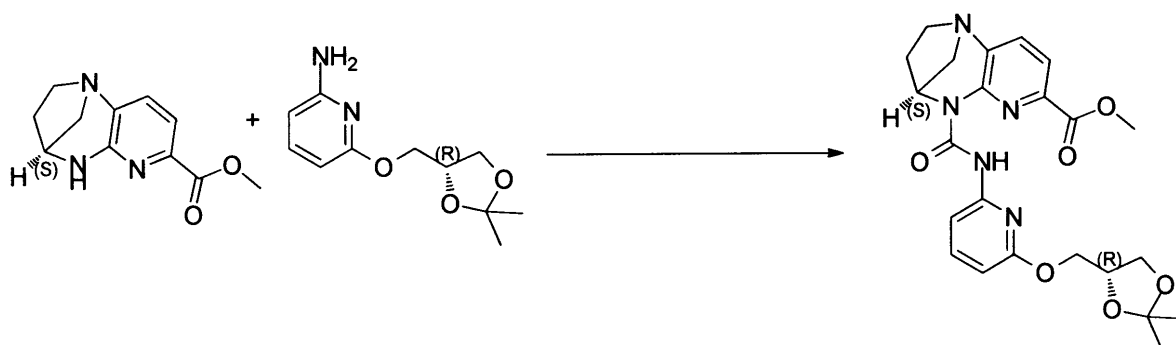
20

30

【0438】

(4S)-メチル5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 1 6】



40

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(0.7 g、3.19 mmol)のテト

50

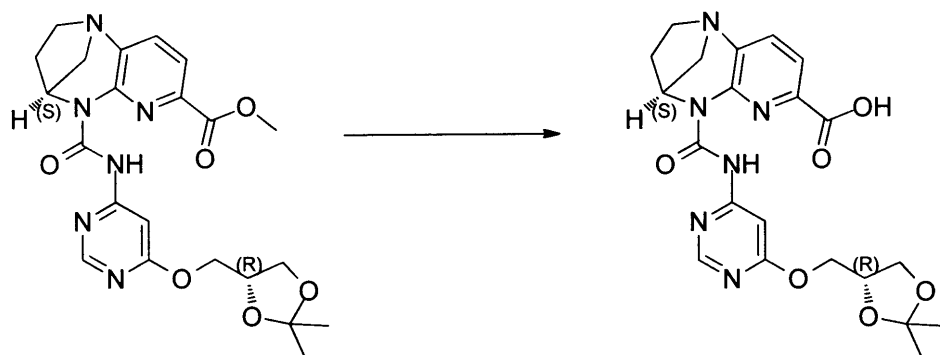
ラヒドロフラン (THF) (12 mL) 中溶液にトリエチルアミン (2.67 mL、19.16 mmol)、トリホスゲン (0.947 g、3.19 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミン (1.438 g、6.39 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル) によって精製し、生成物を 5% MeOH/DCM で溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物 (4S)-メチル 5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (680 mg、0.998 mmol、収率 31.3%) が褐色液体として得られた、LCMS (m/z): 471.2 (M+H)⁺。

10

【0439】

(4S)-5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成【化117】

20



30

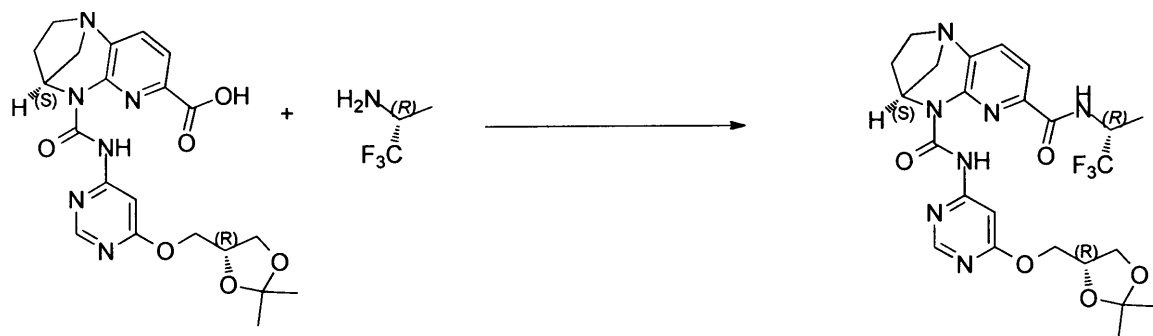
(4S)-メチル 5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (0.65 g、1.382 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (15 mL) および水 (15.00 mL) 中溶液に、水酸化リチウム (0.066 g、2.76 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、LCMS (m/z): 457.0 (M+H)⁺。

【0440】

40

(4S)-N5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 1 8】



10

(4S)-5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(0.7g、1.534mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(25mL)中溶液に、窒素雰囲気下0℃で、HATU(0.875g、2.300mmol)およびDIPEA(0.804mL、4.60mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。上記反応混合物に、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(0.275g、1.840mmol)を0℃で添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(50mL)でクエンチし、EtOAc(3×75mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル)によって精製し、生成物を5%MeOH/DCMで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物(4S)-N5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(580mg、0.642mmol、収率41.9%)が褐色液体として得られた、LCMS(m/z):552.36(M+H)⁺。

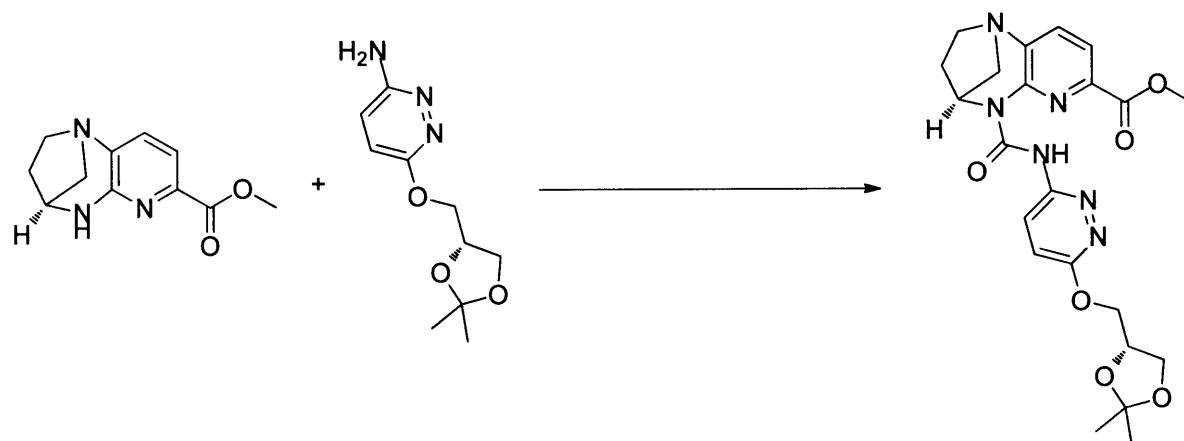
20

30

【0441】

(4S)-メチル5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 1 9】



40

50

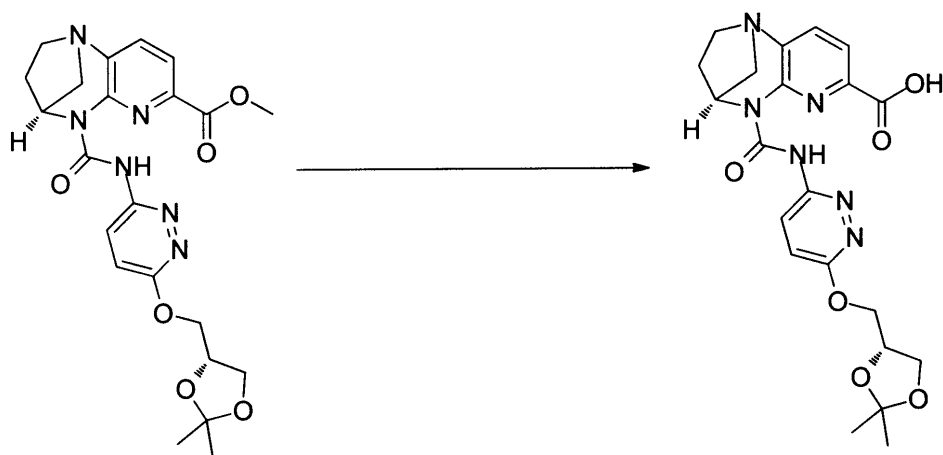
(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2g、9.12mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(2.71g、9.12mmol)、引き続いてTEA(6.36mL、45.6mmol)を0℃で添加した。反応混合物を30分間攪拌し、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-アミン(3.08g、13.68mmol)の溶液を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水(30mL)および酢酸エチル(2×30mL)を添加した。合わせた有機相を食塩水(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカ(100~200メッシュ)を使用するカラムによって精製した。(溶離液として1~80%酢酸エチル/石油エーテル)。回収した分画を減圧下で蒸発させると、(4S)-メチル5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.5g、2.91mmol、収率31.9%)が得られた、LCMS(m/z)471.19(M+H)⁺。

10

【0442】

(4S)-5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

20



30

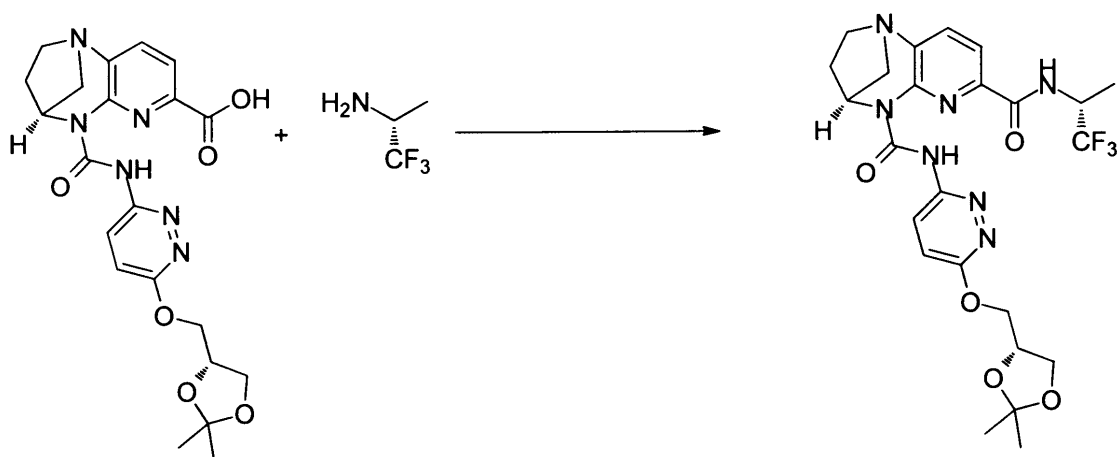
(4S)-メチル5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.5g、3.19mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(15mL)および水(8mL)中攪拌溶液。これに、室温でLiOH(0.153g、6.38mmol)を添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物から溶媒を減圧下で完全に蒸留して固体を得た。得られた固体を、さらなる精製を行わず、次の工程に直接使用した、LCMS(m/z)457.1(M+H)⁺。

40

【0443】

(4S)-N5-((6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 2 1】



10

窒素下室温で攪拌した、(4*S*)-5-((6-((*R*)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)カルバモイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(700mg、1.534mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)中溶液に、HATU(583mg、1.534mmol)およびDIPEA(0.402mL、2.300mmol)を添加した。これに、(*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(229mg、1.534mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を水2×25mLでクエンチし、酢酸エチル2×50mLで抽出し、有機層を食塩水溶液(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。得られた粗生成物をシリカ(100~200メッシュ;溶離剤として石油エーテル中1~70%酢酸エチル)を使用するカラムによって精製した。回収した分画を減圧下で濃縮すると、(4*S*)-N5-(6-((*R*)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((*R*)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-5,7(2*H*)-ジカルボキサミド(300mg、0.450mmol、収率29.3%)が黄色液体として得られた、LCMS(*m/z*):552.45(*M*+*H*)⁺。

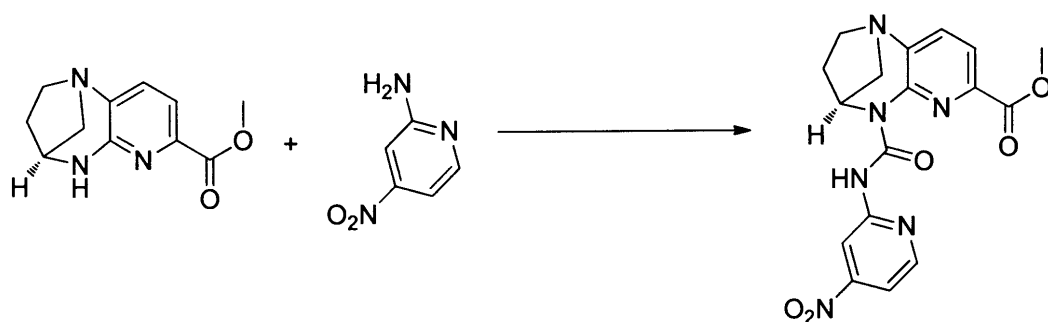
20

30

【0444】

(4*S*)-メチル5-((4-ニトロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート

【化 1 2 2】



40

トリホスゲン(5.41g、18.24mmol)を(4*S*)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-7-カル

50

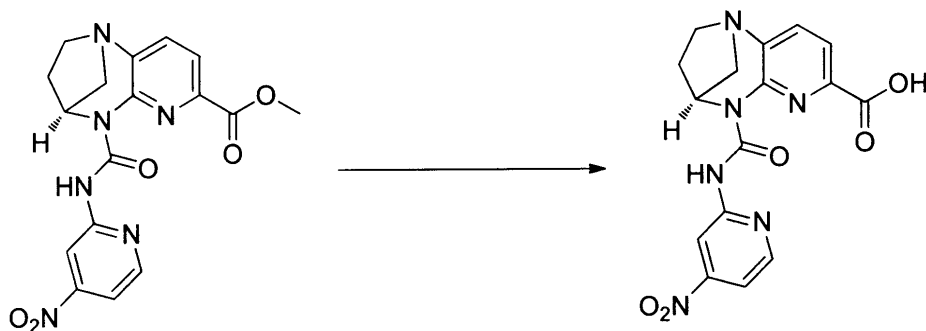
ボキシレート (4 g、18.24 mmol) および TEA (15.26 mL、109 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (120 mL) 中攪拌溶液に窒素下 28 °C で添加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌し、4-ニトロピリジン-2-アミン (7.61 g、54.7 mmol) を添加した。反応混合物を 65 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水 (60 mL) とジクロロメタン (2 × 100 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。粗生成物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、次いで、これにシリカゲル (100 ~ 200) を添加し、生成物をヘキサン中 90 ~ 95 % (勾配) 酢酸エチルで溶出すると、純粋な化合物 (4S)-メチル 5-((4-ニトロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (4.8 g、10.03 mmol、収率 55.0 %) が黄色固体として得られた、LCMS (m/z) : 384.90 (M+H)⁺。

10

【0445】

(4S)-5-((4-ニトロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化123】



20

水 (10 mL) 中 LiOH · H₂O (0.598 g、24.98 mmol) を、(4S)-メチル 5-((4-ニトロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (4.8 g、12.49 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) 中攪拌溶液に 0 °C で添加した。反応混合物を 26 °C で 2 時間攪拌した。溶媒 (THF) を減圧下で除去し、水で希釈し、0 °C で飽和クエン酸 (pH ; 5 ~ 6) で酸性化し、15 分間攪拌した。得られた固体をブフナー漏斗を通して濾過し、真空下で乾燥させると、(4S)-5-((4-ニトロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (3.8 mg、9.34 μmol、収率 0.075 %) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z) : 371.21 [M+H]⁺。

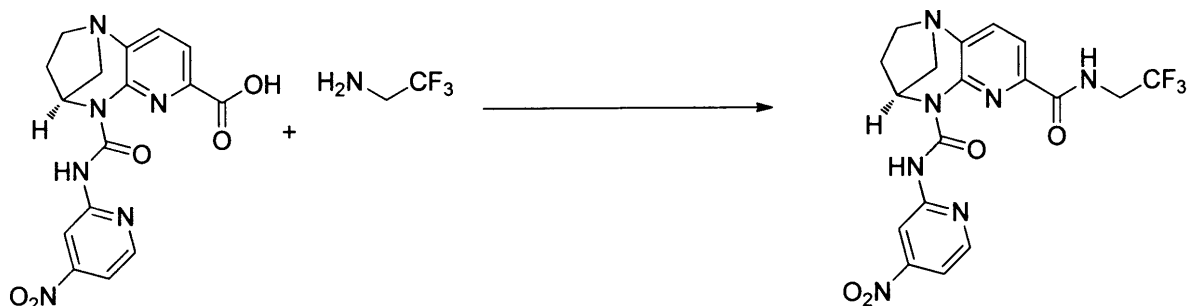
30

【0446】

(4S)-N5-(4-ニトロピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 1 2 4】



10

D I P E A (8.96 mL、51.3 mmol) を、(4S) - 5 - ((4 - ニトロピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (3.8 g、10.26 mmol)、2, 2, 2 - トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (2.086 g、15.39 mmol) および H A T U (5.85 g、15.39 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (30 mL) 中攪拌溶液に窒素下 0℃ で添加した。反応混合物を 26℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (100 mL) と D C M (2 × 100 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、次いで、これに中性アルミナを添加し、生成物をヘキサン中 50 ~ 55 % 酢酸エチルで溶出すると、純粋な化合物 (4S) - N 5 - ((4 - ニトロピリジン - 2 - イル) - N 7 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (3.3 g、5.80 mmol、収率 56.5 %) が得られた。T L C 溶離液：100 % 酢酸エチル R_f = 0.2 ; U V 活性。L C M S (m/z) : 452.06 [M+H]⁺。

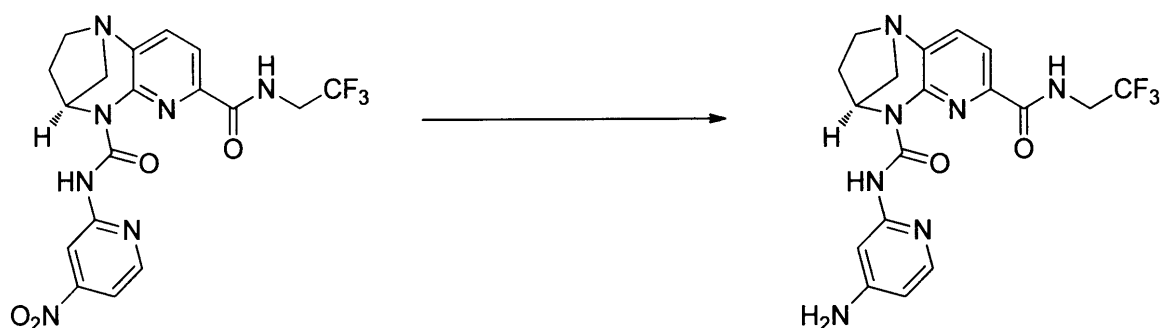
20

【0 4 4 7】

(4S) - N 5 - ((4 - アミノピリジン - 2 - イル) - N 7 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成

30

【化 1 2 5】



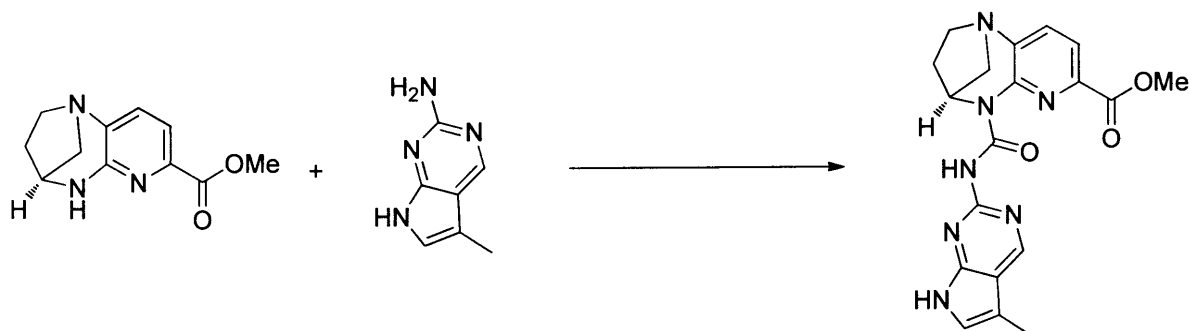
40

(4S) - N 5 - ((4 - ニトロピリジン - 2 - イル) - N 7 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (3.3 g、7.31 mmol) のエタノール (40 mL) 中溶液に、Pd/C (0.156 g、0.146 mmol) を添加した。反応混合物を水素雰囲気下 26℃ で 16 時間攪拌した。反応を T L C で監視した。反応混合物を c e l l i t e パッドを通して濾過し、エタノール (100 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、分析に供した。粗 L C M S は、所望の質量の 93 % を示す。これを次の工程に使用した、L C M S (m/z) : 422.23 [M+H]⁺。

【0 4 4 8】

50

(4S)-メチル5-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成
【化126】



10

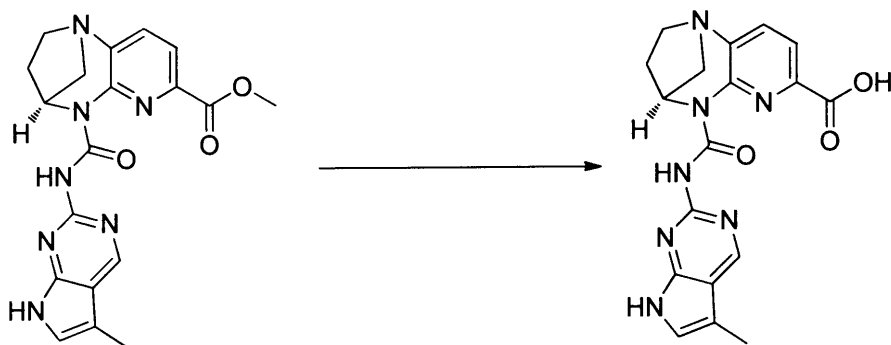
(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.0g、4.56mmol)、トリホスゲン(1.354g、4.56mmol)およびTEA(3.81mL、27.4mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(40mL)中攪拌溶液に窒素下28℃で。反応混合物を室温で30分間攪拌した。5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-アミン(2.027g、13.68mmol)を反応混合物に添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌し、反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)とEtOAc(3×40mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をC-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸;B:MeOHを使用するGRACEによって精製し、生成物を水中0.1%ギ酸中50%MeOHで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-メチル5-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(700mg、1.714mmol、収率37.6%)が得られた。TLC溶離液:DCM中10%MeOH、R_f=0.3;UV活性およびLCMS(m/z):394.0[M+H]⁺。

20

30

【0449】

(4S)-5-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化127】



40

(4S)-メチル5-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

50

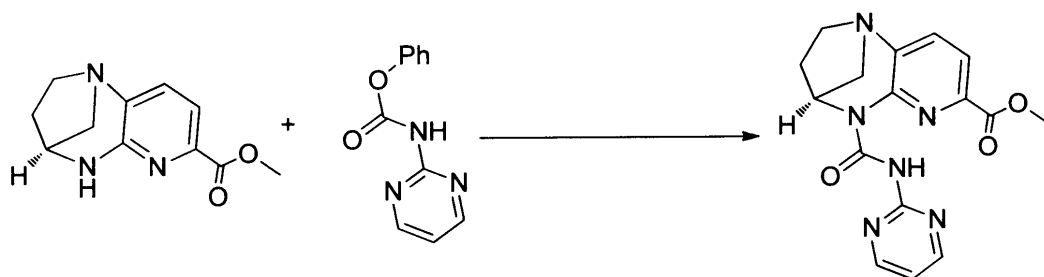
イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (600 mg、1.525 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL)、水 (6 mL) 中溶液に。反応混合物を 0℃に冷却し、水酸化リチウム (73.1 mg、3.05 mmol) の水 (2 mL) 中溶液を添加した。反応物を 28℃で4時間攪拌し、反応の進行を TLC で監視した。溶媒を蒸発させ、水で希釈し、0℃で 1 N HCl (pH; 4~5) で酸性化した。固体を濾過し、真空下で乾燥させると、(4S)-5-((5-メチル-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (500 mg、1.307 mmol、収率 86%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 379.9 [M+H]⁺。

10

【0450】

(4S)-メチル 5-((ピリミジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化128】



20

(4S)-メチル 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (4 g、18.24 mmol)、フェニルピリミジン-2-イルカルバメート (7.85 g、36.5 mmol) およびテトラヒドロフラン (THF) (70 mL) の混合物を 250 mL の密閉管に装入した。DMA P (5.57 g、45.6 mmol) を混合物に添加し、得られた反応混合物を 70℃で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は出発材料が消費されたことを示した。反応塊を真空下で濃縮して粗生成物を褐色固体として得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、DCM/MeOH で溶出した。回収した画分: DCM 中 2% メタノール生成物を溶出した。生成物分画を濃縮すると、(4S)-メチル 5-((ピリミジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (5 g、10.28 mmol、収率 56.4%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 341.0 (M+H)⁺。

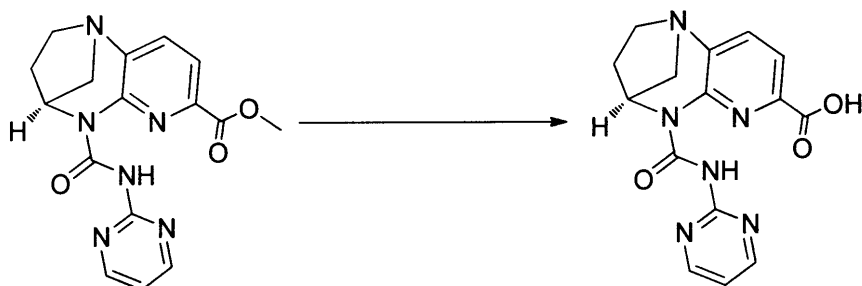
30

【0451】

(4S)-5-((ピリミジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

40

【化 1 2 9】



10

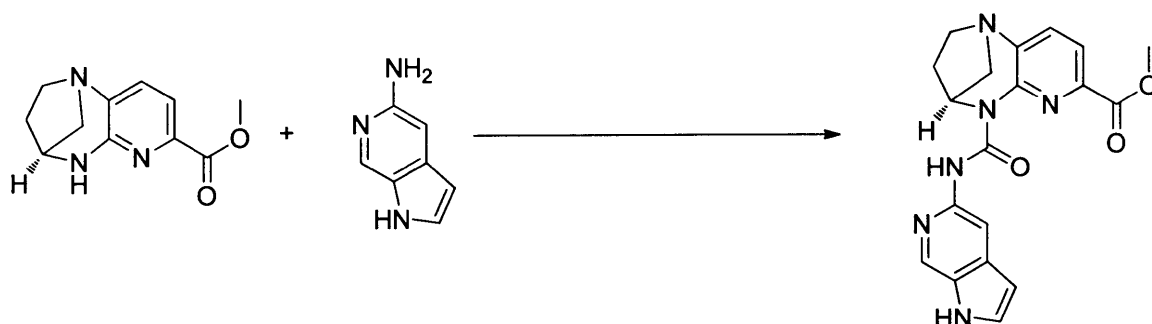
(4S)-メチル5-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(5g、14.69mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)および水(25mL)中混合物に、LiOH(0.704g、29.4mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費され、新たな極性スポットが形成されたことを示した。反応塊を真空中で濃縮してTHFを除去し、反応混合物のpHを2M HClを用いて酸性に調整した。得られた固体を濾過し、石油エーテル(100mL)で洗浄し、高真空中で乾燥させると、(4S)-5-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒ

20

【0452】

(4S)-メチル5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート

【化 1 3 0】



30

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1g、4.56mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(45mL)中溶液にトリエチルアミン(3.81mL、27.4mmol)およびトリホスゲン(1.354g、4.56mmol)を28℃で添加した。反応混合物を28℃で30分間攪拌し、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-アミン(1.518g、11.40mmol)を添加した。反応混合物を65℃で10時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。溶媒を減圧下で除去し、水(40mL)で希釈し、酢酸エチル(2×60mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL)、飽和食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した(TLC溶離液:100%酢酸エチル:R_f=0.2;UV活性)。粗化合物をジクロロメタン(10mL)に溶解した。中性アルミナを粗化合物に添加し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中80~85%酢酸エチルで溶出した。回収し

40

50

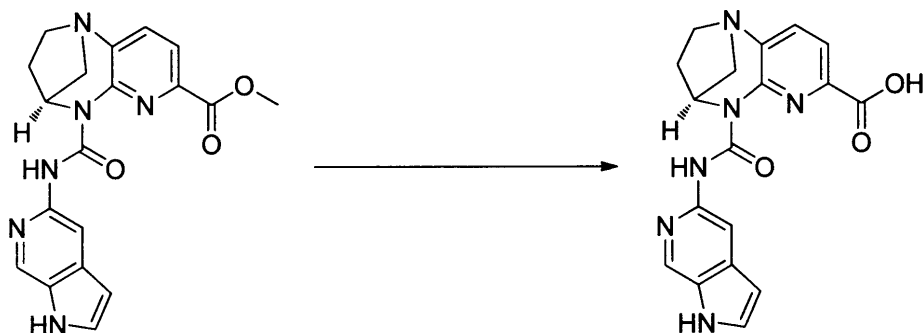
た画分を減圧下で蒸発させると、(4S)-メチル5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、2.297mmol、収率50.4%)が淡黄色固体として得られた。LCMS(m/z): 379.08 [M+H]⁺。

【0453】

(4S)-5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化131】

10



20

水(10mL)中LiOH·H₂O(114mg、4.76mmol)を、(4S)-メチル5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、2.379mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(25mL)中攪拌溶液に0℃で添加した。反応混合物を28℃で4時間攪拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、1N HCl溶液で酸性化した(pH:5~6まで)。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、トルエン(40mL)と共蒸留すると、生成物(4S)-5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600mg、1.379mmol、収率58.0%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z): 364.9 [M+H]⁺。

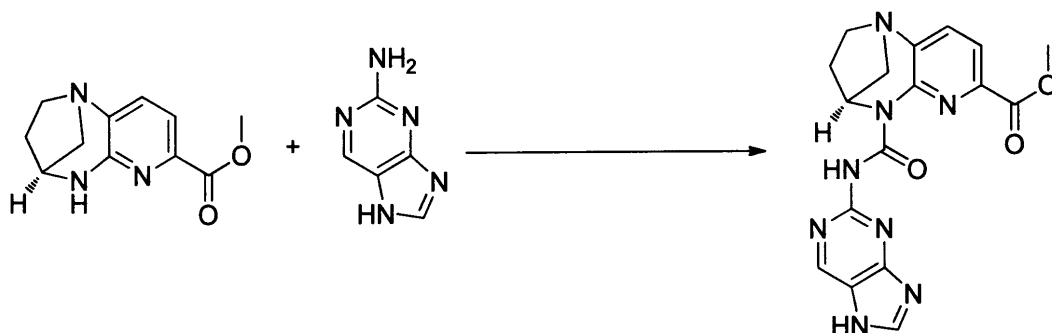
30

【0454】

(4S)-メチル5-((7H-プリン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化132】

40



50

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.0g、4.56mmol)、トリホスゲン(1.354g、4.56mmol)およびTEA(3.81mL、27.4mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中攪拌溶液を、窒素下28℃で。反応混合物を室温で30分間攪拌した。7H-プリン-2-アミン(1.849g、13.68mmol)を反応混合物に添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌し、反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)とEtOAc(3×40mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をC-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸;B:ACNを使用するGRACEによって精製し、生成物を水中0.1%ギ酸中35%MeOHで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-メチル5-((7H-プリン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(250mg、0.632mmol、収率13.86%)が得られた、LCMS(m/z):381.9[M+H]⁺。

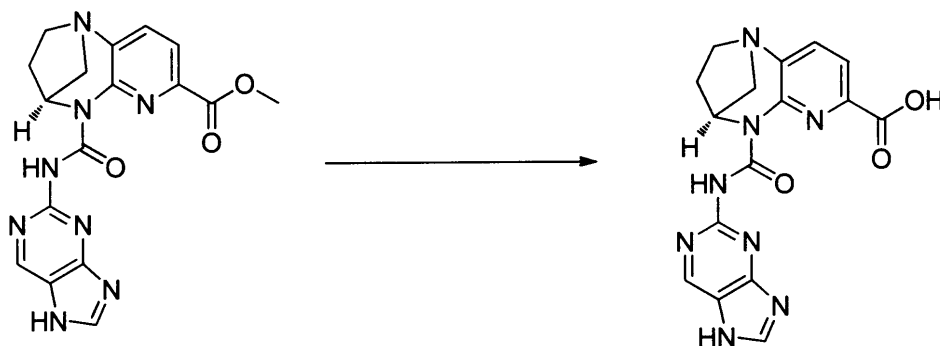
10

【0455】

(4S)-5-((7H-プリン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化133】

20



30

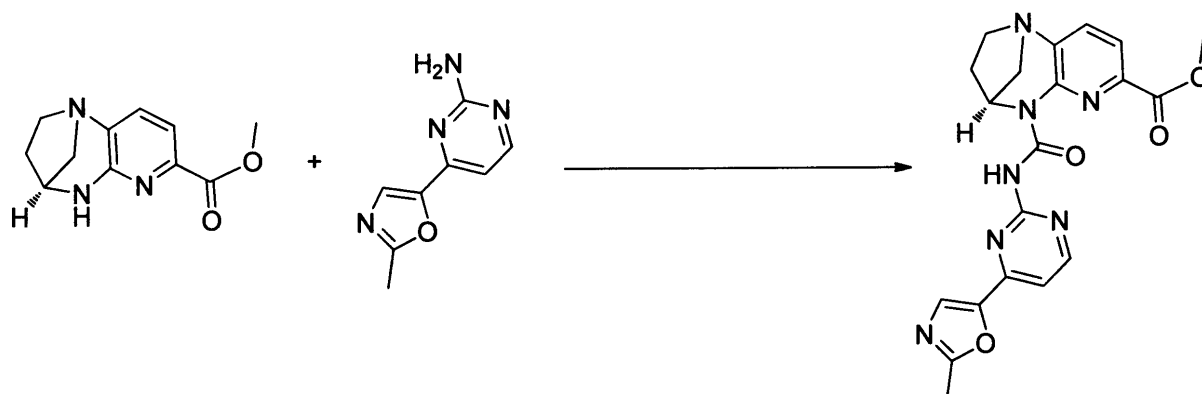
(4S)-メチル5-((7H-プリン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(250mg、0.657mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)、水(4mL)中溶液に。反応混合物を0℃に冷却し、水酸化リチウム一水和物(55.2mg、1.315mmol)の水(1mL)中溶液を添加した。反応物を28℃で4時間攪拌し、反応の進行をTLCで監視した。溶媒を蒸発させ、水で希釈し、0℃で1N HCl(pH:5~6)で酸性化した。水層を減圧下で蒸発させ、粗生成物をC-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸;B:ACNを使用するGRACEによって精製し、生成物を水中0.1%ギ酸中50%MeOHで溶出した。溶媒を蒸発させると、(4S)-5-((7H-プリン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(200mg、0.486mmol、収率74.0%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):367.0[M+H]⁺。

40

【0456】

(4S)-メチル5-((4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 3 4】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.4g、6.39mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(100mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(1.516g、5.11mmol)およびトリエチルアミン(5.34mL、38.3mmol)を添加し、30分間攪拌した。30分後、4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-アミン(1.125g、6.39mmol)を添加し、反応物を窒素条件下90℃で16時間維持した。反応の進行をTLCおよびLCMSで監視した。反応塊を室温に冷却し、水(100mL)、酢酸エチル(100mL×2)で希釈した。合わせた有機層を食塩水(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム(24g、石油エーテル中50%EtOAc)を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中EtOAcの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中50%EtOAcで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、(4S)-メチル5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2g、1.906mmol、収率29.9%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):422.16[M+H]⁺。

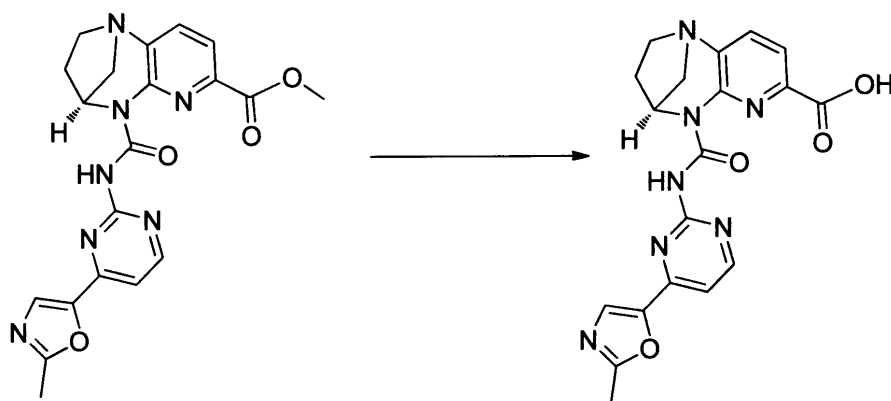
20

30

【0457】

(4S)-5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 1 3 5】



40

(4S)-メチル5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2

50

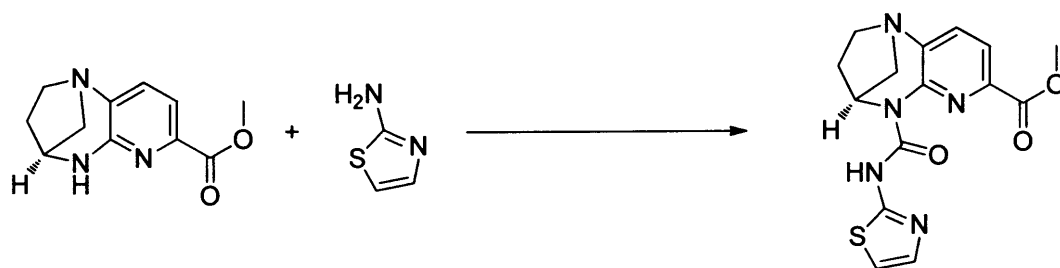
－イル)カルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3－b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレート(1 g、2. 373 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30 mL)および水(10 mL)中攪拌溶液に、水酸化リチウム(0. 057 g、2. 373 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは極性スポットの形成および出発材料の完全な消費を示した。THFを完全に蒸発させ、反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(20 mL×2)で洗浄した。水層pHを、クエン酸を用いて酸性に調整して、固体を沈殿させなかった。水層をDCM(2×50 mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の純粋な生成物(4 S)－5－((4－(2－メチルオキサゾール－5－イル)ピリミジン－2－イル)カルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3－b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボン酸(500 mg、1. 151 mmol、収率48. 5%)が褐色固体として得られた、LCMS(m/z): 408. 45 [M+H]⁺。

10

【0458】

(4 S)－メチル5－(チアゾール－2－イルカルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3－b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレートの合成

【化136】



20

(4 S)－メチル2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3－b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレート(200 mg、0. 912 mmol)およびTEA(0. 763 mL、5. 47 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50 mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(271 mg、0. 912 mmol)を窒素下28℃で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、チアゾール－2－アミン(137 mg、1. 368 mmol)を添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を28℃に冷却し、反応混合物を水(10 mL)とEtOAc(2×25 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をC－18逆相カラム、移動相A: 水中0. 1%ギ酸; B: ACNを使用するGRACEによって精製し、生成物を水中0. 1%ギ酸中25%ACNで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4 S)－メチル5－(チアゾール－2－イルカルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3－b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレート(100 mg、0. 239 mmol、収率26. 2%)が褐色固体として得られた、LCMS(m/z): 346. 01 [M+H]⁺。

30

40

【0459】

(4 S)－5－(チアゾール－2－イルカルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3－b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボン酸の合成

The reaction scheme shows the hydrolysis of a methyl ester to a carboxylic acid. The starting material on the left is methyl 8-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-quinolizin-2-yl)-6-methylthiazole-5-carboxylate. It features a complex polycyclic system consisting of a quinolizidine ring fused to a pyridine ring. Attached to the quinolizidine ring is a thiazole ring, which in turn has a methyl ester group (-COOCH₃) at the 5-position. An arrow points to the right, indicating the reaction. The product on the right is 8-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-quinolizin-2-yl)-6-methylthiazole-5-carboxylic acid, where the methyl ester group has been converted to a carboxylic acid group (-COOH).

10

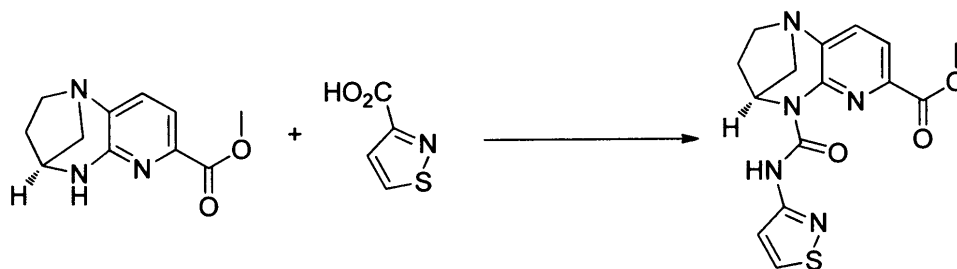
(4S)-メチル5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(100mg、0.290mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)および水(10mL)中攪拌溶液に、LiOH(10.40mg、0.434mmol)を添加した。反応混合物を28℃で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて粗残渣を得て、HCl水溶液(5mL)で酸性化した。水溶液をDCM(20mL)で抽出した。DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄すると、(4S)-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(50mg、0.150mmol、収率51.9%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):332.09[M+H]⁺。

20

【 0 4 6 0 】

(4S)-メチル5-(イソチアゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 3 8】



30

手順：イソチアゾール-3-カルボン酸（700 mg、5.42 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（50 mL）中攪拌溶液に、TEA（0.756 mL、5.42 mmol）およびDPPA（1.032 mL、5.42 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を28℃で2時間攪拌した。（4S）-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（832 mg、3.79 mmol）を反応混合物に添加し、反応混合物を100℃で18時間攪拌した。反応混合物を28℃に冷却し、水（20 mL）とEtOAc（2×50 mL）に分配した。EtOAc層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。粗化合物をクロマトグラフィー（C-18逆相カラムを用いるGRACE、移動相A：水中0.1%ギ酸、B：ACN、溶離液A中45%B）によって精製した。合わせた分画を蒸発させ、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、純粋な（4S）-メチル5-（イソチアゾール-3-イルカルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]

40

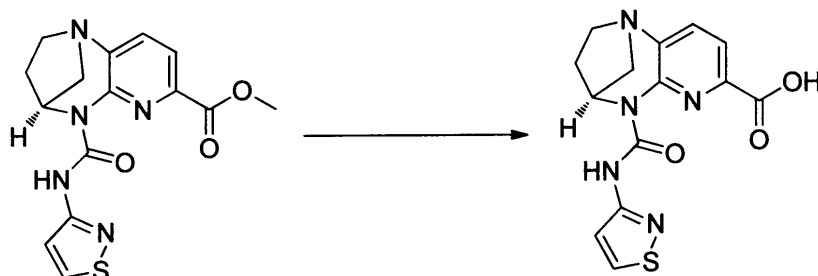
50

] ジアゼピン-7-カルボキシレート (500 mg、1.374 mmol、収率 25.4%) が黄色固体として得られた、LCMS (m/z): 346.01 $[M+H]^+$ 。

【0461】

(4S)-5-(イソチアゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化139】



10

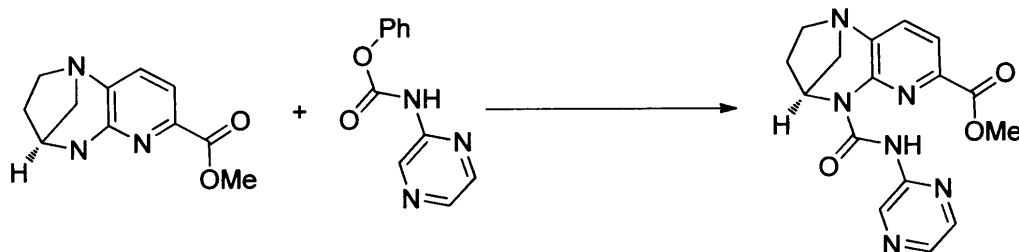
(4S)-メチル 5-(イソチアゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (400 mg、1.158 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) および水 (10 mL) 中攪拌溶液に、LiOH (41.6 mg、1.737 mmol) を添加した。反応混合物を 28℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて粗残渣を得て、飽和クエン酸溶液 (10 mL) で酸性化した。水溶液を DCM (20 mL) で抽出した。DCM 層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄すると、(4S)-5-(イソチアゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (350 mg、0.462 mmol、収率 39.9%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 332.34 $[M+H]^+$ 。

20

【0462】

(4S)-メチル 5-(ピリジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化140】



40

(4S)-メチル 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.7 g、7.75 mmol)、フェニルピリジン-3-イルカルバメート (4.15 g、19.39 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中溶液に、DMAP (2.368 g、19.39 mmol) を添加した。得られた混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC で監視すると、出発材料が存在しないことおよび新たなスポットの形成を示す)、反応塊を濃縮して粗化合物を淡褐色液体として得た。精製：粗物質をシリカゲルカラム (24

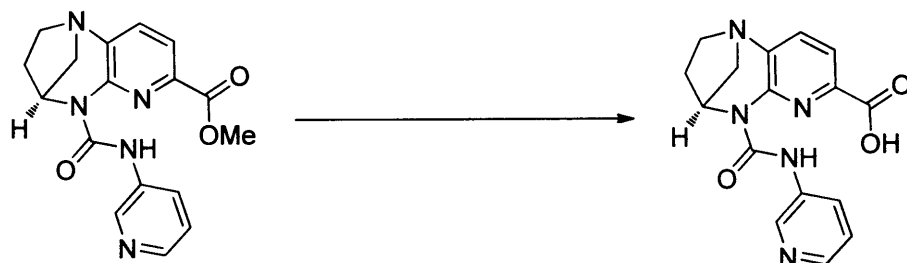
50

g、DCM中3% MeOH)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の生成物(4S)-メチル5-(ピリジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2g、4.66mmol、収率60.2%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):340.1[M+H]⁺。

【0463】

(4S)-5-(ピリジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成
【化141】

10



(4S)-メチル5-(ピリジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.00g、5.89mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)中溶液に、水(10mL)、引き続いてLiOH(0.282g、11.79mmol)を室温で添加した。得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視すると、出発材料が存在しないことおよび極性の新たなスポットを示す)、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体を水(20mL)に溶解し、1N HClでpHを5に調整して沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させると、純粋な化合物(4S)-5-(ピリジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.8g、5.49mmol、収率93%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z):326.09(M+H)⁺。

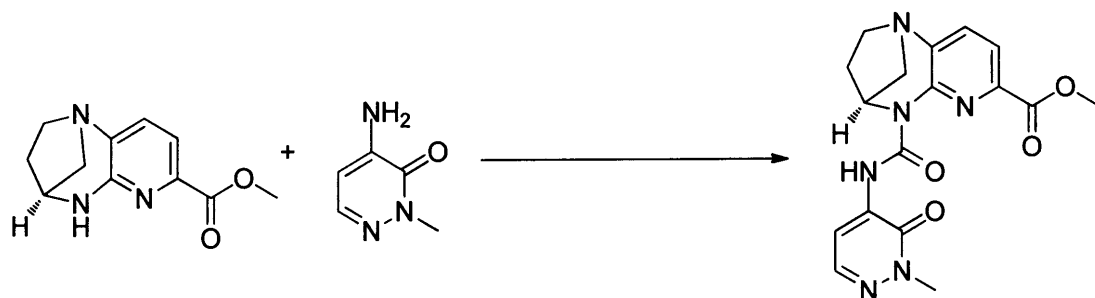
20

30

【0464】

(4S)-メチル5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化142】



40

トリホスゲン(1.354g、4.56mmol)を(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1g、4.56mmol)およびTEA(3.81mL、27.4mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(75mL)中攪拌溶液に窒素下28℃で添加した

50

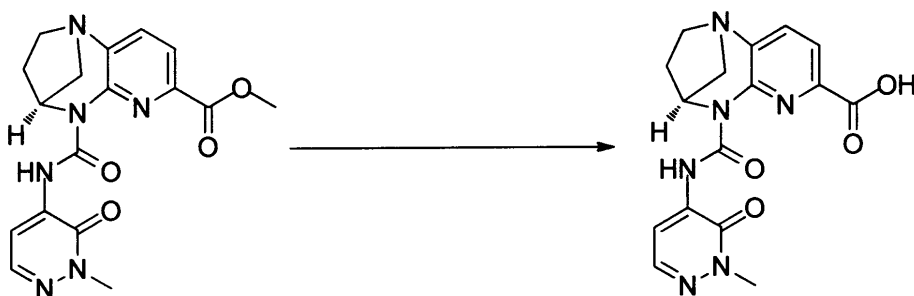
。反応混合物を室温で30分間攪拌した。4-アミノ-2-メチルピリダジン-3(2H)-オン(1.712g、13.68mmol)を添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を28℃に冷却し、反応混合物を水(2mL)とEtOAc(2×25mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をC-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸; B:ACNを使用するGRACEによって精製し、生成物を水中0.1%ギ酸中35%ACNで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-メチル5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2g、2.92mmol、収率63.9%)が黄色固体として得られた、LCMS(m/z):371.00(M+H)⁺。

10

【0465】

(4S)-5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化143】



20

LiOH(0.155g、6.48mmol)を、(4S)-メチル5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2g、3.24mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)および水(50mL)中攪拌溶液に添加した。反応混合物を28℃で16時間攪拌した。反応混合物を蒸発させて粗残渣を得て、1N HCl溶液で酸性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(770mg、1.855mmol、収率57.3%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):357.00(M+H)⁺。

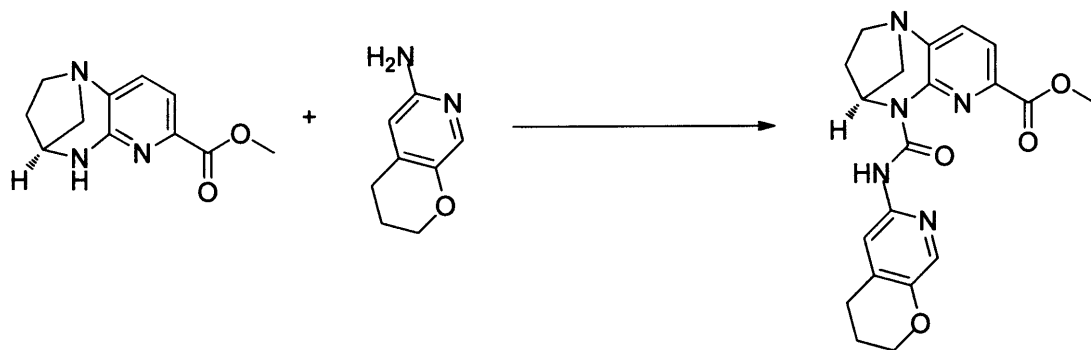
30

【0466】

(4S)-メチル5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

40

【化 1 4 4】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、4.11mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(3mL)中懸濁液に、室温で3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-アミン、引き続いてトリホスゲン(1218mg、4.11mmol)を添加した。20分間攪拌した後、3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-アミン(925mg、6.16mmol)を反応塊に添加し、次いで、反応混合物を75℃で16時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視、出発材料が消費され、新たなスポットが主要スポットとして出発材料のすぐ上で観察された)、水(70mL)を反応塊に添加し、水層を酢酸エチル(2×10mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色液体を得た。精製：粗物質をシリカゲルカラム(12g、DCM中1.8%MeOH)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、化合物(4S)-メチル5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、2.083mmol、収率50.7%)が淡黄色固体として得られた、LCMS(m/z):396.00(M+H)⁺。

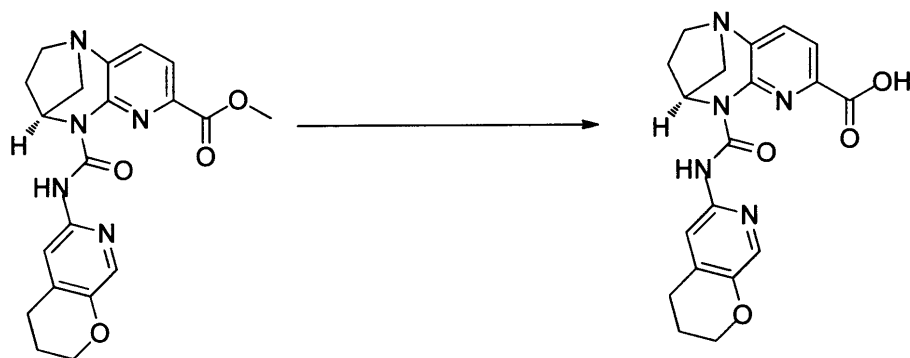
20

【0467】

30

(4S)-5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 1 4 5】



40

(4S)-メチル5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、2.276mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(5mL)中溶液に、水(5.00mL)、引き

50

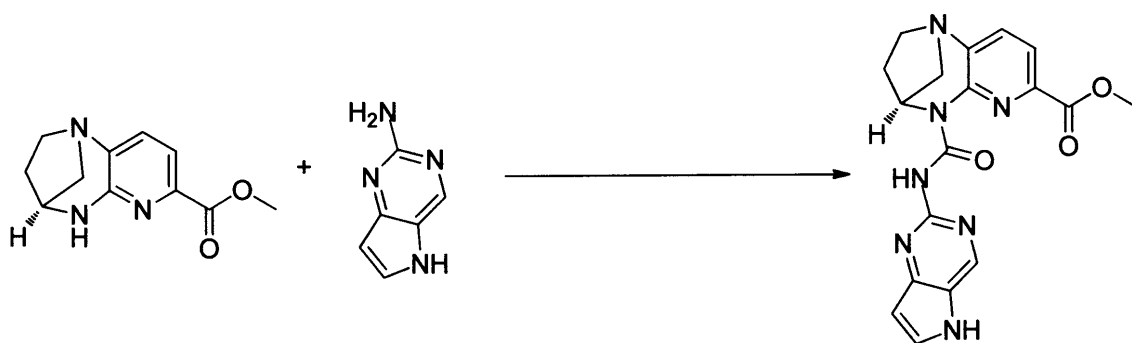
続いてLiOH (109 mg、4.55 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視、出発材料が存在しないことおよび新たなスポットが極性で観察されたことを示す)、反応塊を濃縮し、得られた固体を水(5 mL)に溶解し、水層を2N HClで酸性化(pH=2)した。水層をDCM中10% MeOH (4×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、(4S)-5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(550 mg、1.393 mmol、収率61.2%)が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 382.1 (M+H)⁺。

10

【0468】

(4S)-メチル5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化146】



20

TEA (0.381 mL、2.74 mmol) およびトリホスゲン (0.135 g、0.456 mmol) を(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (0.1 g、0.456 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中攪拌溶液に窒素下28℃で添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミン (0.184 g、1.368 mmol) を添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水(10 mL)とEtOAc (2×20 mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-メチル5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (0.120 g、0.142 mmol、収率31.2%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z): 381.10 [M+H]⁺。

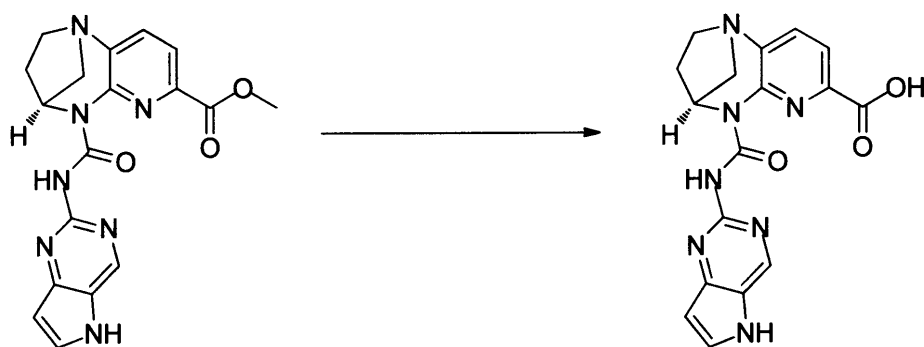
30

【0469】

(4S)-5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

40

【化 1 4 7】



10

水 (0.5 mL) 中水酸化リチウム一水和物 (13.27 mg、0.316 mmol) を、(4S)-メチル5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (120 mg、0.316 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) 中攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を 26℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、1 N HCl 溶液で酸性化した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、DCM 中 20% MeOH (10 mL) を添加し、15 分間攪拌した。反応塊を celite を通して濾過し、celite と共に DCM 中 20% MeOH (5 mL) によって洗浄した。濾液を蒸発させると、粗生成物 (4S)-5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (70 mg、0.144 mmol、収率 45.4%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 366.11 [M+H]⁺。

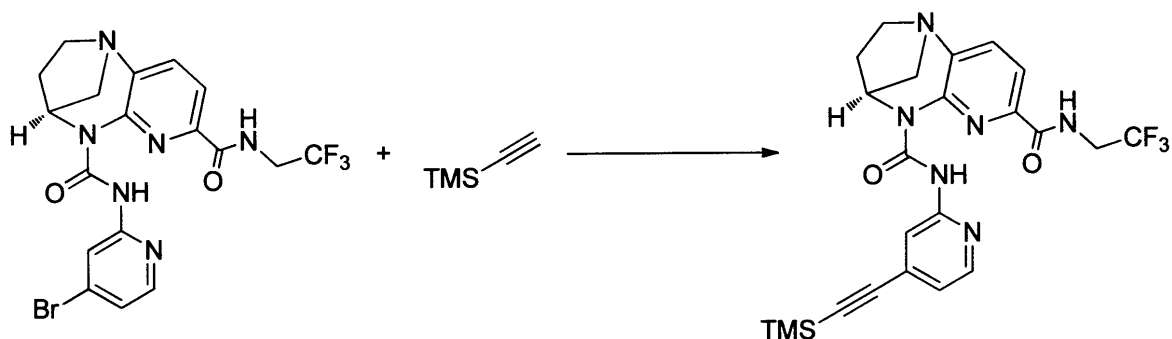
20

【0470】

(4S)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(4-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

30

【化 1 4 8】



40

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (1 g、2.061 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下室温で脱気したヨウ化銅 (I) (0.033 g、0.172 mmol)、TEA (2.394 mL、17.17 mmol)、エチニルトリメチルシラン (0.337 g、3.43 mmol) およびビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.121 g、0.172 mmol) を添加した。得られた反応混合物を 20 分間脱気し、その後、得られた反応混合物を 60℃ で 8 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。反応混合物を celite パッ

50

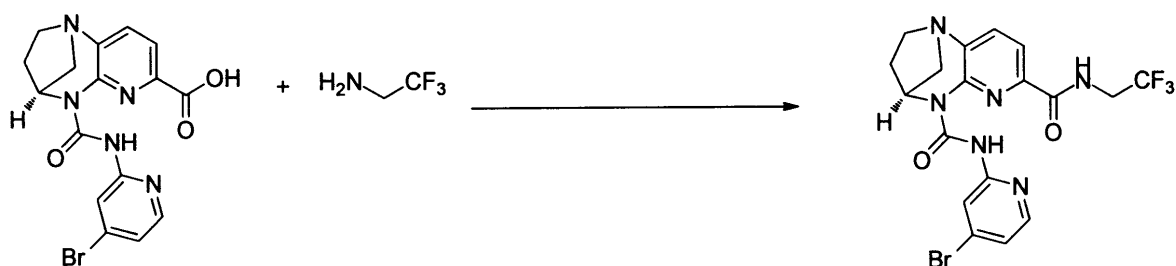
ドで濾過し、濾液を蒸発させた。反応混合物を酢酸エチル（100 ml）で希釈し、水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲルカラム（24 g、石油エーテル中50% EtOAc）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（4S）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-N5-（4-（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（700 mg、0.885 mmol、収率51.5%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：503.19（M+H）⁺。

【0471】

10

（4S）-N5-（4-プロモピリジン-2-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化149】



20

（4S）-5-（（4-プロモピリジン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸（600 mg、1.484 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（DMF）（15 mL）中溶液に、0℃でHATU（1129 mg、2.97 mmol）、引き続いてDIPEA（0.778 mL、4.45 mmol）を添加し、得られた混合物を同温度で10分間攪拌した。2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン（294 mg、2.97 mmol）を0℃で反応塊に添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後（TLCで監視、出発材料が存在しないことおよびRf：0.5での新たなスポットの形成を示す）、水（20 mL）を反応塊に添加して固体沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させると、（4S）-N5-（4-プロモピリジン-2-イル）-N7-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（490 mg、0.894 mmol、収率60.2%）が淡褐色固体として得られた。LCMS（m/z）：484.9（M+H）⁺。

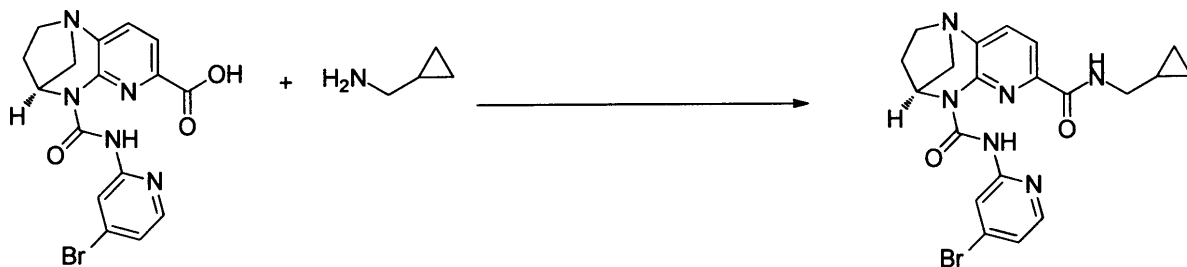
30

【0472】

（4S）-N5-（4-プロモピリジン-2-イル）-N7-（シクロプロピルメチル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

40

【化 1 5 0】



10

(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500mg、1.237mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(3mL)中攪拌溶液に、DIPEA(0.648mL、3.71mmol)、HATU(941mg、2.474mmol)およびシクロプロピルメタンアミン(97mg、1.361mmol)を0℃で添加し、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中5%MeOH)で監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応塊を氷冷水50mLで希釈して固体を得て、これを濾過し、高真空下で乾燥させると、(4S)-N5-((4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(シクロプロピルメチル))-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、1.062mmol、収率86%)が淡黄色固体として得られた、LCMS(m/z):457.15[M+H]⁺。

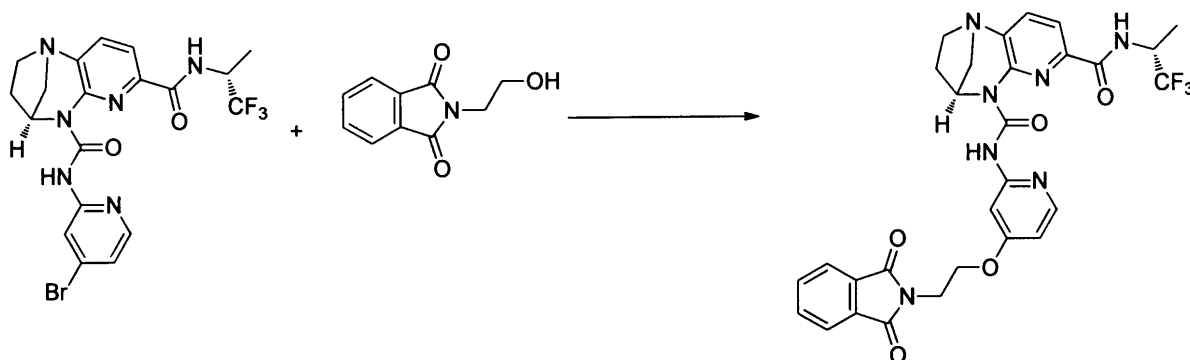
20

【0473】

(4S)-N5-((4-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル))-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 5 1】

30



40

X-phos(115mg、0.240mmol)、引き続いてK₃PO₄(340mg、1.602mmol)を、(4S)-N5-((4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル))-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.801mmol)および2-(2-ヒドロキシエチル)イソインドリン-1,3-ジオン(230mg、1.202mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中攪拌溶液に添加し、次いで、アルゴンガスを印加することによって10分間脱気し、Pd₂(dba)₃(73.4mg、0.080mmol)を添加し、密閉管中で16時間100℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水(20mL)と酢酸エチル(20mL×2)に分配し、食塩水(20mL)で洗浄し、有機層を分離し、

50

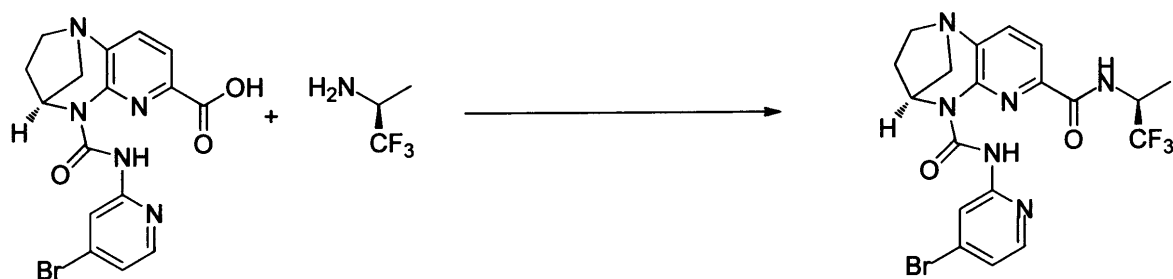
無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗 (4S) - N5 - (4 - (2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (400 mg、0.302 mmol、収率 37.7%) が褐色ゴムとして得られた、LCMS (m/z): 610.88 ($M+H$)⁺。

【0474】

(4S) - N5 - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N7 - ((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成

10

【化152】



20

(4S) - 5 - ((4 - ブロモピリジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (1 g、2.474 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (4 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (1.296 mL、7.42 mmol)、HATU (1.881 g、4.95 mmol) および (S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミン (0.336 g、2.97 mmol) を室温で添加し、反応混合物を窒素下室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、非極性スポットの形成および SM の完全な消費を示した。反応混合物を冷水 (20 mL) で希釈し、得られた形成固体を濾過によって回収し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させると、(4S) - N5 - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N7 - ((S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (1 g、1.356 mmol、収率 54.8%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 499.0 [$M+H$]⁺。

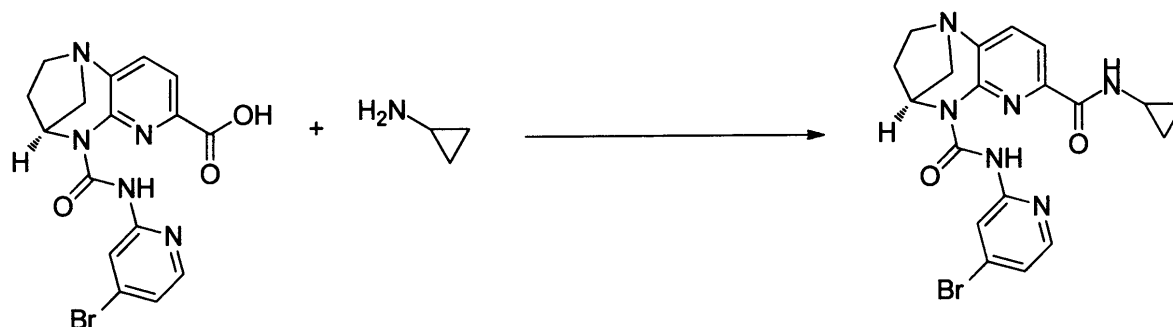
30

【0475】

(4S) - N5 - (4 - ブロモピリジン - 2 - イル) - N7 - シクロプロピル - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成

【化153】

40



50

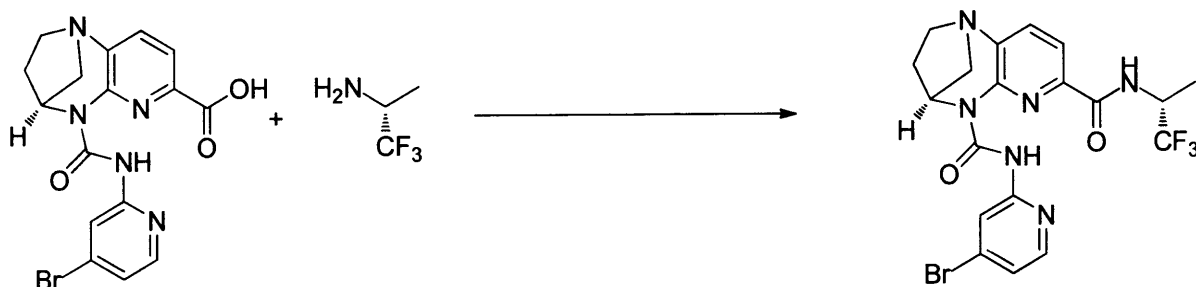
(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600mg、1.484mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(15mL)中溶液に、0℃でHATU(1129mg、2.97mmol)、引き続いてDIPEA(0.778mL、4.45mmol)を添加し、得られた混合物を同温度で10分間攪拌した。シクロプロパンアミン(169mg、2.97mmol)を0℃で反応塊に添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視、出発材料が存在しないことおよびR_f:0.5での新たなスポットの形成を示す)、水(20mL)を反応塊に添加して固体沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させると、(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.965mmol、収率65.0%)が淡褐色固体として得られた。LCMS(m/z):442.9(M+H)⁺。

10

【0476】

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化154】



20

(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(6.5g、16.08mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(70mL)中溶液に、0℃でHATU(12.23g、32.2mmol)、引き続いてDIPEA(8.43mL、48.2mmol)を添加し、得られた混合物を同温度で10分間攪拌した。(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(3.64g、32.2mmol)を0℃で反応塊に添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視、出発材料が存在しないことおよびR_f:0.5の新たなスポットの形成を示す)、水(100mL)を反応塊に添加すると固体沈殿が得られ、これを濾過し、乾燥させると灰白色固体が得られた。得られた固体をジエチルエーテル(70mL)中で攪拌し、濾過し、乾燥させると、(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(6g、10.95mmol、収率68.1%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):499.13(M+H)⁺。

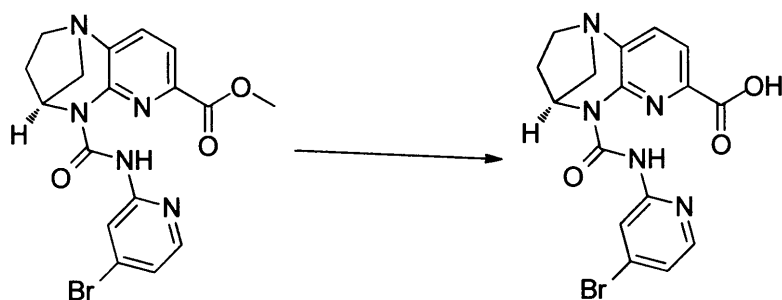
30

40

【0477】

(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 1 5 5】



10

(4S)-メチル5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.5g、5.98mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20mL)中溶液に、水(10mL)およびLiOH(0.429g、17.93mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視すると、SMが存在しないことおよび極性での新たなスポットの形成を示す)、反応塊を濃縮して灰白色固体を得て、これを水に溶解した。水層のpHを4に調整して沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させて淡褐色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルを用いて研和すると、純粋な化合物(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.7g、4.13mmol、収率69.1%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):404.02(M+H)⁺。

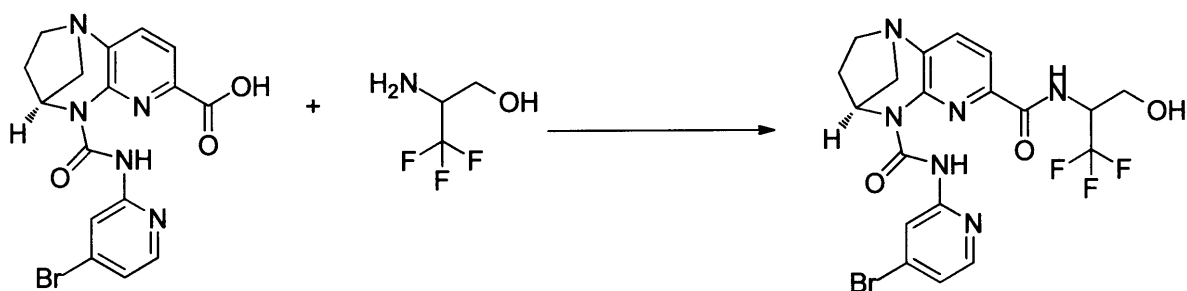
20

【0478】

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 5 6】

30



40

2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩(0.491g、2.97mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5mL)中攪拌溶液に、DIPEA(1.296mL、7.42mmol)、HATU(1.881g、4.95mmol)および(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、2.474mmol)を室温で添加し、反応混合物を窒素下室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(25mL)で洗浄し、

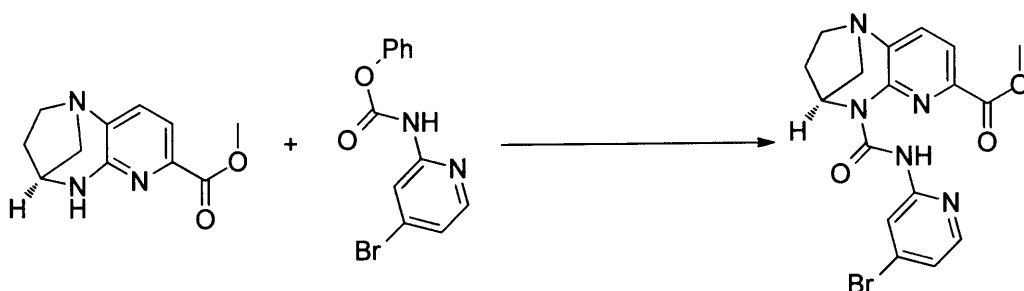
50

Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（24 g、DCM中5%メタノール）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して所望の化合物を得て、これをACN（8 mL）を用いて研和すると、（4S）-N5-（4-プロモピリジン-2-イル）-N7-（1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロシプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（650 mg、1.128 mmol、収率45.6%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：514.96 [M+H]⁺。

【0479】

（4S）-メチル5-（（4-プロモピリジン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化157】

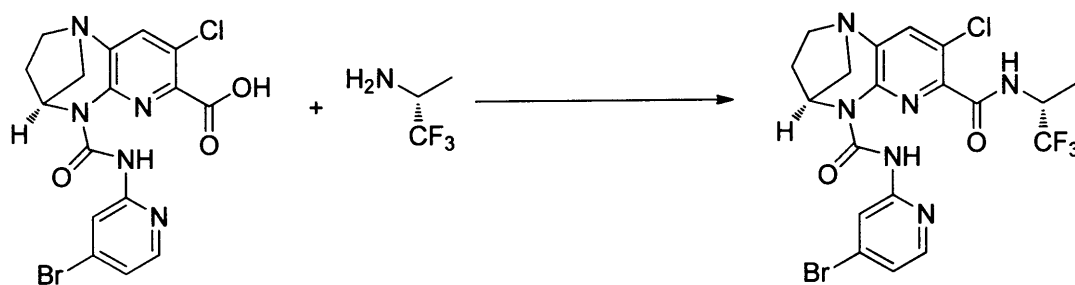


（4S）-メチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（2.5 g、11.40 mmol）、フェニル（4-プロモピリジン-2-イル）カルバメート（6.68 g、22.81 mmol）およびテトラヒドロフラン（THF）（50 mL）の混合物を100 mLの密閉管に装入した。DMAP（2.79 g、22.81 mmol）を混合物に添加し、得られた混合物を70℃で16時間攪拌した。反応が完了した後（TLCで監視、出発材料が完全に消費され、新たなスポットがR_f：0.5で観察された）、反応塊を濃縮し、乾燥させて粗化合物を褐色液体として得た。粗物質をシリカゲルカラム（100～200、DCM中3%MeOH）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の生成物（4S）-メチル5-（（4-プロモピリジン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（3.00 g、6.25 mmol、収率54.8%）が得られた。LCMS（m/z）：418.06 (M+H)⁺。

【0480】

（4S）-N5-（4-プロモピリジン-2-イル）-8-クロロ-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化 1 5 8】



10

(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(2g、4.56mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中溶液に、室温でHATU(3.47g、9.12mmol)およびDIPEA(2.389mL、13.68mmol)を添加した。得られた反応混合物を10分間攪拌し、次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(0.619g、5.47mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは少量のSMと共に非極性スポットを示した。反応塊を氷冷水100mLで希釈し、EtOAc(2×200mL)で抽出し、合わせた有機層を氷冷水100mLで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム(24g、DCM中3%メタノール)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の(4S)-N5-((4-ブロモピリジン-2-イル)-8-クロロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(1.6g、2.95mmol、収率64.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 534.96(M+H)⁺。

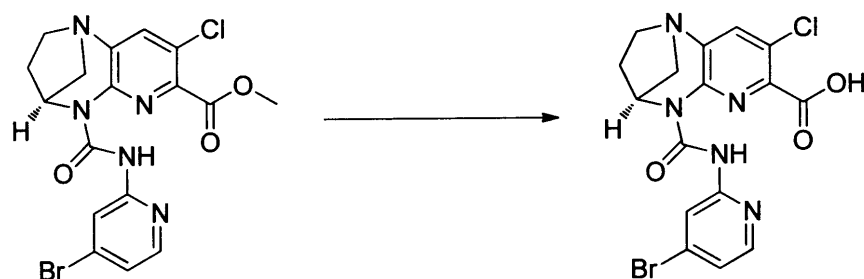
20

【0481】

(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

30

【化 1 5 9】



40

室温で攪拌した、(4S)-メチル5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(4.5g、9.94mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)中懸濁液に、LiOH(0.595g、24.85mmol)の水(20mL)中溶液を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、水20mLを添加し、EtOAc 50mLで洗浄

50

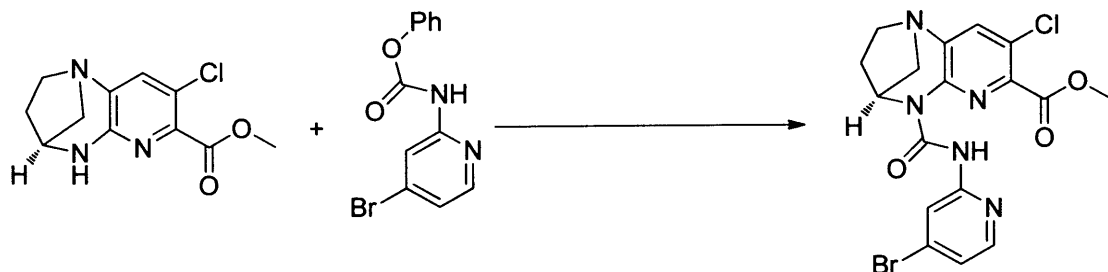
した。水層のpHを0℃で1N HClによって4に調整した。固体を形成し、濾過し、乾燥させると、(4S)-5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(4g、8.81mmol、収率89%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):439.94(M+H)⁺。

【0482】

(4S)-メチル5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化160】

10



(4S)-メチル8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(5.5g、21.68mmol)、フェニル(4-ブロモピリジン-2-イル)カルバメート(9.53g、32.5mmol)およびテトラヒドロフラン(THF)(120mL)の混合物を250mLの密閉管に装入した。DMAP(6.62g、54.2mmol)を混合物に添加し、反応混合物を70℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、2つの非極性スポットの形成を示した。

20

【0483】

反応塊を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュ、DCM中1%MeOH)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物(4S)-メチル5-((4-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(4.6g、7.83mmol、収率36.1%)が淡緑色固体として得られた、LCMS(m/z):453.99(M+H)⁺。

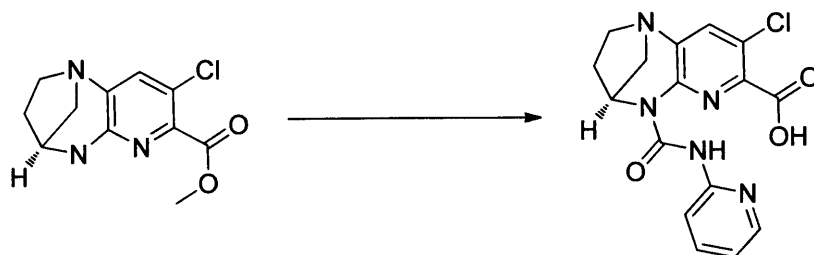
30

【0484】

(4S)-8-クロロ-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化161】

40



窒素下0℃で攪拌した、(4S)-メチル8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(800mg、3.15mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20mL)中溶液に

50

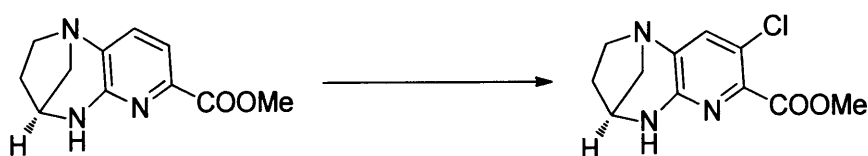
、NaH (378 mg、15.77 mmol) を添加し、30 分間攪拌し、次いで、3-(ピリジン-2-イル)-2H-ピリド [1, 2-a] [1, 3, 5] トリアジン-2, 4(3H)-ジオン (909 mg、3.78 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水 2 × 15 ml でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水層を 1 N HCl 溶液で中和し、DCM 中 5 % メタノール 2 × 25 ml で抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、化合物 (4S)-8-クロロ-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (500 mg、1.390 mmol、収率 44.1 %) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 359.9 (M+H)⁺。

10

【0485】

(4S)-メチル 8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート

【化162】



20

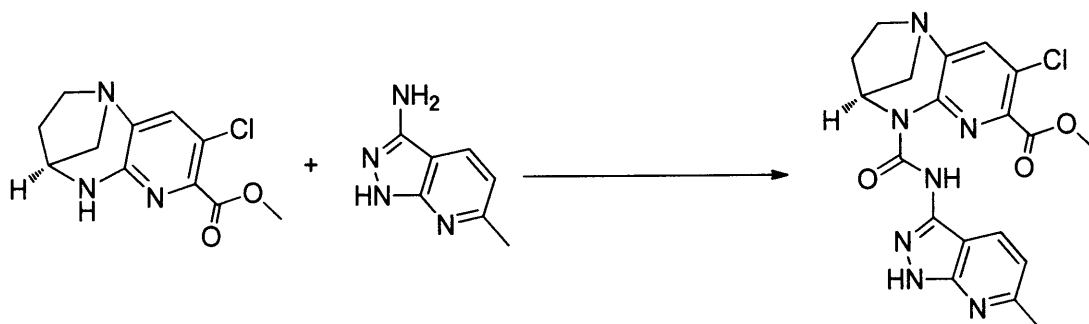
窒素下室温で攪拌した (4S)-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (3 g、13.68 mmol) のクロロホルム (50 mL) 中溶液に、NCS (1.827 g、13.68 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、DCM 2 × 50 ml で抽出し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を 100 ~ 200 シリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中 70 % 酢酸エチルで溶出すると、純粋な化合物 (4S)-メチル 8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (2 g、7.88 mmol、収率 57.6 %) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 253.9 (M+H)⁺。

30

【0486】

(4S)-メチル 8-クロロ-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化163】



40

(4S)-メチル 8-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1 g、3.94 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (0.93

50

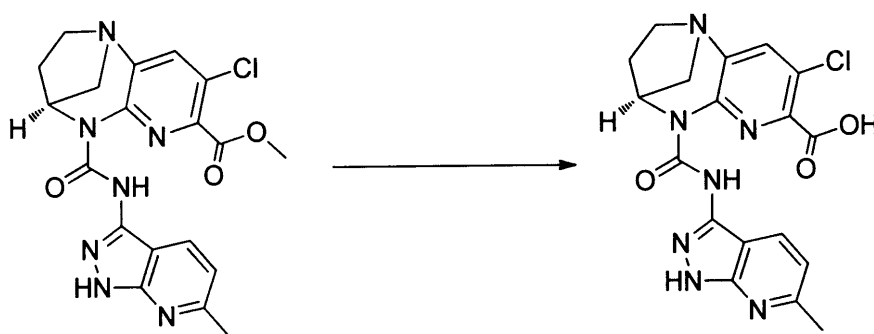
6 g、3.15 mmol) およびトリエチルアミン (3.30 mL、23.65 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。30 分後、6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-アミン (1.168 g、7.88 mmol) を添加し、反応物を窒素条件下 75 °C で 6 時間維持した。反応の進行を TLC で監視した (TLC は 3 つの主要スポットを示し、SM スポットは観察されなかった)。水 (150 mL) を反応混合物に添加した。固体が形成され、粗化合物を濾過した。ジエチルエーテル (2 × 35 mL) で洗浄すると、純粋な (4S)-8-クロロ-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.1 g、2.502 mmol、収率 63.5%) が褐色化合物として得られた、LCMS (m/z): 428.33 (M+H)⁺。

10

【0487】

(4S)-8-クロロ-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化164】



20

(4S)-8-クロロ-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (1 g、2.337 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (15 mL) および水 (10 mL) 中溶液に、LiOH (0.168 g、7.01 mmol) を室温で添加した。得られた懸濁液を室温で 3 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC で監視、出発物質が完全に消費され、新たなスポットが極性で観察された)、反応塊を濃縮し、得られた物質を水に溶解した。水溶液を 2N HCl (水溶液) で pH 5 に調整して淡黄色沈殿を得て、これを濾過し、真空中で乾燥させて淡黄色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (20 mL) を用いて研和し、乾燥させると、(4S)-8-クロロ-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (900 mg、1.957 mmol、収率 84%) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z): 414.00 (M+H)⁺。

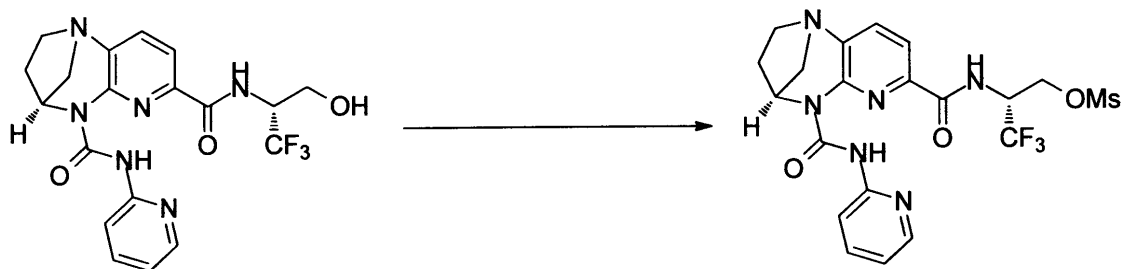
30

40

【0488】

(2R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-((4S)-5-((ピリジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド) プロピルメタンスルホネートの合成

【化 1 6 5】



10

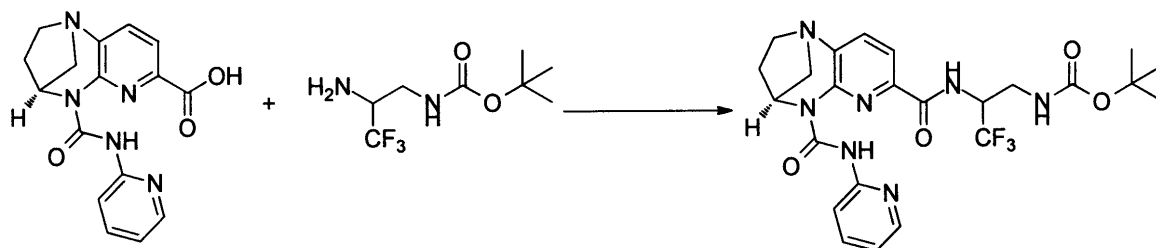
窒素下室温で攪拌した、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(350mg、0.802mmol)およびDIPEA(0.140mL、0.802mmol)のジクロロメタン(DCM)(5mL)中溶液に、ニートメタンスルホニルクロリド(0.062mL、0.802mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水(30mL)に注ぎ入れ、DCM(2×30mL)で抽出し、有機層を分離し、食塩水(25mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-((4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド)プロピルメタンスルホネート(300mg、0.517mmol、収率64.5%)が淡褐色高粘性液体として得られた、LCMS(m/z):515.12[M+H]⁺。

20

【0489】

tert-ブチル(3,3,3-トリフルオロ-2-((4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド)プロピル)カルバメートの合成

【化 1 6 6】



30

窒素下室温で攪拌した(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.1g、3.38mmol)、DIPEA(2.95mL、16.91mmol)およびHATU(2.57g、6.76mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(8mL)中溶液に、tert-ブチル(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバメート(0.772g、3.38mmol)を一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×40mL)で抽出し、有機層を分離し、食塩水(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム(24g、DCM中4%メタノール)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物tert-ブチル(3,3,3-トリフルオロ-2-((4S)-5-(ピリジン-2

40

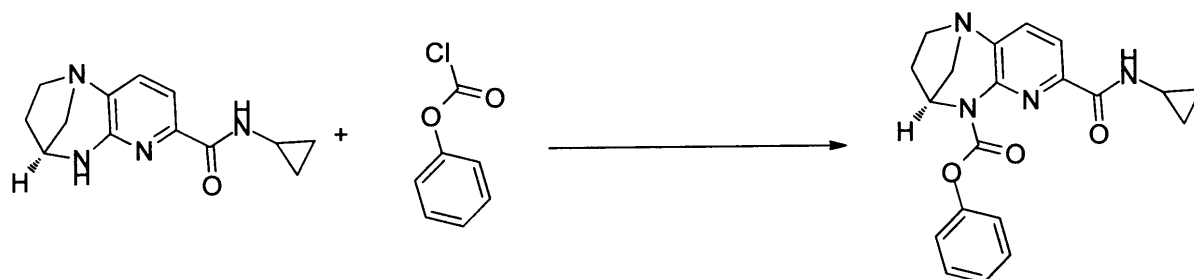
50

－イルカルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－7－カルボキサミド) プロピル) カルバメート (1. 1 g、1. 684 mmol、収率49. 8%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 536. 23 [M+H]⁺。

【0490】

(4S)－フェニル7－(シクロプロピルカルバモイル)－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－5 (2H)－カルボキシレートの合成

【化167】

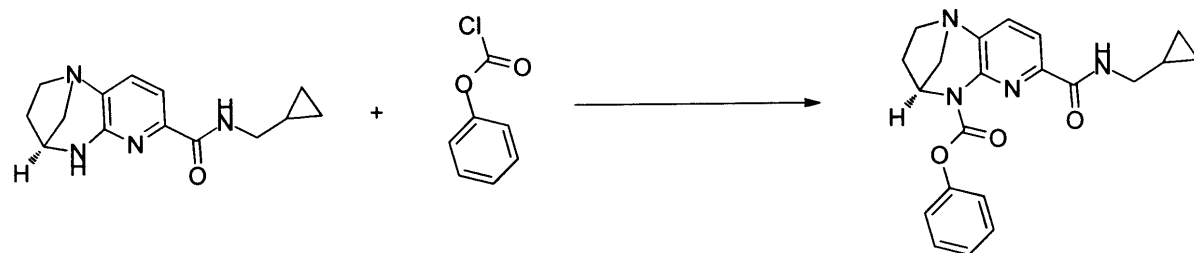


窒素下0℃で攪拌した、(4S)－N－シクロプロピル－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－7－カルボキサミド (3. 5 g、14. 33 mmol) のジクロロメタン (DCM) (30 mL) 中溶液に、ピリジン (5 mL) およびカルボノクロリド酸フェニル (2. 243 g、14. 33 mmol) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を冷水 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (40 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をペンタン (100 mL) で洗浄すると、(4S)－フェニル7－(シクロプロピルカルバモイル)－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－5 (2H)－カルボキシレート (3. 2 g、8. 09 mmol、収率56. 5%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 365. 02 [M+H]⁺。

【0491】

(4S)－フェニル7－((シクロプロピルメチル)カルバモイル)－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－5 (2H)－カルボキシレートの合成

【化168】



(4S)－N－(シクロプロピルメチル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－7－カルボキサミド (5 g、19. 36 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) およびピリジン (6 mL、74. 2 mmol) 中攪拌溶液に、カルボノクロリド酸フェニル (3. 64 g、23. 23 mmol) を0℃で添加した。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応の進行を

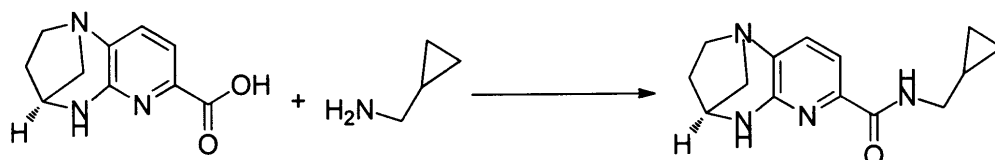
TLCで監視した。TLCは、出発材料の完全な消費および新たな非極性スポットの形成を示した。水(5 mL)を反応混合物に添加した。水層をDCM(2×5 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得て、これを100~2000シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(4S)-フェニル7-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート(3.5 g、8.42 mmol、収率43.5%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z): 379.12 [M+H]⁺。

【0492】

(4S)-N-(シクロプロピルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

10

【化169】



(4S)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1 g、4.87 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中懸濁液に、0℃でDIPEA(4.26 mL、24.36 mmol)、HATU(3.71 g、9.75 mmol)およびシクロプロピルメタンアミン(0.416 g、5.85 mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中10% MeOH)で監視した。R_f: 0.2。TLCは、非極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAc(100 mL)に溶解し、有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗生成物(4S)-N-(シクロプロピルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(600 mg、1.649 mmol、収率33.8%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z): 259.35 [M+H]⁺。

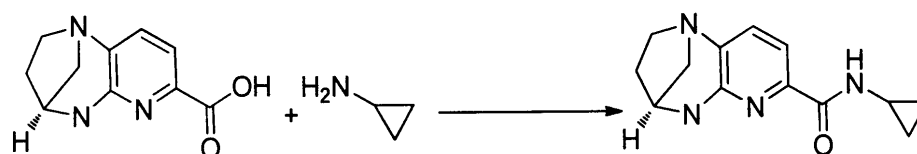
20

30

【0493】

(4S)-N-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

【化170】



40

(4S)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(5.0 g、24.36 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(50 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(13.90 g、36.5 mmol)およびTEA(16.98 mL、122 mmol)を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下0℃で15分間攪拌し、次いで、シクロプロパンアミン(2.78 g、48.7 mmol)を反応混合物に添加し、室温で4時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCはSMが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。

50

反応混合物を氷冷水（100 mL）で希釈し、EtOAc（3×50 mL）で抽出し、有機層を合わせ、水（30 mL）、食塩水溶液（30 mL）で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得て、粗化合物を100～200メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物をDCM中5% MeOHで溶出し、純粋な分画を回収し、減圧下で蒸発させると、（4S）-N-シクロプロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキサミド（2.7 g、10.63 mmol、収率43.6%）が褐色粘性固体として得られた。LCMS（m/z）：245.17（M+H）⁺。

【0494】

（4S）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化171】

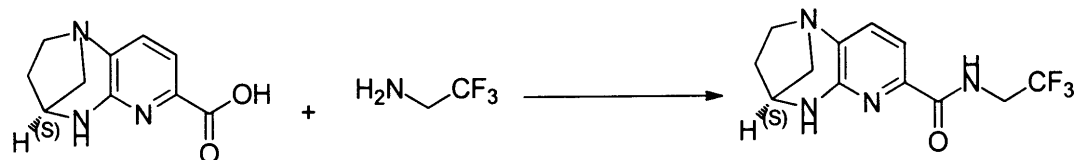


窒素下室温で攪拌した、（4S）-メチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（10 g、45.6 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（100 mL）中溶液に、LiOH（3.28 g、137 mmol）の水（100 mL）中溶液を1分間滴加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水（100 mL）で希釈し、DCM（2×200 mL）で洗浄し、水層を1N HCl（40 mL）で中和して粘性固体を得て、20% MeOH/DCM（2×300）で抽出し、有機層を食塩水（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（4S）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸（8 g、24.56 mmol、収率53.9%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：206.1 [M+H]⁺。

【0495】

（4S）-N-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

【化172】



（4S）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸（6 g、29.2 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（DMF）（60 mL）中攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でHATU（16.68 g、43.9 mmol）およびTEA（12.23 mL、88 mmol）を添加した。得られた反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、2, 2, 2-トリフルオロエタニン（4.34 g、43.9 mmol）を0℃で反応混合物に添加した。得られた反応

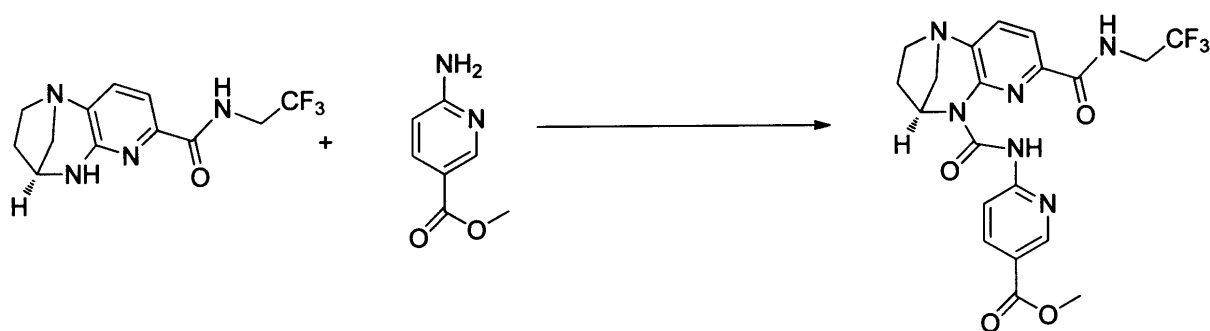
混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCはSMが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を氷冷水(100mL)で希釈し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(30mL)、食塩水溶液(30mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得て、これを100~200メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物をDCM中6%MeOHで溶出し、純粋な分画を回収し、減圧下で蒸発させると、(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(4.5g、14.06mmol、収率48.1%)が褐色粘性化合物として得られた、LCMS(m/z):287.04[M+H]⁺。

10

【0496】

メチル6-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)ニコチネートの合成

【化173】



20

(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(4.5g、15.72mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(60mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(4.66g、15.72mmol)およびTEA(6.57mL、47.2mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に、室温でメチル6-アミノニコチネート(4.78g、31.4mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(40mL)中溶液を添加した。得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、SMと共に非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得て、次いで、これを100~200メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物をDCM中3%MeOHで溶出し、純粋な分画を回収し、減圧下で蒸発させると、メチル6-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)ニコチネート(3.5g、4.92mmol、収率31.3%)が褐色固体として得られた、LCMS(m/z):465.15[M+H]⁺。

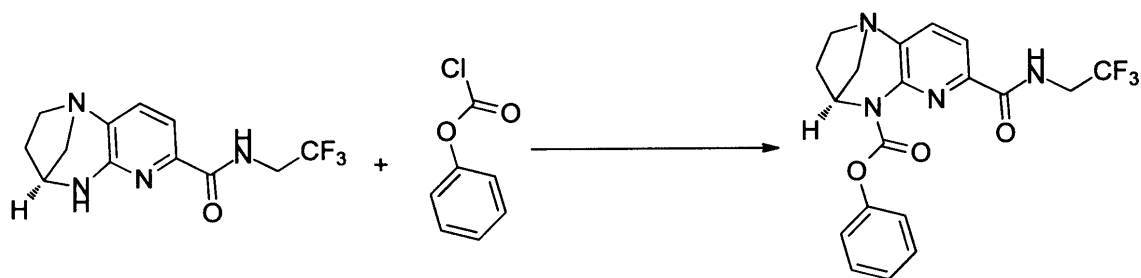
30

40

【0497】

(4S)-フェニル7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレートの合成

【化 1 7 4】

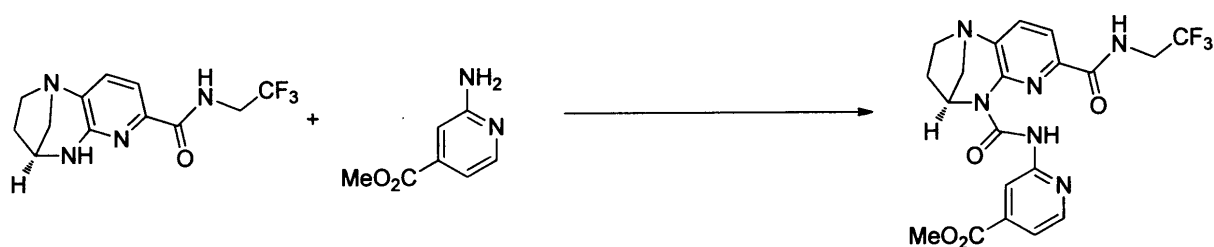


(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (600 mg、2.096 mmol) のジクロロメタン (DCM) (20 mL) およびピリジン (0.170 mL、2.096 mmol) 中攪拌溶液に、カルボノクロリド酸フェニル (394 mg、2.52 mmol) を 0℃ で添加した。得られた反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、出発材料の完全な消費および新たな非極性スポットの形成を示した。水 (25 mL) を反応混合物に添加した。水層を DCM (2×25 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗生成物をペンタン (2×25 mL) で洗浄し、固体を濾過し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物 (4S)-フェニル 7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート (600 mg、1.462 mmol、収率 69.7%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 407.14 [M+H]⁺。

【0498】

メチル 2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネートの合成

【化 1 7 5】



(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (1.5 g、5.24 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (1.555 g、5.24 mmol)、引き続いて TEA (2.191 mL、15.72 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌し、メチル 2-アミノイソニコチネート (0.797 g、5.24 mmol) を添加した。反応混合物を 75℃ で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視すると、TLC は非極性スポットの形成および SM が消費されたことを示した。水 (20 mL) を反応混合物に添加し、水層を EtOAc (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー (100~200 メッシュ、DCM 中 2% MeOH) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の純粋な生成物メチル 2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジア

ゼピン-5-カルボキサミド) イソニコチネート (1.5 g、1.763 mmol、収率 33.6%) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z): 465.13 ($M+H$)⁺。

【0499】

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

【化176】



10

(4S)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (5 g、24.36 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中攪拌溶液に、HATU (18.53 g、48.7 mmol)、引き続いてTEA (3.40 mL、24.36 mmol) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、窒素下で(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン (2.76 g、24.36 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、出発材料の完全な消費および新たな非極性スポットの形成を示した。反応混合物を氷冷水 (500 mL) に注ぎ入れ、水層をEtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を、100~200シリカゲル (溶離液石油エーテル中90% EtOAc) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の純粋な生成物 (4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (6 g、16.65 mmol、収率 68.3%) が褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 300.99 [$M+H$]⁺。

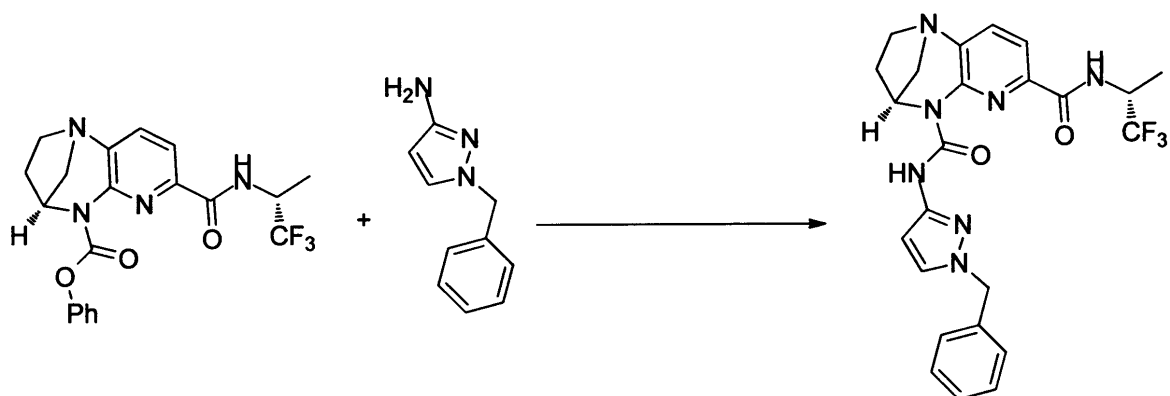
20

30

【0500】

(4S)-N5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化177】



40

1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-アミン (371 mg、2.141 mmol) の

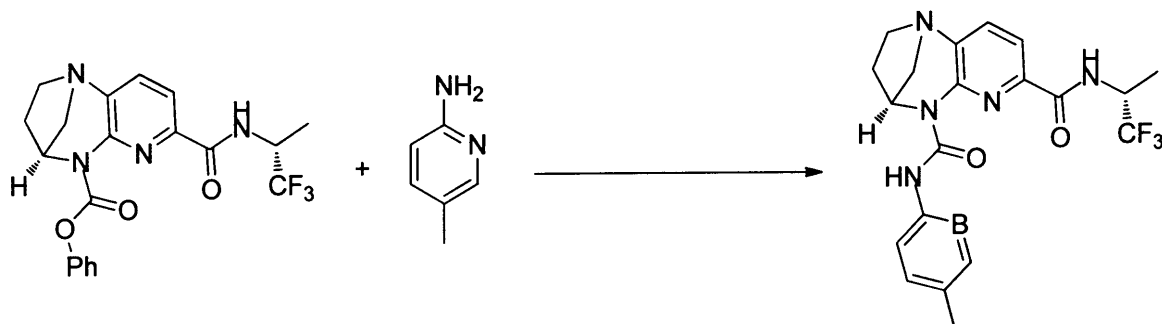
50

テトラヒドロフラン (THF) (25 mL) 中攪拌溶液に、1 M LiHMDS (2.85 mL、2.85 mmol) の溶液を -78°C で滴加した。反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後、(4S)-フェニル7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート (600 mg、1.427 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) 中溶液を窒素下 -78°C で添加した。得られた反応混合物を -78°C で1時間および室温で6時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、新たな極性スポットの形成および出発材料の消費を示した。反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。水層をEtOAc (2×25 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム (24 g、DCM中2.0% MeOH) を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の純粋な生成物 (4S)-N5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (400 mg、0.743 mmol、収率52.1%) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z) : 500.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0501】

(4S)-N5-(5-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

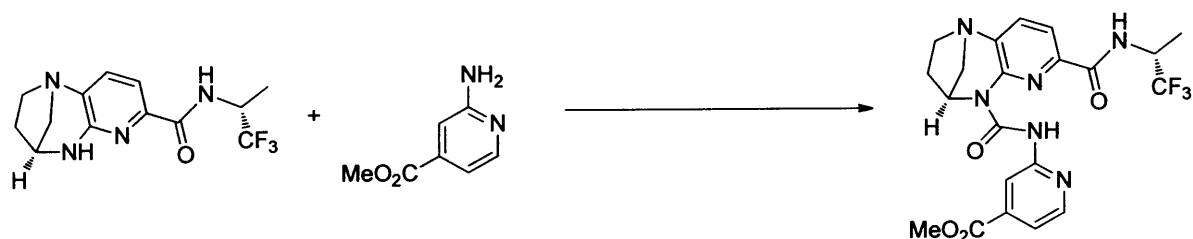
【化178】



5-メチルピリジン-2-アミン (309 mg、2.85 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (80 mL) 中攪拌溶液に、 -78°C でLiHMDS (2.85 mL、2.85 mmol) を滴加した。反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後、(4S)-フェニル7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート (600 mg、1.427 mmol) を窒素下 -78°C で添加した。得られた反応混合物を -78°C で1時間および室温で6時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、新たな極性スポットの形成および出発材料の消費を示した。反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチした。水層をEtOAc (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLCに供すると、分取HPLC後に、(4S)-N5-(5-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (228 mg、0.523 mmol、収率36.6%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 435.14 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0502】

メチル 2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネートの合成
【化179】



10

TEA (6.96 mL、50.0 mmol)、引き続いてトリホスゲン (2.96 g、9.99 mmol) を、(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (3 g、9.99 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中溶液に室温で添加し、1時間攪拌し、次いで、メチル 2-アミノイソニコチネート (1.520 g、9.99 mmol) を添加し、90℃で15時間加熱した。反応混合物を28℃に冷却し、水 (50 mL) と EtOAc (50 mL × 2) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中80%酢酸エチルで溶出) によって精製すると、メチル 2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネート (2.5 g、5.23 mmol、収率52.3%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 479.26 (M+H)⁺。

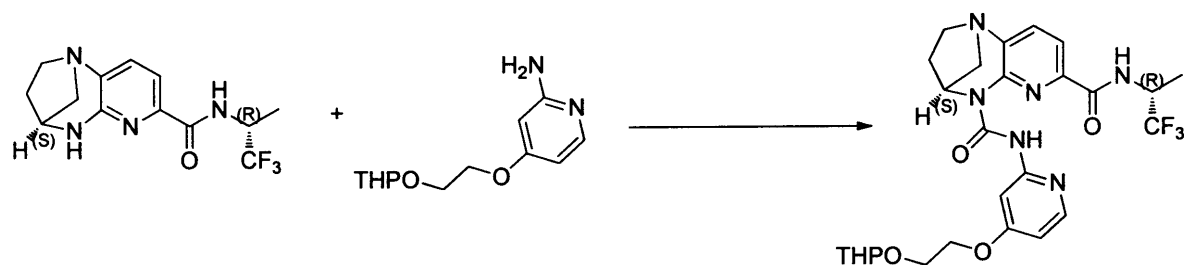
20

【0503】

(4S)-N5-(4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

30

【化180】



40

TEA (0.696 mL、5.00 mmol)、引き続いてトリホスゲン (296 mg、0.999 mmol) を、(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (300 mg、0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中溶液に室温で添加し、1時間攪拌し、次いで、4-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-アミン (286 mg、1.199 mmol) を添加し、80℃で15時間加熱した。反応混合物を28℃に冷却し、水 (25 mL) と EtOAc (30 mL × 2) に分配した

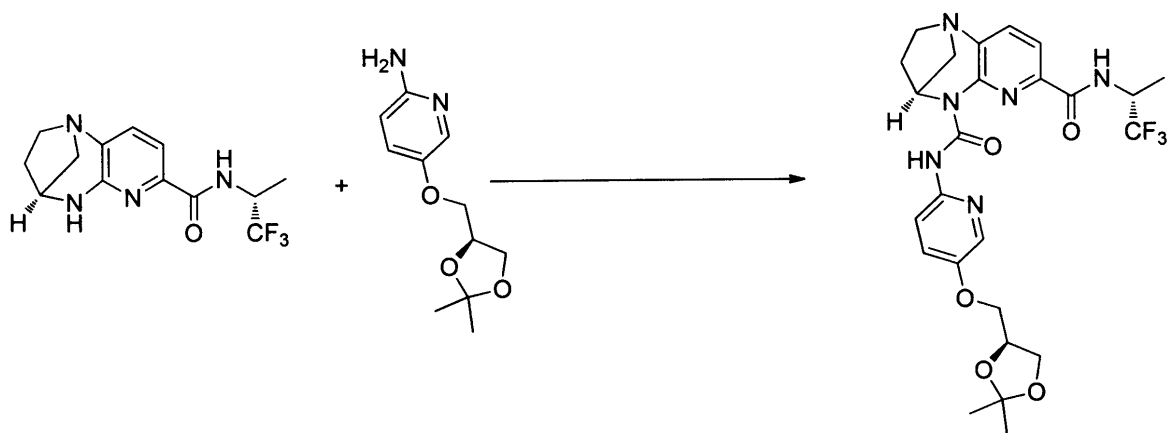
50

。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、カラムクロマトグラフィー（100～200シリカゲルを使用、カラムをn-ヘキサン中80%酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（4S）-N5-（4-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）ピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（200mg、0.340mmol、収率34.0%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：565.27 [M+H]⁺。

【0504】

（4S）-N5-（5-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化181】



DIEP（775mg、5.99mmol）、引き続いてトリホスゲン（593mg、1.998mmol）を、（4S）-N-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキサミド（600mg、1.998mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（20mL）中溶液に25℃で添加し、1時間攪拌し、（S）-5-（（2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-アミン（896mg、4.00mmol）を添加し、70℃で18時間加熱した（TLC溶離液：100%酢酸エチル R_f ：0.3；UV活性）。反応混合物を28℃に冷却し、水（20mL）とEtOAc（50mL）に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させた。粗化合物を1%ギ酸水溶液中60%ACBで溶出するC-18カラムで精製すると、（4S）-N5-（5-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（330mg、0.593mmol、収率29.7%）が褐色がかった粘性物質として得られた、LCMS（m/z）：550.8 (M+H)⁺。

【0505】

（4S）-N5-（6-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピリダジン-3-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

10

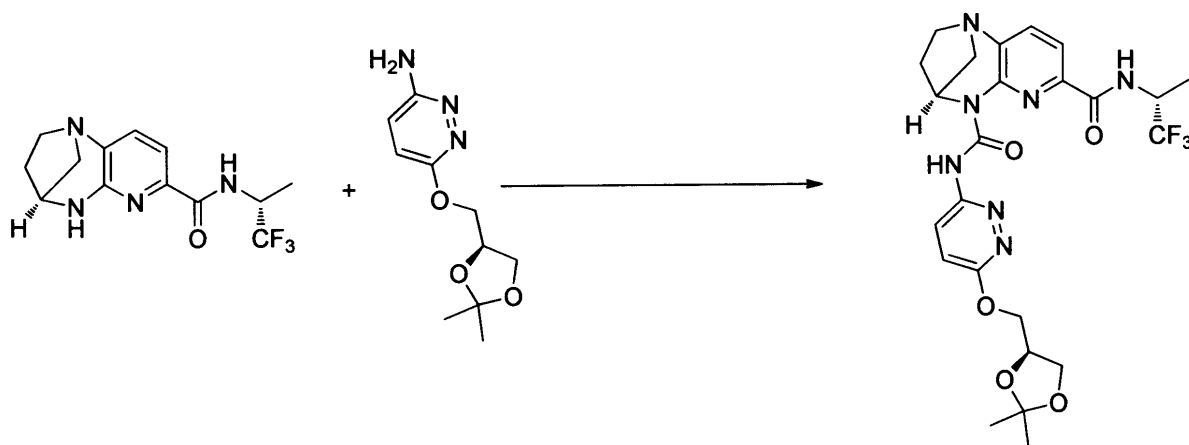
20

30

40

50

【化 1 8 2】



10

20

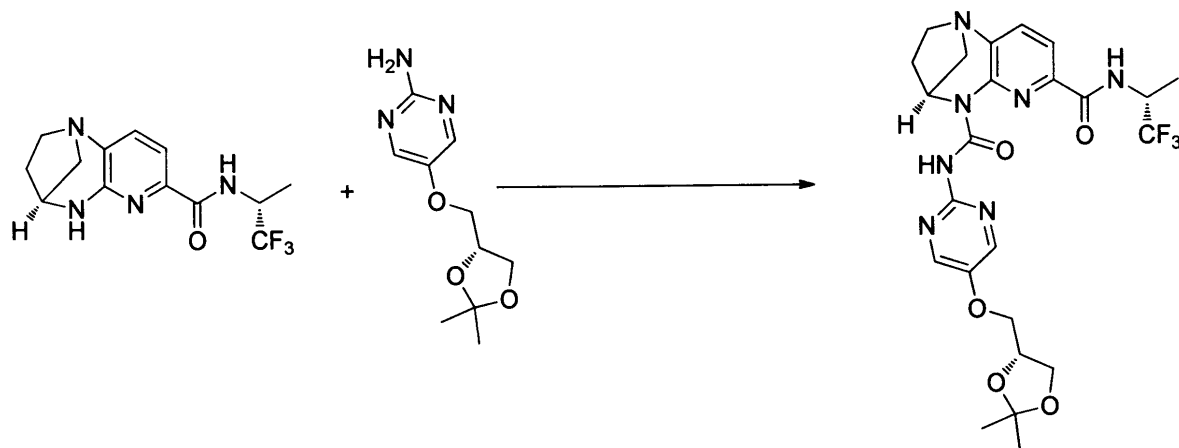
30

(4S)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (1.0 g、3.33 mmol) および TEA (2.79 mL、19.98 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (0.988 g、3.33 mmol) を添加した。この反応混合物を 30 分間攪拌し、ピリジン-3-アミン (387 mg、4.11 mmol) を添加し、反応混合物を 70 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水 (100 mL) と EtOAc (2 × 150 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物を、コンビフラッシュクロマトグラフィー (溶離液として 75% アセトニトリル中 0.1% ギ酸) によって精製すると、(4S)-N5-(6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (0.15 g、0.252 mmol、収率 7.56%) が白色固体として得られた、LCMS (m/z) 552.1 (M+H)⁺。

【0506】

(4S)-N5-(5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 8 3】



40

50

窒素下 0℃で攪拌した (4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (400 mg、1.332 mmol)、トリホスゲン (395 mg、1.332 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中溶液に、トリホスゲン (395 mg、1.332 mmol) および TEA (1.114 mL、7.99 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を 30℃で 30 分間攪拌し、(R)-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン (450 mg、1.998 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を 80℃で 16 時間攪拌した。反応を LCMS および TLC で監視した。反応混合物を冷水 (2×20 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を前のバッチと合わせ、石油エーテル中 80% 酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル) によって精製すると、純粋な化合物 (4S)-N5-(5-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド (250 mg、0.396 mmol、収率 29.8%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) 552.18 (M+H)⁺。

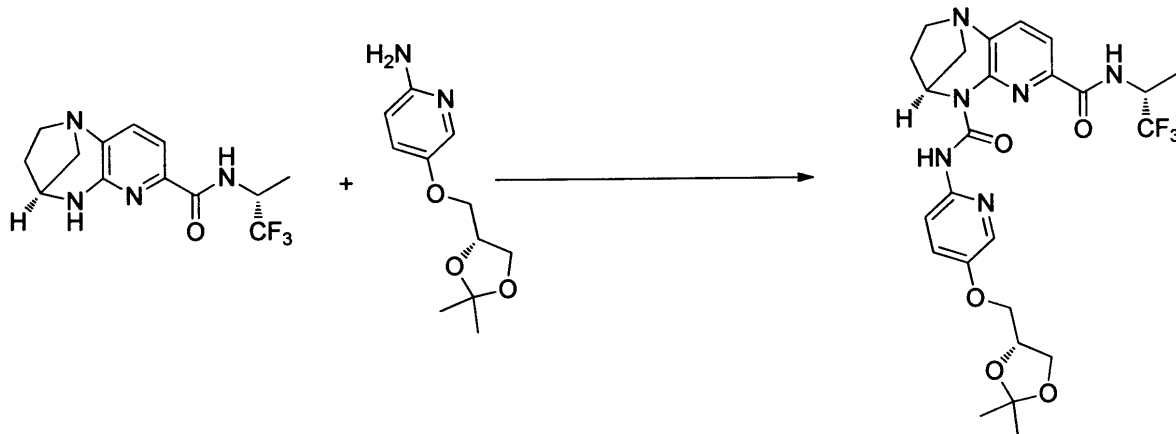
10

【0507】

(4S)-N5-(5-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

20

【化184】



30

TEA (0.464 mL、3.33 mmol)、引き続いてトリホスゲン (494 mg、1.665 mmol) を、(4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (500 mg、1.665 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (10 mL) 中溶液に 0℃で添加し、次いで、室温で 2 時間攪拌し、(R)-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン (560 mg、2.498 mmol) を添加し、次いで、密閉管中で 4 時間 80℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水 (40 mL) と酢酸エチル (50 mL) に分配し、水 (40 mL×2) および食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物が得られ、次いで、これをカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルを使用、カラムを n-ヘキサン中 80% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、(4S)-N5-(5-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリ

40

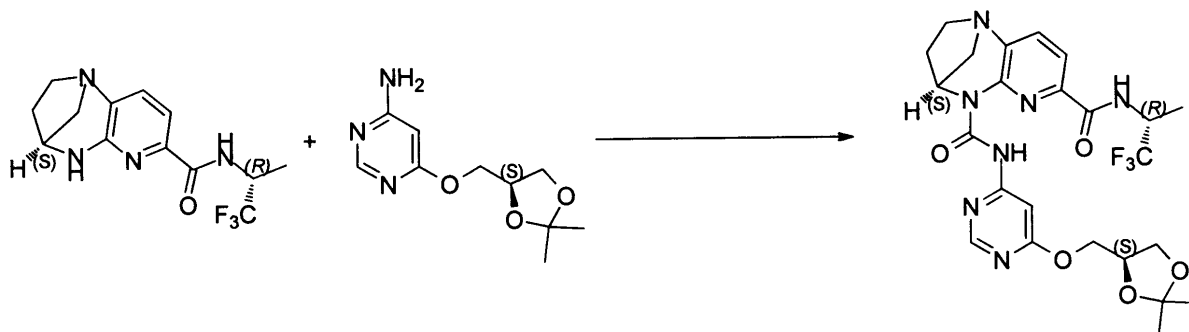
50

ジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.726mmol、収率43.6%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z): 551.16 [M+H]⁺。

【0508】

(4S)-N5-(6-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化185】



10

20

トリホスゲン(0.494g、1.665mmol)を、(4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(0.5g、1.665mmol)およびTEA(1.160mL、8.33mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)中攪拌溶液に添加し、窒素下室温で1時間攪拌した。この反応混合物に、(S)-6-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミン(0.938g、4.16mmol)を添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌し、反応の進行をTLCおよびLCMSで監視した。反応混合物を室温に冷却し、氷水(250mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2×200mL)で抽出した。合わせた有機層を水(250mL)、食塩水溶液(200mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物を230~400シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中50%酢酸エチルで溶出し、分画を濃縮すると、(4S)-N5-(6-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(0.14g、0.246mmol、収率14.79%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z): 552.10 (M+H)⁺。

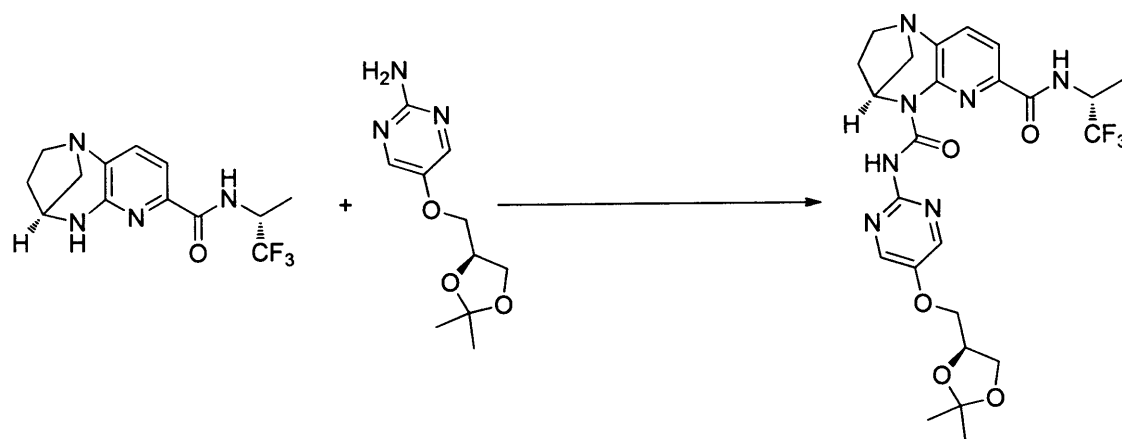
30

【0509】

(4S)-N5-(5-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 1 8 6】



10

20

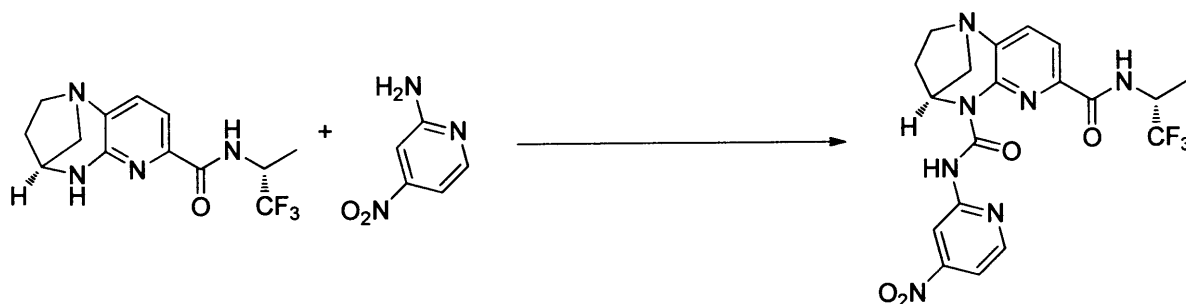
30

トリホスゲン (494 mg、1.665 mmol) を、(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (500 mg、1.665 mmol) および TEA (1.393 mL、9.99 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中攪拌溶液に窒素下 28℃ で添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミン (750 mg、3.33 mmol) を添加した。反応混合物を 65℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を 28℃ に冷却し、反応混合物を水 (2 mL) と EtOAc (2 × 25 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物を C-18 逆相カラム、移動相 A: 水中 0.1% ギ酸; B: ACN を使用する GRACE によって精製し、生成物を水中 0.1% ギ酸中 25% ACN で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出し、DCM 層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N5-((5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (300 mg、0.250 mmol、収率 15.04%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z): 552.30 (M+H)⁺。

【0510】

(4S)-N5-((4-ニトロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 8 7】



40

50

(4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(2 g、6.66 mmol)を、窒素下0℃で攪拌したテトラヒドロフラン(THF)(50 mL)に溶解し、トリホスゲン(1.186 g、4.00 mmol)、DIPEA(5.82 mL、33.3 mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。これに、4-ニトロピリジン-2-アミン(1.390 g、9.99 mmol)を添加し、密閉管中80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温にし、水500 mLでクエンチし、酢酸エチル2×800 mLで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ)によって精製すると、(4S)-N5-(4-ニトロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(1.1 g、2.234 mmol、収率33.5%)が褐色固体として得られた、LCMS(m/z)：466.00 [M+H]⁺。

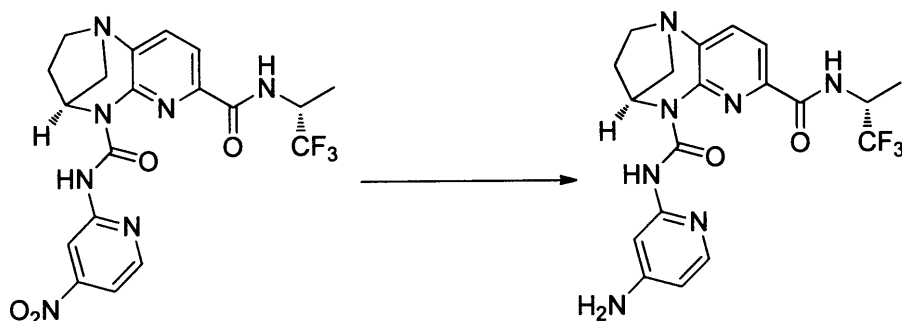
10

【0511】

(4S)-N5-(4-アミノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化188】

20



30

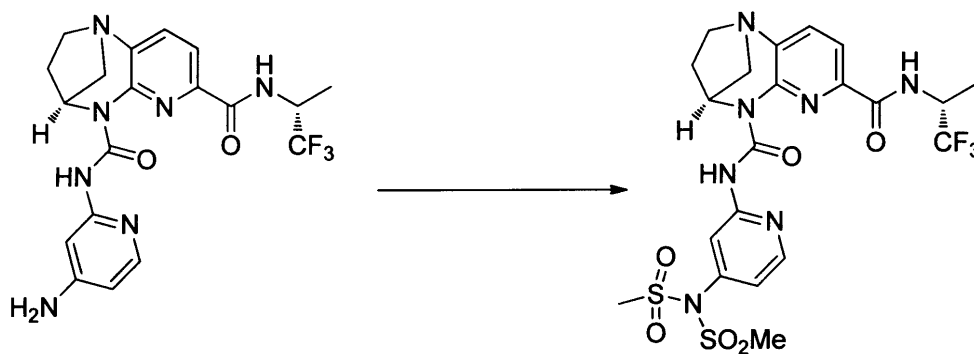
(4S)-N5-(4-ニトロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(1 g、2.149 mmol)をエタノール(25 mL)に溶解し、水素(膀胱バルーン圧)下室温で攪拌し、Pd-C(2.74 g、2.58 mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物をceliteパッドを通して濾過した。濾液を真空中で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ)によって精製すると、(4S)-N5-(4-アミノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(850.2 mg、1.543 mmol、収率71.8%)が得られた、LCMS(m/z)：436.20 [M+H]⁺。

40

【0512】

(4S)-N5-(4-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 8 9】



10

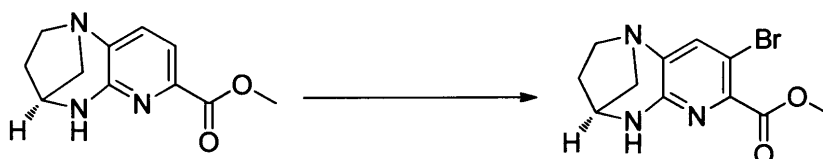
(4S)-N5-(4-アミノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (250 mg、0.574 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (15 mL) 中溶液に、Et₃N (0.400 mL、2.87 mmol) および塩化メシル (0.224 mL、2.87 mmol) を窒素下 0 °C で添加した。反応混合物を 26 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (10 mL) とジクロロメタン (2 × 50 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た、LCMS (m/z) : 592.2 [M+H]⁺。

20

【 0 5 1 3 】

(4S)-メチル8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド
[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート の合成

【化 1 9 0】



30

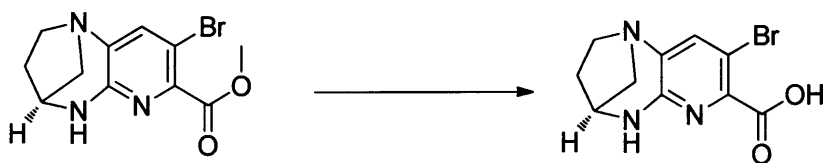
(4S)-メチル2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (5 g、22.81 mmol) をクロロホルム (50 mL) に溶解し、窒素下 0 °C で攪拌し、NBS (6.09 g、34.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を水 300 mL でクエンチし、DCM 2 × 600 mL で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) によって精製すると、(4S)-メチル8-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (3.9 g、12.69 mmol、収率 55.6%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 298.01 [M+H]⁺。

40

【 0 5 1 4 】

(4S)-8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 1 9 1】

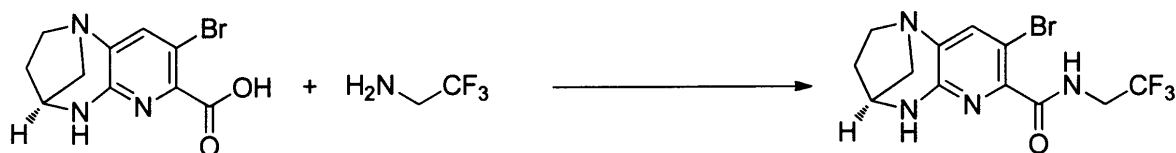


(4S)-8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (3 g、10.06 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (20 mL)、水 (20 mL) に溶解し、0℃で攪拌し、LiOH (0.723 g、30.2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を1N HClで中和し、再び減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸留すると、(4S)-8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (2.5 g、7.74 mmol、収率77%) が得られた、LCMS (m/z) : 284.0 [M+H]⁺。

【0515】

(4S)-8-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

【化 1 9 2】

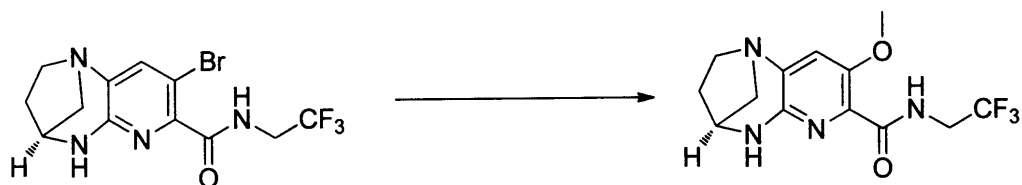


HATU (3.68 g、9.68 mmol)、引き続いてDIPEA (4.87 mL、26.4 mmol) を、(4S)-8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (2.5 g、8.80 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (100 mL) 中溶液に25℃で添加し、1時間攪拌し、2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (1.789 g、13.20 mmol) を添加し、室温で18時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) と EtOAc (2×300 mL) に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が得られた (TLC溶離液: 100% 酢酸エチル; R_f: 0.3; UV活性)。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (100~200メッシュ) シリカゲルによって精製し、ヘキサン中80%酢酸エチルで溶出すると、(4S)-8-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (2.050 g、5.34 mmol、収率60.7%) が淡黄色粘着物として得られた、LCMS (m/z) : 366.95 (M+H)⁺。

【0516】

(4S)-8-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成

【化 1 9 3】

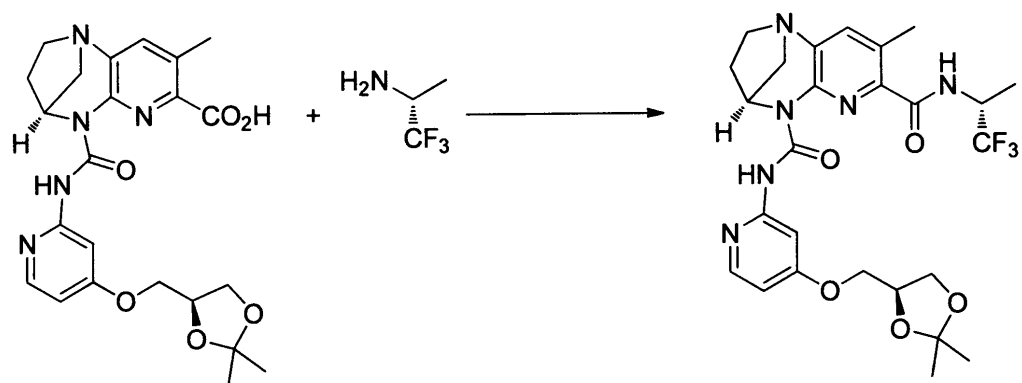


ナトリウムメトキシド (11.84 g、110 mmol) のメタノール (50%) 中溶液を、(4S)-8-ブロモ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (2 g、5.48 mmol) に添加し、反応混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温にし、水 (120 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 250 mL) で抽出し、食塩水 (100 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ) によって精製すると、(4S)-8-メトキシ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (753 mg、2.024 mmol、収率 36.9%) が得られた、LCMS (m/z): 317.34 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0517】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-8-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 1 9 4】



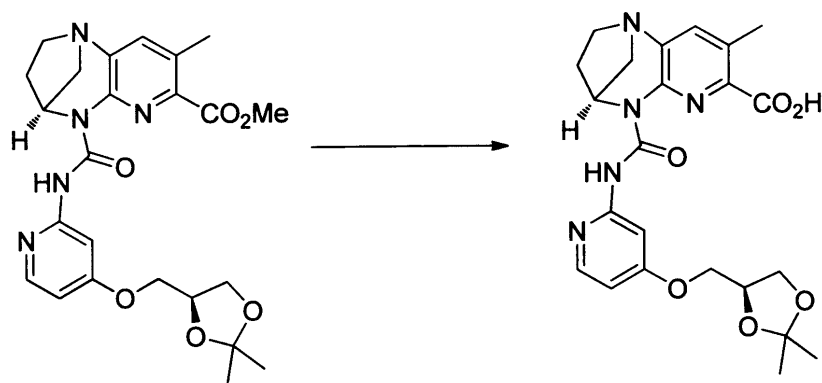
(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (270 mg、0.575 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (7 mL) 中攪拌溶液に、0 °C で DIPEA (0.502 mL、2.88 mmol)、HATU (328 mg、0.863 mmol) および (R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン (98 mg、0.863 mmol) を添加した。反応混合物を 27 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を冷水 (60 mL) で希釈し、15 分間攪拌した。沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて粗化合物を得た。これを C-18 逆相カラム、移動相 A: 水中 0.1% ギ酸; B: ACN を使用する Grace によって精製し、生成物を水中 60~65% ACN/0.1% ギ酸で溶出した。溶媒

を蒸発させ、飽和 NaHCO_3 で塩基性化した。沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させると、所望の生成物（4S）-N5-（4-（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）-8-メチル-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (250 mg、0.438 mmol、収率76%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 565.37 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0518】

（4S）-5-（（4-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）カルバモイル）-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化195】

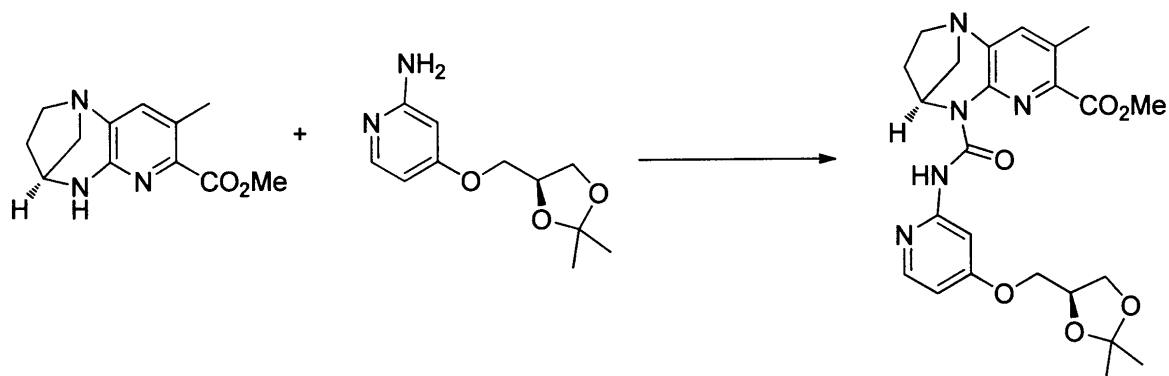


（4S）-メチル5-（（4-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）カルバモイル）-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (300 mg、0.620 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に、水 (5 mL) 中 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (29.7 mg、1.241 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 27°C で2時間攪拌した。反応混合物溶媒 (THF) を減圧下で蒸発させ、 0°C でクエン酸溶液で酸性化した。水層をジクロロメタン ($2 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をヘキサン中50%酢酸エチルを用いて研和し、乾燥させると、（4S）-5-（（4-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）カルバモイル）-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (270 mg、0.514 mmol、収率83%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 470.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0519】

（4S）-メチル5-（（4-（（（S）-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-イル）カルバモイル）-8-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 9 6】



10

トリホスゲン (572 mg、1.929 mmol) を、(4S)-メチル8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (450 mg、1.929 mmol) および TEA (1.613 mL、11.57 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (30 mL) 中攪拌溶液に 28℃ で添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン (1082 mg、4.82 mmol) を添加した。反応混合物を 65℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水 (30 mL) と EtOAc (2×40 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。TLC 溶離液：80% EtOAc/ヘキサン、R_f：0.3、UV 活性。粗化合物を C-18 逆相カラム、移動相 A：水中 0.1% ギ酸；B：MeOH を使用する Grace によって精製し、生成物を水中 45~50% MeOH/0.1% ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な (4S)-メチル5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (300 mg、0.603 mmol、収率 31.3%) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z)：484.30 [M+H]⁺。

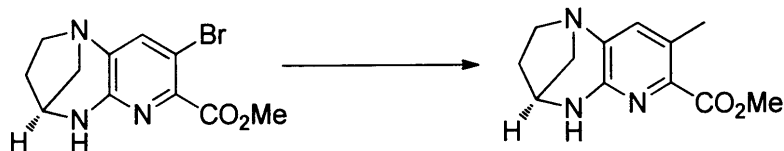
20

30

【0520】

(4S)-メチル8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 1 9 7】



40

(4S)-メチル8-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (1 g、3.35 mmol) の 1,4-ジオキサン (15 mL) 中懸濁液、2,4,6-トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン (1.917 mL、6.71 mmol) および K₂CO₃ (1.391 g、10.06 mmol)、室温で 15 分間攪拌し、アルゴンで脱気し、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (0.151 g、0.184 mmol)

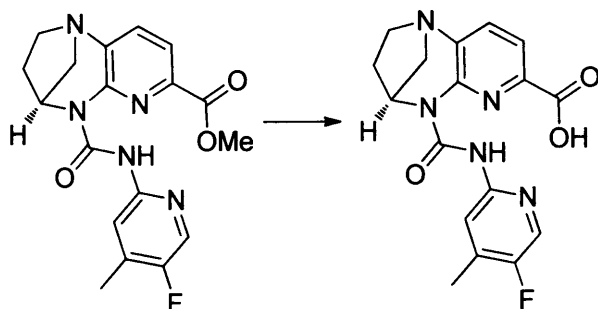
50

）を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物を120℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、celiteを通して濾過し、EtOAc（30ml）で洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中35～40% EtOAc（勾配系）で溶出すると、所望の生成物（4S）-メチル8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（450mg、1.754mmol、収率52.3%）が淡黄色固体として得られた、LCMS（m/z）：234.01 [M+H]⁺。

【0521】

（4S）-5-（（5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化198】

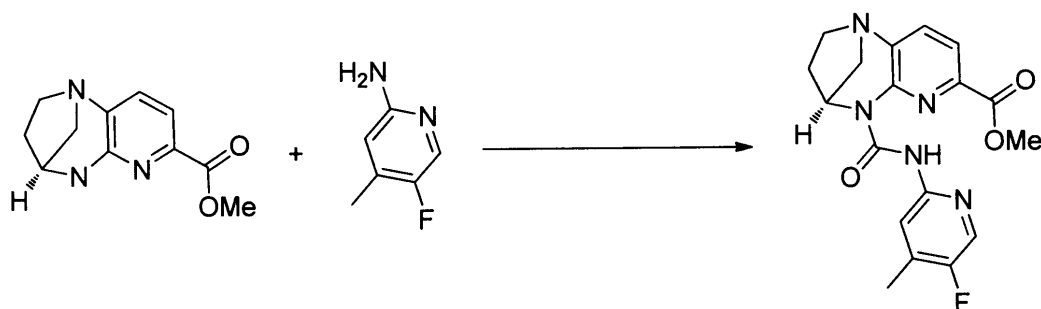


（4S）-メチル5-（（5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート（850mg、2.289mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（15mL）および水（7.5mL）中攪拌溶液に、LiOH（110mg、4.58mmol）を添加した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。THFを完全に蒸発させ、反応混合物を2M HClで酸性化した。得られた固体を濾過し、石油エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（4S）-5-（（5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸（700mg、1.932mmol、収率84%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：358.20 (M+H)⁺。

【0522】

（4S）-メチル5-（（5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化199】



10

20

30

40

50

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2g、5.47mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(1.299g、4.38mmol)、引き続いてTEA(2.289mL、16.42mmol)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで、5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-アミン(0.690g、5.47mmol)を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されて非極性スポットを形成したことを示した。水(50mL)を反応混合物に添加し、水層をEtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を、100~200シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー(溶離液石油エーテル中60%EtOAc)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を蒸発させると、所望の純粋な生成物(4S)-メチル5-((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、2.342mmol、収率42.8%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z):372.23(M+H)⁺。

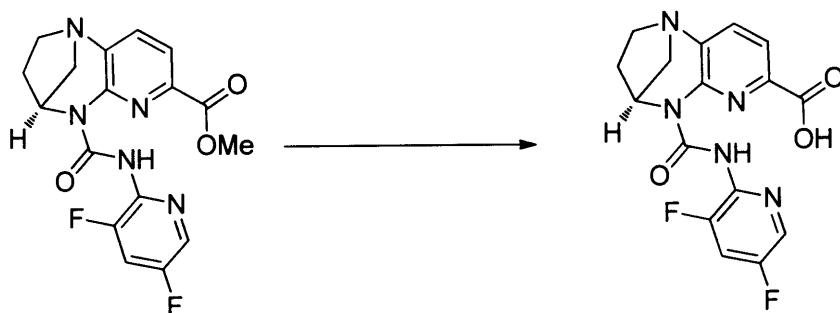
10

【0523】

(4S)-5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

20

【化200】



30

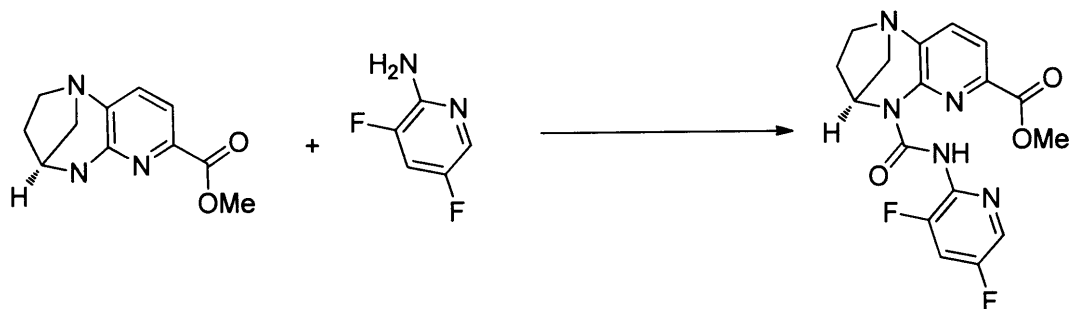
(4S)-メチル5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(850mg、2.265mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(15mL)および水(7.5mL)中攪拌溶液に、LiOH(54.2mg、2.265mmol)を添加した。反応の進行をTLCで監視すると、TLCは極性スポットの形成およびSMが消費されたことを示した。THFを完全に蒸発させ、反応混合物を2M HClで酸性化した。得られた固体を濾過し、石油エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物(4S)-5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(700mg、1.918mmol、収率85%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):362.16(M+H)⁺。

40

【0524】

(4S)-メチル5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 2 0 1】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2g、5.47mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(30mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(1.624g、5.47mmol)、引き続いてTEA(0.763mL、5.47mmol)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌し、次いで、3,5-ジフルオロピリジン-2-アミン(0.712g、5.47mmol)を添加した。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されて非極性スポットを形成したことを示した。水(50mL)を反応混合物に添加し、水層をEtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を、100~200シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー(溶離液石油エーテル中60%EtOAc)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を蒸発させると、所望の純粋な生成物(4S)-メチル5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(900mg、2.278mmol、収率41.6%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z):376.23(M+H)⁺。

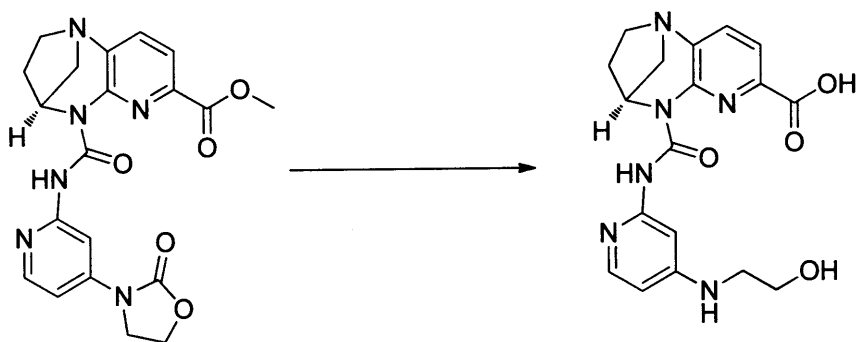
20

【0525】

(4S)-5-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

30

【化 2 0 2】



40

(4S)-メチル5-((4-((2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.2g、2.83mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)および水(15mL)中攪拌溶液に28℃で。次いで、反応混合物を0℃に冷却し、0℃でLiOH(0.339g、14.14mmol)を添加し、反応混合物を28℃で4時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびL

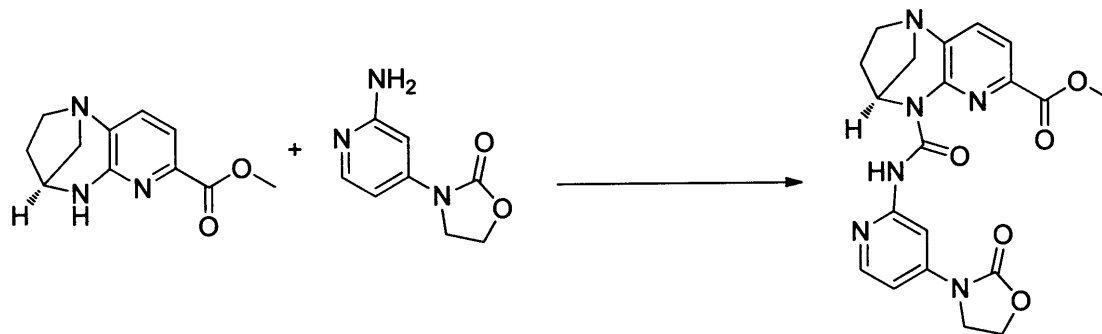
50

CMSで監視した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、得られた粗生成物を取り、1N HCl溶液でpH 2～4に調整した。次いで、酢酸エチル（3×100mL）で抽出し、食塩水溶液（50mL）で洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗化合物を得た、LCMS（m/z）：385. 2（M+H）⁺。

【0526】

（4S）－メチル5－（（4－（2－オキソオキサゾリジン－3－イル）ピリジン－2－イル）カルバモイル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－7－カルボキシレートの合成

【化203】

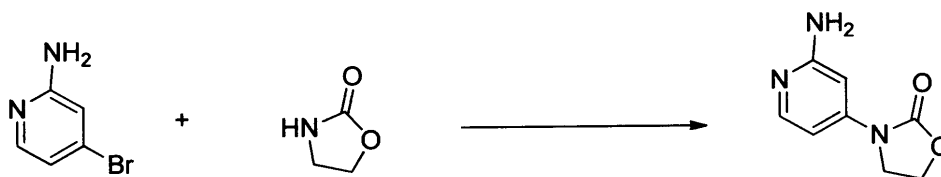


（4S）－メチル2，3，4，5－テトラヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－7－カルボキシレート（1. 25g、5. 70mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（50mL）中攪拌溶液に、28℃で。次いで、トリホスゲン（1. 015g、3. 42mmol）およびトリエチルアミン（4. 77mL、34. 2mmol）を10℃で添加する。反応混合物を28℃で4時間攪拌した。次いで、3－（2－アミノピリジン－4－イル）オキサゾリジン－2－オン（1. 532g、8. 55mmol）を反応混合物に28℃で添加し、80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（100mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100mL）で抽出し、食塩水溶液（50mL）で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲル（100：200メッシュ）を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な（4S）－メチル5－（（4－（2－オキソオキサゾリジン－3－イル）ピリジン－2－イル）カルバモイル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－7－カルボキシレート（1. 5g、3. 36mmol、収率58. 9%）が得られた、LCMS（m/z）：425. 13（M+H）⁺。

【0527】

3－（2－アミノピリジン－4－イル）オキサゾリジン－2－オンの合成

【化204】



4－ブロモピリジン－2－アミン（2. 0g、11. 56mmol）の1，4－ジオキサン（20mL）中攪拌溶液に、オキサゾリジン－2－オン（1. 510g、17. 34mmol）、炭酸カリウム（3. 20g、23. 12mmol）、ヨウ化銅（I）（0. 220g、1. 156mmol）、N，N'－ジメチルエチレンジアミン（0. 204g

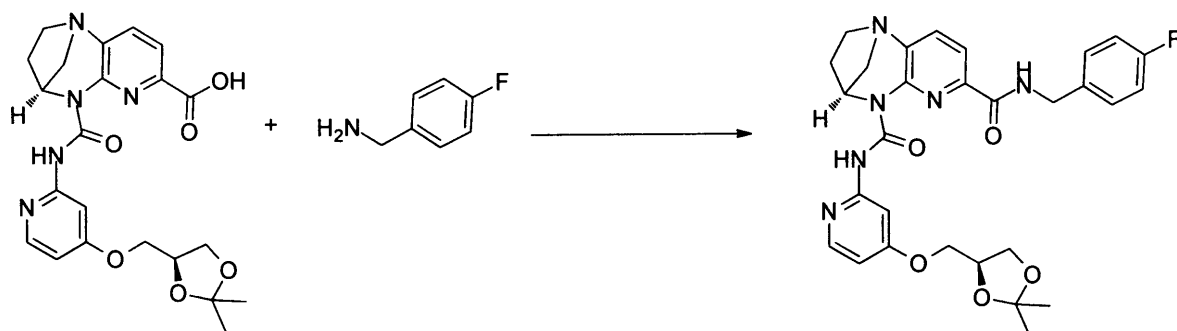
、2.312 mmol) を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中 110℃ で 1 時間攪拌し、反応の進行を TLC で監視した。反応混合物溶媒を蒸発させ、水 (30 mL) で希釈し、20 分間攪拌した、固体を濾過し、真空下で乾燥させると、3-(2-アミノピリジン-4-イル) オキサゾリジン-2-オン (1.5 g、8.13 mmol、収率 70.4%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 180.0 $[M+H]^+$ 。

【0528】

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

10

【化205】



20

HATU (626 mg、1.647 mmol)、引き続いて DIPEA (0.192 mL、1.098 mmol) を、(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (500 mg、1.098 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (20 mL) 中溶液に 25℃ で添加し、1 時間攪拌し、(4-フルオロフェニル)メタンアミン (0.206 mL、1.647 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) と EtOAc (2×300 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ) によって精製し、2% MeOH-DCM で溶出すると、(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (301.5 mg、0.530 mmol、収率 48.3%) が得られた、LCMS (m/z): 563.28 $[M+H]^+$ 。

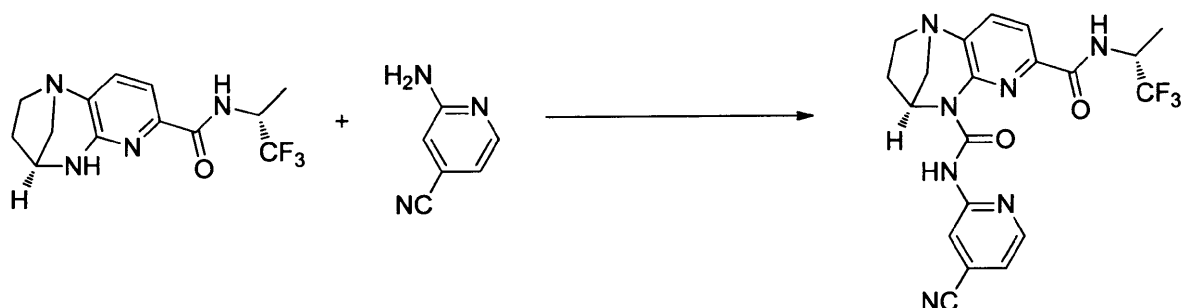
30

40

【0529】

(4S)-N5-(4-シアノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 206】



10

(4S)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (3.2 g、10.66 mmol) の THF (50 mL) 中攪拌溶液に、TEA (8.91 mL、63.9 mmol) およびトリホスゲン (2.214 g、7.46 mmol) を窒素下 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。1 時間後、2-アミノイソニコチノニトリル (2.54 g、21.31 mmol) を反応塊に 0℃ で一度に添加し、RM を 60℃ に加熱し、これを 60℃ で 16 時間維持した。反応の進行を TLC で監視した。反応混合物を室温に冷却し、反応塊を濾過して塩を除去した。回収した濾液を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (2×100 mL) で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をシリカゲル (100~200) カラムに添加し、65~70% EtOAc-石油エーテルで溶出した。回収した分画を真空下で濃縮すると、化合物 (4S)-N5-(4-シアノピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (1.1 g、2.430 mmol、収率 22.80%) が淡黄色固体として得られた、LCMS (m/z) : 446.12 [M+H]⁺。

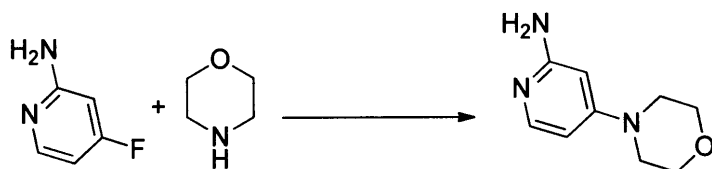
20

【0530】

4-モルホリノピリジン-2-アミンの合成

30

【化 207】



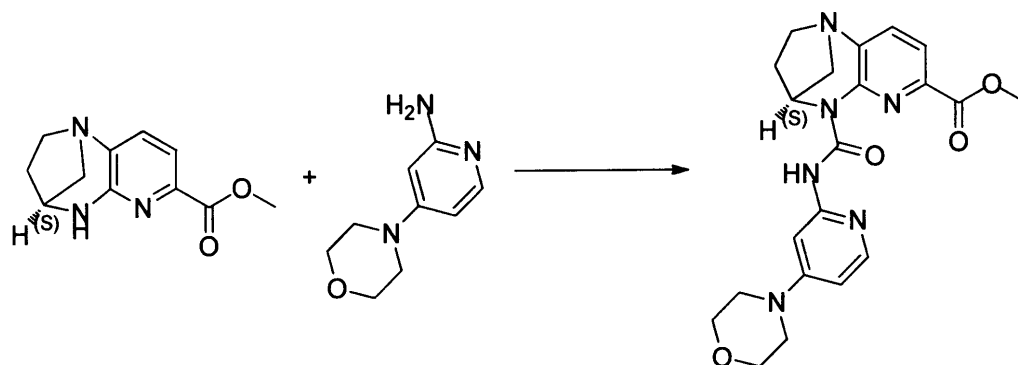
4-フルオロピリジン-2-アミン (2.0 g、17.84 mmol) のモルホリン (7.77 g、89 mmol) 中懸濁液に、炭酸カリウム (12.33 g、89 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.340 g、1.784 mmol) および N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.315 g、3.57 mmol) を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中、110℃ で 1 時間攪拌し、反応の進行を TLC (TLC 溶出系: DCM 中 10% MeOH、R_f: 0.1; UV 活性) で監視した。反応混合物を氷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をジエチルエーテル (3×5 mL) を用いて研和すると、4-モルホリノピリジン-2-アミン (1.7 g、9.15 mmol、収率 51.3%) が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z) : 180.26 [M+H]⁺。

40

【0531】

50

(4S)－メチル5－((4－モルホリノピリジン－2－イル)カルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレート
【化208】



10

窒素下室温で2時間攪拌した、(4S)－メチル2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレート(500 mg、2.281 mmol)、トリエチルアミン(1.589 mL、11.40 mmol)およびトリホスゲン(677 mg、2.281 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(40 mL)中攪拌溶液に。4－モルホリノピリジン－2－アミン(817 mg、4.56 mmol)を反応混合物に添加した。反応混合物を70℃で16時間攪拌した(TLC溶離液:DCM中10%MeOH:R_f＝0.3;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、水(30 mL)とEtOAc(3×30 mL)に分配した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中20%EtOAcで溶出すると、(4S)－メチル5－((4－モルホリノピリジン－2－イル)カルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン－7－カルボキシレート(400 mg、0.909 mmol、収率39.9%)が灰白色固体として得られた、LCMS(m/z):425.07[M+H]⁺。

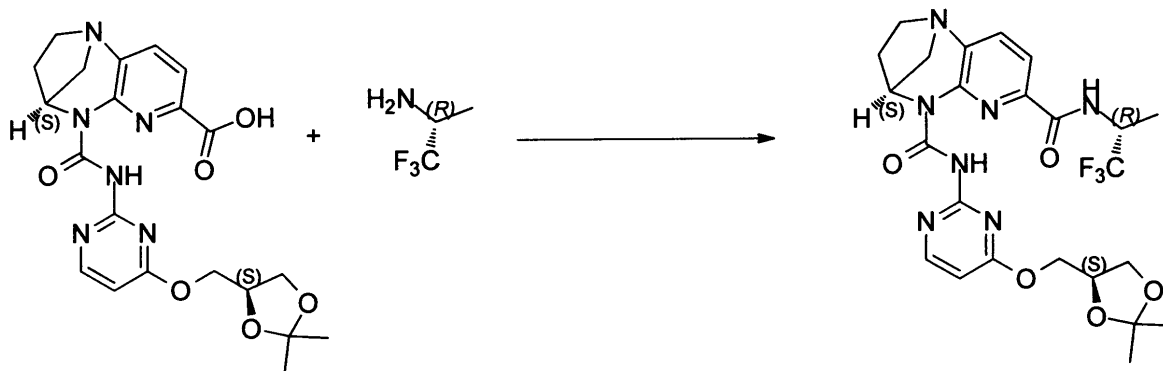
20

30

【0532】

(4S)－N5－(4－((S)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－イル)メトキシ)ピリミジン－2－イル)－N7－((R)－1, 1, 1－トリフルオロプロパン－2－イル)－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン－5, 7(2H)－ジカルボキサミドの合成

【化209】



40

(4S)－5－(4－((S)－2, 2－ジメチル－1, 3－ジオキソラン－4－

50

イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (800 mg、1.753 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (500 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (0.918 mL、5.26 mmol)、引き続いて HATU (1000 mg、2.63 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。1時間後、(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン (297 mg、2.63 mmol) を添加した。得られた反応混合物を27℃で16時間攪拌した。(TLC系: EtOAc、Rf: 0.5)。反応混合物を氷水 (300 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×500 mL) で排出し、有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を中性アルミナカラム (溶離液: 石油エーテル中20% EtOAc) によって精製すると、(4S)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル)-N7-(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド (550 mg、0.987 mmol、収率56.3%) が白色固体として得られた、LCMS (m/z): 552.21 [M+H]⁺。

10

【0533】

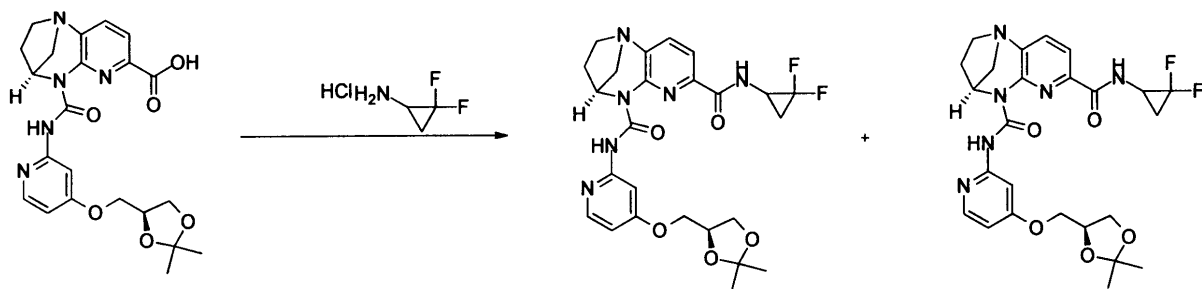
(4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド

20

および

(4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド

【化210】



30

(4S)-5-((4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-2-イル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1.5 g、3.29 mmol) のピリジン (10 mL) 中攪拌溶液に。これに、EDC (1.894 g、9.88 mmol) を0℃で添加し、反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで、2, 2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩 (0.512 g、3.95 mmol) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で抽出し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出し、有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカ (100~200メッシュ/溶離液として3% MeOH/DCM) を使用するカラムによって精製し、回収した分画を濃縮して純粋な化合物500 mgを得た。得られた純粋な化合物をSFCによって精製した。

40

【0534】

50

SFC精製後、(4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-(3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(200mg、0.374mmol、収率11.36%)、LCMS(m/z): 531.39 [M+H]⁺

(ピーク-1)(230mg、0.414mmol、収率7.77%)および(4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-(3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(160mg、0.301mmol、収率9.13%)、LCMS(m/z): 531.07 [M+H]⁺が得られた。

10

【0535】

SFC条件:

カラム/寸法: Chiralpak IC(250×30)mm、5μ

%CO₂: 60.0%

%C_o溶媒: 40.0%(100%IPA)

総流量: 100.0g/分

背圧: 100.0bar

UV: 212nm

スタック時間: 8.0分

20

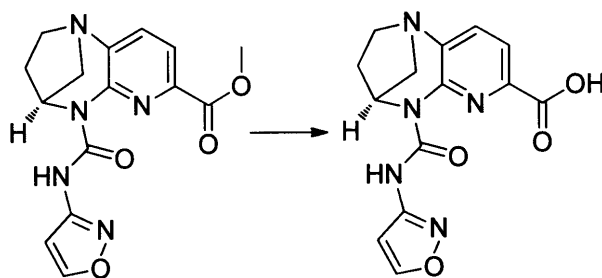
充填/注入: 16.0mg

機器詳細: 製造/モデル: Thar SFC-200-005

【0536】

(4S)-5-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化211】



30

窒素下室温で攪拌した、(4S)-メチル5-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.3g、3.95mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(50mL)中溶液に、LiOH(0.284g、11.84mmol)の水(50mL)中溶液を1分間滴加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、極性スポットの形成およびSMの完全な消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水(20mL)で希釈し、DCM(2×50mL)で洗浄し、水層を1N HCl(40mL)で中和して粘性固体を得て、20%MeOH/DCM(2×30)で排出し、有機層を食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物をジエチルエーテル(2×40mL)を用いて研和した。得られた固体をブフナー漏斗を通して濾過し、真空下で乾燥させると、(4S)-5-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、2.95mmol、収率74.8%)が灰白色

40

50

固体として得られた、LCMS (m/z): 316.10 $[M+H]^+$ 。

【0537】

(4S)-メチル5-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化212】



10

(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (2 g、9.12 mmol)、トリエチルアミン (3.81 mL、27.4 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (100 mL) に0℃で溶解し、得られた黄色溶液を10分間攪拌した。次いで、トリホスゲン (1.354 g、4.56 mmol) を0℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で45分間攪拌した。イソオキサゾール-3-アミン (1.150 g、13.68 mmol) のTHF (30 mL) 溶液を0℃で5分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を24時間70℃に加熱した。反応の進行を石油エーテル中80% EtOAcのTLCで監視し、TLCは24時間後に複数のスポットの形成を示した。反応塊を室温に冷却し、水 (200 mL)、酢酸エチル (300 mL × 2) で希釈した。合わせた有機層を食塩水 (150 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム (40 g、石油エーテル中50% EtOAc) を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中EtOAcの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中50% EtOAcで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、(4S)-メチル5-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート (1.4 g、3.26 mmol、収率35.7%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 330.10 $[M+H]^+$ 。

20

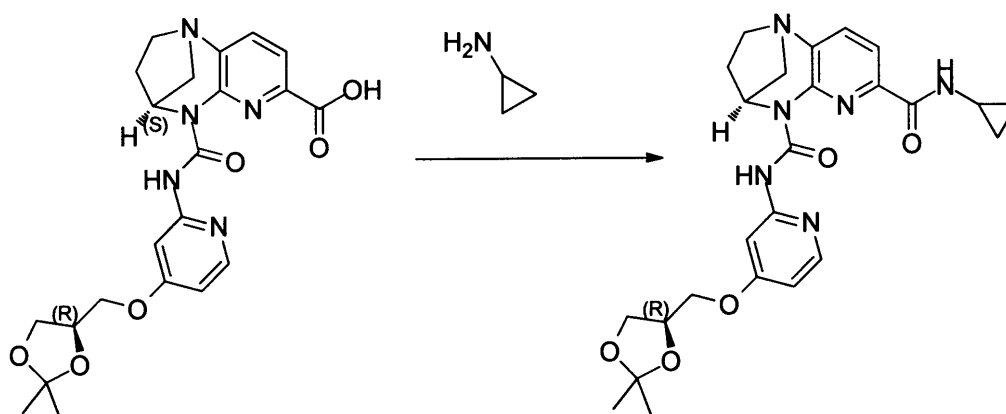
30

【0538】

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 2 1 3】



10

20

30

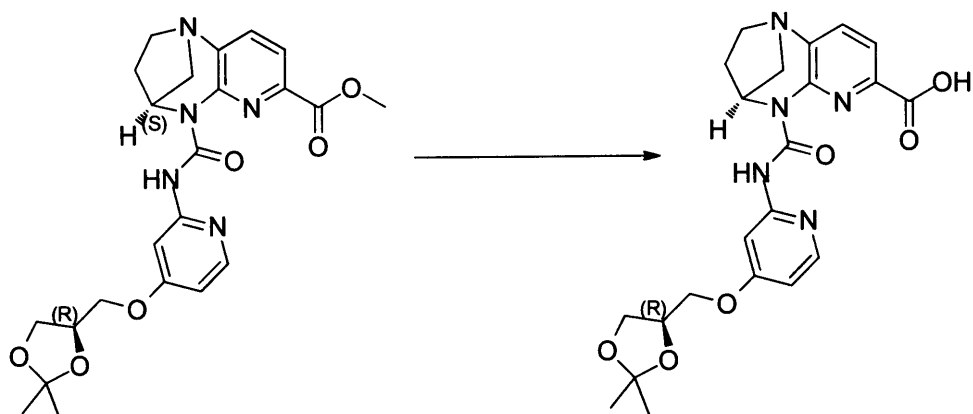
(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、2.196mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中溶液に、窒素下0℃で攪拌し、TEA(0.765mL、5.49mmol)、引き続いてHATU(1.670g、4.39mmol)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、窒素下でシクロプロパンアミン(0.439g、7.68mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは非極性スポットの形成、SMの完全な消費および複数のスポットの形成を示した。反応混合物を氷冷水(20mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を灰白色固体として得た。粗物質をシリカゲルカラム(12g、DCM中10%MeOH)を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物(4S)-N7-シクロプロピル-N5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(950mg、1.865mmol、収率85%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):495.28[M+H]⁺。

【0539】

N36375-21-A1

(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸の合成

【化 2 1 4】



10

20

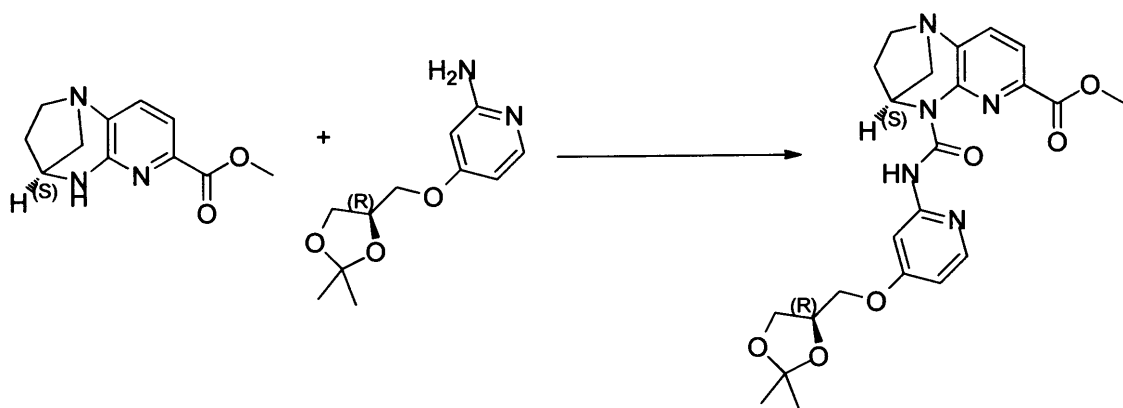
30

(4S)-メチル5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(1.00g、2.130mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10.00mL)、メタノール(10.00mL)および水(10mL)中攪拌懸濁液に、窒素下0℃で、水(3mL)中LiOH(0.255g、10.65mmol)を2分間にわたって添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは、出発材料の消費および新たな極性スポットの形成を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、次いで、水6mLで希釈し、次いで、飽和クエン酸で中和してpHを中性にした。この過程の間に、灰白色物が沈殿し、真空下で濾過し、乾燥させて白色固体を得て、これをジエチルエーテル(20mL×2)を用いて研和すると、(4S)-5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、2.078mmol、収率98%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):456.00[M+H]⁺。

【0540】

(4S)-メチル5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 2 1 5】



40

50

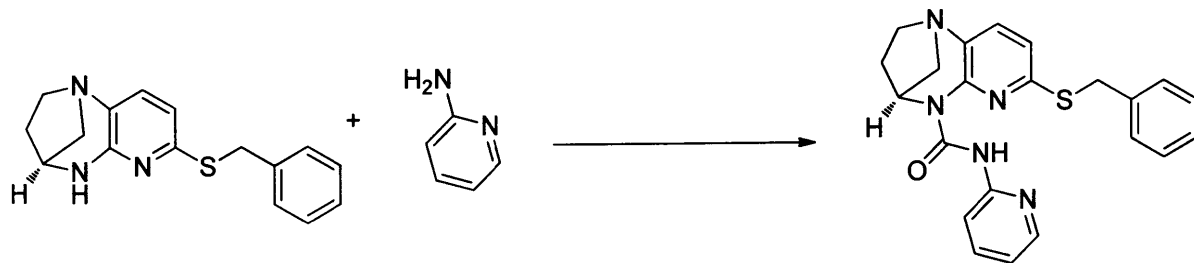
(4S)-メチル2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(2.25g、10.26mmol)、

TEA (7.15 mL、51.3 mmol) を 0℃ でテトラヒドロフラン (THF) (40 mL) に溶解し、得られた黄色溶液を室温で 10 分間攪拌した。次いで、トリホスゲン (3.05 g、10.26 mmol) を 0℃ で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で 45 分間攪拌した。(R)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン (2.301 g、10.26 mmol) の THF (10 mL) 溶液を 0℃ で 2 分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を 24 時間 70℃ に加熱した。反応の進行を DCM 中 5% MeOH の TLC で監視し、TLC は 24 時間後に複数のスポットの形成および SM の完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2×40 mL) で抽出し、有機層を分離し、食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をシリカゲルカラム (12 g、DCM 中 5% MeOH) を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物 (4S)-メチル 5-((4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキシレート (3.2 g、6.09 mmol、収率 59.4%) が黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 470.19 [M+H]⁺。

【0541】

(4S)-7-(ベンジルチオ)-N-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミドの合成

【化216】



(4S)-7-(ベンジルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン (3 g、10.59 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (60 mL) 中懸濁液に、DIPEA (9.24 mL、52.9 mmol)、引き続いてトリホスゲン (3.14 g、10.59 mmol) を室温で添加した。20 分間攪拌した後、ピリジン-2-アミン (1.993 g、21.17 mmol) を反応塊に添加し、次いで、反応混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC で監視、出発材料が存在しないことおよび新たな主要スポットの形成が Rf: 0.6 で観察されたことを示す)、水 (50 mL) を反応塊に添加し、水層を酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色液体 (粗) を得た。粗物質をシリカゲルカラム (24 g、DCM 中 2% MeOH) を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、化合物 (4S)-7-(ベンジルチオ)-N-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミド (2.3 g、4.02 mmol、収率 38.0%) が淡黄色粘性化合物として得られた、LCMS (m/z): 404.1 (M+H)⁺。

【0542】

(4S)-7-(ベンジルチオ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピンの合成

【化 2 1 7】

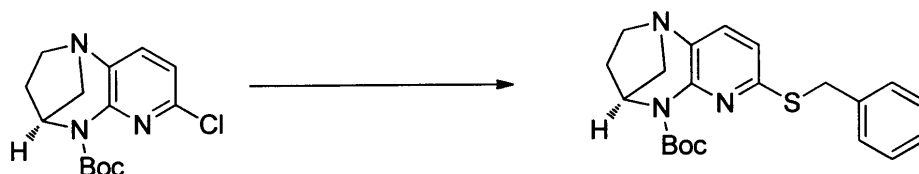


(4S)-tert-butyl 7-(benzylthio)-3,4-dihydro-1,4-methanopyrido[2,3-b][1,4]diazepine-5(2H)-carboxylate (4.00 g, 10.43 mmol) の 1,4-ジオキサン (20 mL) 中攪拌溶液に、HCl (1,4-ジオキサン中 4 M) (20 mL, 80 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC で監視、出発材料が存在しないことおよび新たなスポットが極性で観察されたことを示す)、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、(4S)-7-(benzylthio)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-methanopyrido[2,3-b][1,4]diazepine (3.00 g, 9.67 mmol, 収率 93%) が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 284.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0543】

(4S)-tert-butyl 7-(benzylthio)-3,4-dihydro-1,4-methanopyrido[2,3-b][1,4]diazepine-5(2H)-carboxylate の合成

【化 2 1 8】



フェニルメタンチオール (3.78 g, 30.4 mmol) の 1,4-ジオキサン (40 mL) 中攪拌溶液にカリウム tert-ブトキシド (3.41 g, 30.4 mmol) を添加し、混合物を室温で 10 分間攪拌した。(4S)-tert-butyl 7-chloro-3,4-dihydro-1,4-methanopyrido[2,3-b][1,4]diazepine-5(2H)-carboxylate (6 g, 20.29 mmol) の 1,4-ジオキサン (40 mL) 中溶液を反応混合物に添加し、得られた懸濁液を 100 °C で 8 時間攪拌した。反応が完了した後 (TLC で監視、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが SM のすぐ下で観察された)、反応混合物を氷水 (100 mL) でクエンチし、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を淡褐色液体として得た。粗物質をシリカゲルカラム (100 ~ 200 メッシュ、DCM 中 2% MeOH) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、(4S)-tert-butyl 7-(benzylthio)-3,4-dihydro-1,4-methanopyrido[2,3-b][1,4]diazepine-5(2H)-carboxylate (4 g, 10.38 mmol, 収率 51.2%) が淡褐色液体として得られた、LCMS (m/z): 384.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。

【0544】

(4S)-N7-((1H-imidazol-2-yl)methyl)-N5-(4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-methanopyrido[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarboxamide の合成

10

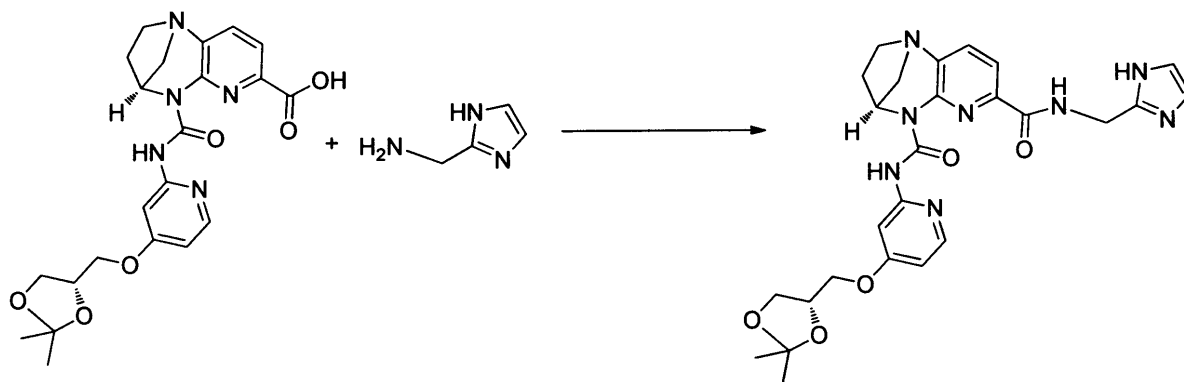
20

30

40

50

【化 2 1 9】



10

D I P E A (0.805 mL、4.61 mmol) を、(4S)-5-((4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350 mg、0.768 mmol)、(1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン(196 mg、1.153 mmol)および H A T U (438 mg、1.153 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド(DMF) (5 mL) 中攪拌溶液に 28℃ で添加した。反応混合物を 28℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(30 mL)とジクロロメタン(2×50 mL)に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。(TLC 溶出系: 100% EtOAc; R_f = 0.4; UV 活性)。粗化合物を C-18 逆相カラム、移動相 A: 水中 0.1% ギ酸; B: MeOH を使用する Grace によって精製し、生成物を水中 10~15% MeOH/0.1% ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、(4S)-N7-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(300 mg、0.545 mmol、収率 70.9%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 533.04 [M+H]⁺。

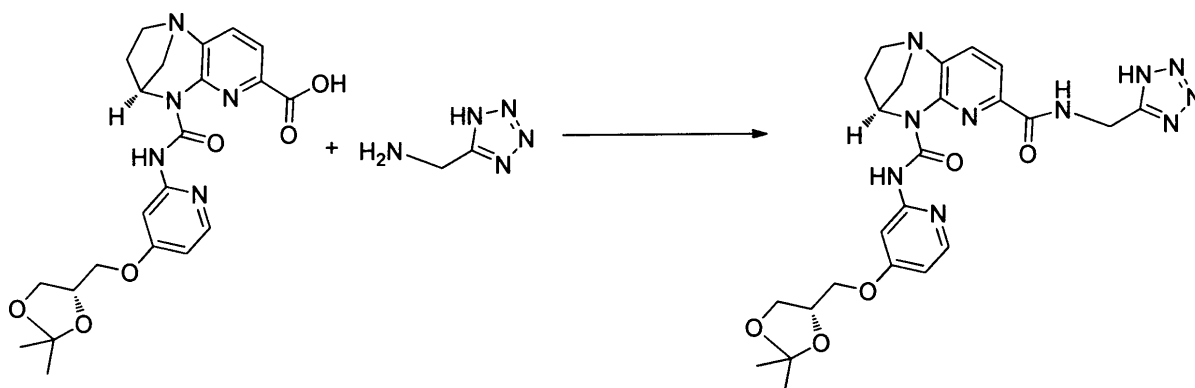
20

30

【0545】

(4S)-N7-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 2 2 0】



40

50

(4S)-5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (500 mg, 1.098 mmol)、(1H-tetrazol-5-yl)methanamine hydrochloride (223 mg, 1.647 mmol) および HATU (626 mg, 1.647 mmol) の N,N-dimethylformamide (DMF) (10 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (1.150 mL, 6.59 mmol) を 28℃ で添加した。反応混合物を 28℃ で 16 時間攪拌した。

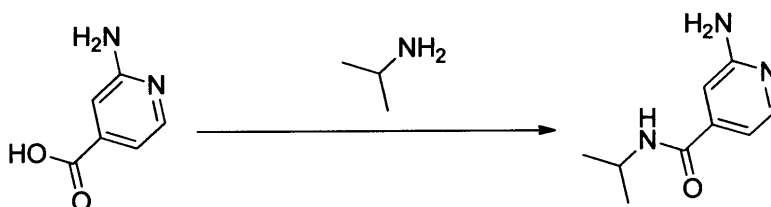
【0546】

反応混合物を水 (15 mL) と EtOAc (2×15 mL) に分配した。EtOAc 層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー (C-18 逆相カラムを用いる GRACE、移動相 A: 水中 0.1% ギ酸、B: MeOH、溶離液 A 中 25% B) によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和 NaHCO₃ で塩基性化した。水層を DCM で抽出した。DCM 層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N7-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-N5-((4-((S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarboxamide (200 mg, 0.332 mmol, 収率 30.3%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z): 537.76 [M+H]⁺。

【0547】

2-アミノ-N-イソプロピルイソニコチンアミドの合成

【化221】



室温の 2-アミノイソニコチン酸 (2.5 g, 18.10 mmol)、HATU (10.32 g, 27.1 mmol) および DIPEA (9.48 mL, 54.3 mmol) の N,N-dimethylformamide (DMF) (20 mL) 中攪拌溶液に、プロパン-2-アミン (1.605 g, 27.1 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (1000 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルを使用、化合物を n-ヘキサン中 80% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、所望の生成物 2-アミノ-N-イソプロピルイソニコチンアミド (1.25 g, 6.56 mmol, 収率 36.2%) が得られた (TLC: ニート酢酸エチル、R_f 値: 0.5、UV 活性)。LC-MS: (m/z) = 180.1 (M+H)⁺。

【0548】

2-アミノ-N-シクロプロピルイソニコチンアミドの合成

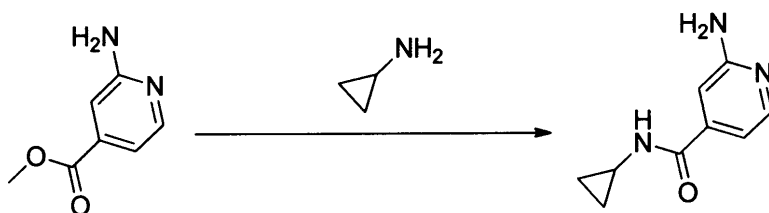
10

20

30

40

【化 2 2 2】

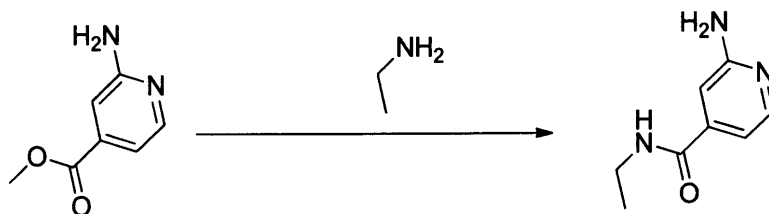


室温のメチル 2-アミノイソニコチネート (2 g、13.14 mmol) およびシクロプロパンアミン (7.50 g、131 mmol) のジメチルスルホキシド (DMSO) (10 mL) 中攪拌溶液に、反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌した。(TLC 系：酢酸エチル。R_f 値：0.3、UV 活性)。反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチル 2 × 150 mL で抽出し、合わせた有機層を水 100 mL および食塩水溶液 50 mL で洗浄し、有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカゲルを使用、化合物を n-ヘキサン中 80% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、所望の生成物 2-アミノ-N-シクロプロピルイソニコチンアミド (1 g、5.62 mmol、収率 42.8%) が得られた。LC-MS: (m/z): 178.0 (M+H)⁺。

【0549】

2-アミノ-N-エチルイソニコチンアミドの合成

【化 2 2 3】

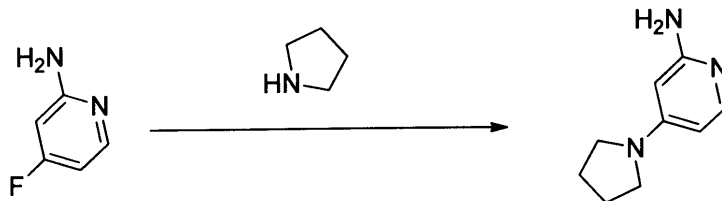


エタンアミン (70% 水溶液) (0.593 g、13.14 mmol) をメチル 2-アミノイソニコチネート (2 g、13.14 mmol) に室温で添加し、次いで、密閉管中で 16 時間 70℃ に加熱した。反応混合物溶媒を真空除去した。これを水 (10 mL × 2) と EtOAc (10 mL × 2) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗 2-アミノ-N-エチルイソニコチンアミド (2.1 g、10.13 mmol、収率 77%) が褐色ゴムとして得られた。LCMS (m/z): 166.17 [M+H]⁺。

【0550】

4-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミンの合成

【化 2 2 4】



4-フルオロピリジン-2-アミン (1.5 g、13.38 mmol)、ピロリジン (2.85 g、40.1 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (7.40 g、53.5 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.255 g、1.338 mmol)

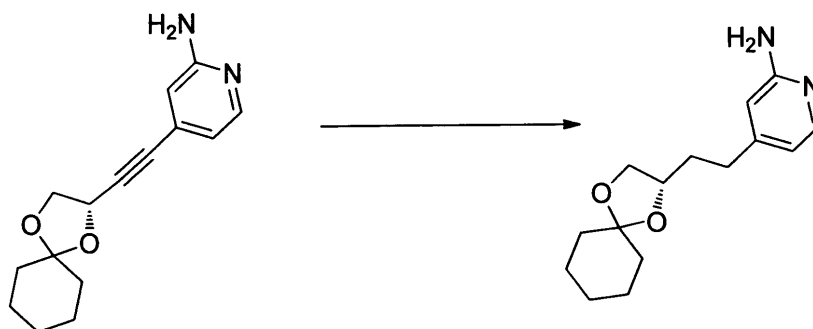
o 1) および N、N'-ジメチルエチレンジアミン (0.236 g、2.68 mmol) を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中 110 °C で 1 時間攪拌した (TLC 系: DCM 中 10% MeOH、 R_f : 0.1; UV 活性)。反応混合物を氷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をジエチルエーテル (3 × 10 mL) を用いて研和すると、4-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-2-アミン (1.0 g、5.90 mmol、収率 44.1%) が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 164.10 [M+H]⁺。

【0551】

(S)-4-(2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イル)エチル)ピリジン-2-アミンの合成

10

【化225】



20

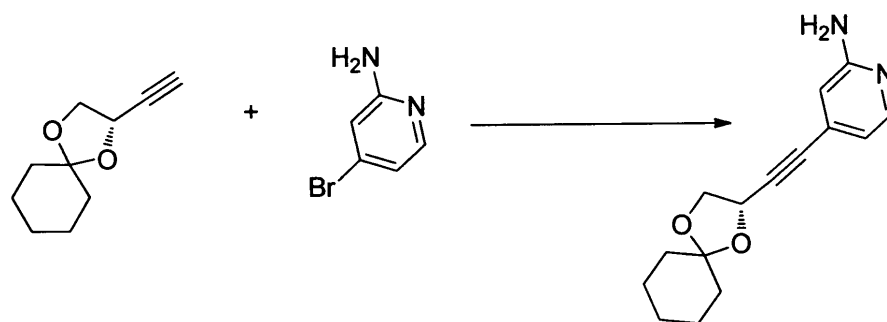
(S)-4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イルエチニル)ピリジン-2-アミン (4 g、15.48 mmol) のメタノール (300 mL) 中攪拌溶液に、水素化フラスコ中で 50% 水中 Pd/C (1.0 g、0.940 mmol) を添加した。得られた反応混合物を水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視すると、TLC は SM が消費され、極性スポットが形成されたことを示した。反応物を celite を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、(S)-4-(2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イル)エチル)ピリジン-2-アミン (3.0 g、11.44 mmol、収率 73.8%) が褐色粘性固体として得られた。LCMS (m/z): 263.63 [M+H]⁺。

30

【0552】

(S)-4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イルエチニル)ピリジン-2-アミンの合成

【化226】



40

4-ブロモピリジン-2-アミン (4 g、23.12 mmol) および (S)-2-エチニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン (5.00 g、30.1 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (100 mL) 中攪拌溶液に、TEA (9.67 mL、69.4 mmol) を添加した。反応混合物を 15 分間脱気した。この反応混合物に、ビス

50

(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.162 g、0.231 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.121 g、0.462 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.044 g、0.231 mmol)を添加し、再び5分間脱気した。得られた反応混合物を70℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を水(100 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出し、有機層を合わせ、食塩水溶液(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(100メッシュシリカゲル、溶離液DCM中3%MeOH)によって精製すると、(S)-4-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イルエチニル)ピリジン-2-アミン(4.0 g、11.59 mmol、収率50.1%)が淡褐色固体として得られた。LCMS(m/z): 259.22 [M+H]⁺。

10

【0553】

(S)-2-エチニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカンの合成
【化227】



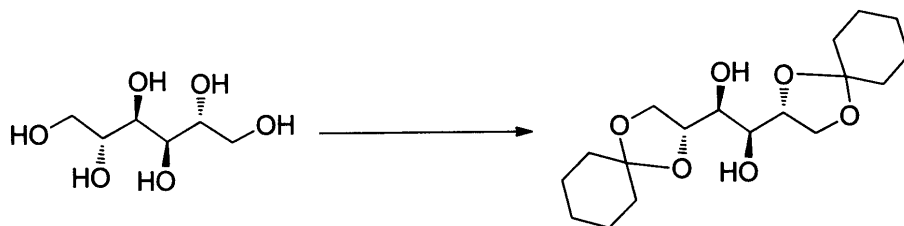
20

(R)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-カルバルデヒド(12 g、70.5 mmol)のメタノール(300 mL)中攪拌溶液に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホネート(21.67 g、113 mmol)を添加し、引き続いてK₂CO₃(21.44 g、155 mmol)を、窒素雰囲気下0℃で30分間にわたって反応混合物に少しずつ添加した。得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されたことを示した。反応混合物をn-ペンタン(3×300 mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(100 mL)、食塩水溶液(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(S)-2-エチニル-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン(9.0 g、54.1 mmol、収率77%)が淡黄色油状化合物として得た。

30

【0554】

(1S,2S)-1,2-ジ((R)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イル)エタン-1,2-ジオールの合成
【化228】



40

(2R,3R,4R,5R)-ヘキサン-1,2,3,4,5,6-ヘキサオール(45 g、247 mmol)のジメチルスルホキシド(DMSO)(100 mL)中攪拌溶液に、シクロヘキサノン(75 mL、744 mmol)、オルトギ酸トリエチル(25 mL、150 mmol)およびBF₃·OEt₂(3 mL、23.67 mmol)を添加した。得られた反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を氷冷NaHCO₃溶液に注ぎ入れ、ジエチルエーテル(3×500 mL)で抽出

50

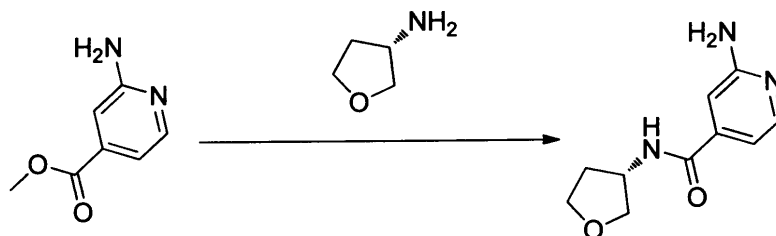
した。有機層を合わせ、氷冷水（ $2 \times 500 \text{ mL}$ ）、食塩水溶液（ 200 mL ）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物を N -ペンタンおよびジエチルエーテル（ $2:1$ ）で洗浄し、十分乾燥させると、（ $1S, 2S$ ）-1, 2-ジ（（ R ）-1, 4-ジオキサスピロ〔4.5〕デカン-2-イル）エタン-1, 2-ジオール（ 42 g 、 123 mmol 、収率 49.7% ）が白色固体として得られた。

【0555】

（ S ）-2-アミノ- N -（テトラヒドロフラン-3-イル）イソニコチンアミドの合成

【化229】

10



メチル2-アミノイソニコチネート（ 2 g 、 13.14 mmol ）および（ S ）-テトラヒドロフラン-3-アミン（ 1.145 g 、 13.14 mmol ）のテトラヒドロフラン（ THF ）（ 25 mL ）中攪拌溶液に室温で。反応混合物を 80°C で16時間攪拌した。反応混合物溶媒を真空除去した。これを水（ $10 \text{ mL} \times 2$ ）と EtOAc （ $10 \text{ mL} \times 2$ ）に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（ S ）-2-アミノ- N -（テトラヒドロフラン-3-イル）イソニコチンアミド（ 1.5 g 、 4.35 mmol 、収率 33.1% ）が灰白色固体として得られた。

20

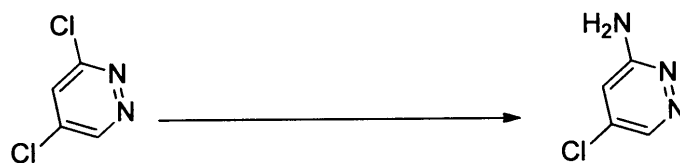
（ TLC 溶離液：ニート酢酸エチル： R_f ： 0.2 ； UV 活性）。 LCMS （ m/z ）： $208.1 \text{ M} + \text{H}$ 】+

【0556】

5-クロロピリダジン-3-アミンの合成

【化230】

30



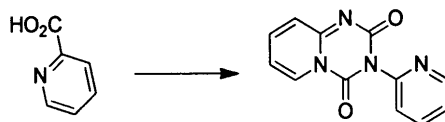
ニート3, 5-ジクロロピリダジン（ 20 g 、 134 mmol ）に、室温で水酸化アンモニウム（ 500 mL 、 $1.28 \text{ E} + 04 \text{ mmol}$ ）を添加した。反応混合物をオートクレーブ中 120°C で16時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。 TLC は出発材料が消費されたことを示した。反応塊を室温に冷却し、真空下で濃縮して固体を得た。これに、ジエチルエーテル（ 100 mL ）を添加し、濾過し、乾燥させると、5-クロロピリダジン-3-アミン（ 15 g 、 116 mmol 、収率 86% ）が褐色固体として得られた。 LCMS （ m/z ）： $129.87 \text{ (M} + \text{H)}^+$ 。

40

【0557】

3-（ピリジン-2-イル）-2 H -ピリド〔1, 2- a 〕〔1, 3, 5〕トリアジン-2, 4（ $3H$ ）-ジオンの合成

【化 2 3 1】



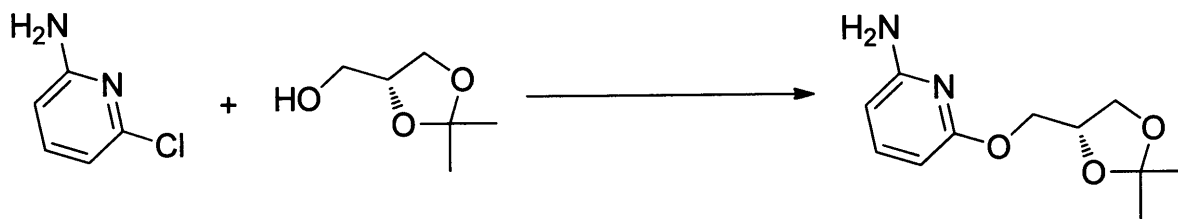
窒素下室温で攪拌したピコリン酸（1 g、8.12 mmol）のトルエン（25 mL）中溶液に、ジフェニルホスホラジレート（2.235 g、8.12 mmol）および TEA（1.132 mL、8.12 mmol）を添加し、室温で30分間攪拌した。その後、反応混合物を80℃で2時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、固体をトルエンで洗浄すると、化合物3-（ピリジン-2-イル）-2H-ピリド[1,2-a][1,3,5]トリアジン-2,4（3H）-ジオン（600 mg、2.352 mmol、収率29.0%）が得られた、LCMS（m/z）241.2 [M+H]⁺。

10

【0558】

（R）-6-（（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-アミンの合成

【化 2 3 2】



20

窒素下0℃のNaH（11.67 g、292 mmol）のN-メチル-2-ピロリドン（NMP）（100 mL）中攪拌懸濁液に、（R）-（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メタノール（25.7 g、194 mmol）のN-メチル-2-ピロリドン（NMP）（100 mL）中溶液を0℃で10分間滴加した。10分後、6-クロロピリジン-2-アミン（25 g、194 mmol）のN-メチル-2-ピロリドン（NMP）（100 mL）中溶液を0℃で10分間滴加した。反応混合物を100℃で36時間加熱した。TLCは、少量の出発材料を生成物と共に示している。

30

【0559】

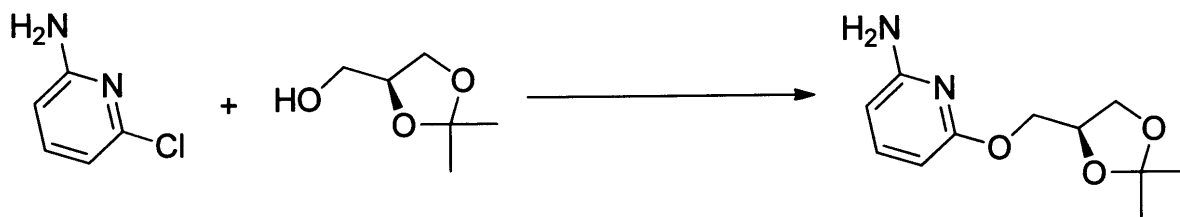
反応混合物を氷冷水（600 mL）に注ぎ入れ、水層をEtOAc（2×500 mL）で抽出した。有機層を水（3×300 mL）で洗浄して過剰のNMPを除去した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、100～200シリカゲル、溶離液として（石油エーテル中12～15% EtOAc）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、（R）-6-（（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-アミン（10 g、44.6 mmol、収率22.93%）が黄色濃厚液体として得られた。

40

【0560】

（S）-6-（（2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル）メトキシ）ピリジン-2-アミンの合成

【化 2 3 3】

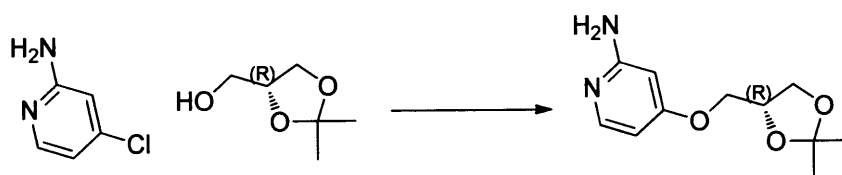


窒素下 0℃の NaH (62.2 g、1556 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (NMP) (800 mL) 中攪拌懸濁液に、(S) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (206 g、1556 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (NMP) (300 mL) 中溶液を 2 時間滴加した。さらに 10 分間攪拌した後、6-クロロピリジン-2-アミン (200 g、1556 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (NMP) (300 mL) 中溶液を 0℃で 30 分間滴加した。反応混合物を 120℃で 48 時間攪拌した。TLC は出発物質があることを示した。反応混合物を氷冷水 (2000 mL) に注ぎ入れ、水層を EtOAc (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×1000 mL) で洗浄して過剰の NMP を除去した。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、100～200 シリカゲル (溶離液石油エーテル中 12～15% EtOAc) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、(S) - 6 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-アミン (75 g、325 mmol、収率 20.92%) が黄色粘性液体として得られた。LCMS (m/z) : 225 [M+H]⁺。

【0561】

(R) - 4 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-アミンの合成

【化 2 3 4】

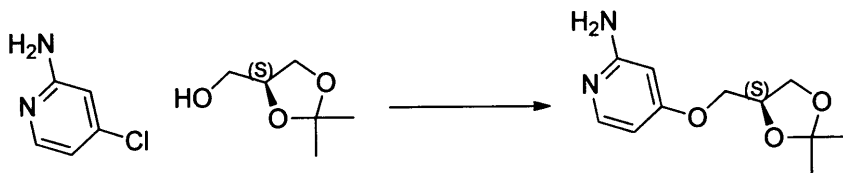


密閉管中の (R) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (3.000 g、22.70 mmol)、4-クロロピリジン-2-アミン (1.459 g、11.35 mmol) およびナトリウム (0.522 g、22.70 mmol) の懸濁液に。反応混合物を 140℃で 16 時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、MeOH に溶解し、氷水に注ぎ入れ、EtOAc で抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物を、シリカゲルを用いて 2～3% MeOH / DCM で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な化合物 (1.1 g、21%) が得られた、LCMS (m/z) 225.2 [M+H]⁺。

【0562】

(S) - 4 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリジン-2-アミンの合成

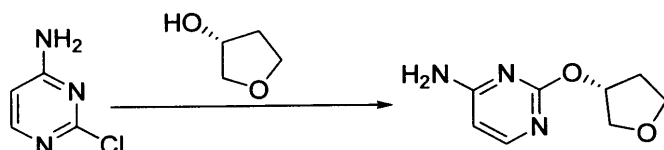
【化 2 3 5】



密閉管中の (S) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (3. 000 g、22. 70 mmol)、4-クロロピリジン-2-アミン (1. 459 g、11. 35 mmol) およびナトリウム (0. 522 g、22. 70 mmol) の懸濁液に。反応混合物を 140℃で16時間攪拌した後、室温に冷却し、MeOHに溶解し、氷水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を2~3% MeOH/DCMで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物 (1. 2 g、22%) が得られた、LCMS (m/z) 225. 2 [M+H]⁺。

【0563】

(R) - 2 - (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-アミンの合成
【化 2 3 6】

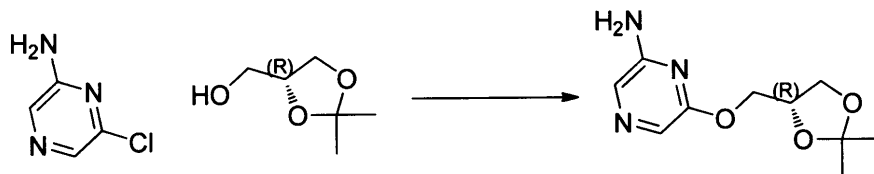


(R) - テトラヒドロフラン-3-オール (2. 72 g、30. 9 mmol) の THF (30 mL) 中攪拌溶液に、NaH (0. 926 g、23. 16 mmol) を添加し、室温で30分間攪拌した。これに2-クロロピリミジン-4-アミン (2. 0 g、15. 44 mmol) を約15分間かけて小分けて添加し、70℃で16時間加熱した。反応混合物を室温にし、その後、0℃に冷却し、氷冷水でクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200メッシュ) によって精製すると、(R) - 2 - (テトラヒドロフラン-3-イルオキシ) ピリミジン-4-アミン (1. 6 g、8. 839 mmol、収率51. 5%) が灰白色固体として得られた。

【0564】

(R) - 6 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピラジン-2-アミンの合成

【化 2 3 7】



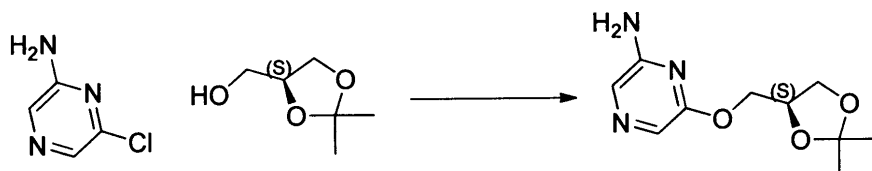
窒素下0℃で攪拌した6-クロロピラジン-2-アミン (5 g、38. 6 mmol)、水素化ナトリウム (2. 316 g、57. 9 mmol) および (R) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (5. 61 g、42. 5 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中溶液に、反応混合物を添加し、80℃で1

6 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、 DCM/MeOH で溶出した。生成物を含む分画を合わせ、減圧下で蒸発させると、所望の生成物 (2.8 g、11.9 mmol、31%) が得られた、 $\text{LCMS} (m/z) 225.9 [M+H]^+$ 。

【0565】

(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの合成

【化238】



10

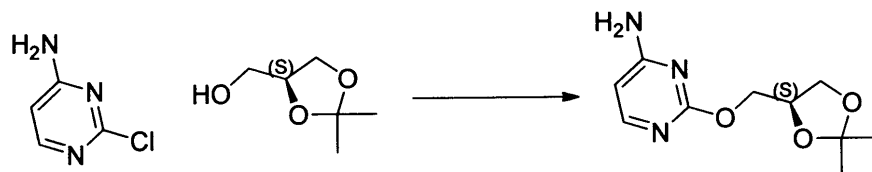
6-クロロピラジン-2-アミン (0.980 g、7.57 mmol)、(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (2 g、15.13 mmol) およびナトリウム (0.348 g、15.13 mmol) を密閉管に入れ、130 °C で16 時間加熱し、次いで、反応混合物をメタノールおよび氷冷水 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (5×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、生成物 (1 g、4.26 mmol、収率 28.2%) が得られた、 $\text{LCMS} (m/z) 265.1 [M+H]^+$ 。

20

【0566】

(S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンの合成

【化239】



30

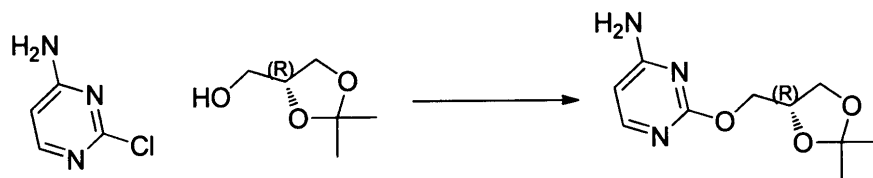
窒素下室温で攪拌した (S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (10.20 g、77 mmol) および NaH (4.63 g、116 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (50 mL) 中懸濁液に、2-クロロピリミジン-4-アミン (5 g、38.6 mmol) を15 分にわたって少しずつ添加した。反応混合物を70 °C で16 時間攪拌した。次に、反応混合物を NaHCO_3 水溶液でクエンチし、次いで EtOAc で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、50% Hex/EtOAc で溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物 (3 g、11.84 mmol、収率 30.7%) が灰白色固体として得られた、 $\text{LCMS} (m/z) 226.2 [M+H]^+$ 。

40

【0567】

(R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンの合成

【化 2 4 0】



室温の水素化ナトリウム（0.817 g、34.1 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（30 mL）中溶液に、（R）－（2，2－ジメチル－1，3－ジオキソラン－4－イル）メタノール（3 g、22.70 mmol）のTHF（5 mL）中溶液を1分間にわたって添加し、室温で15分間攪拌し、次いで、室温で2－クロロピリミジン－4－アミン（2.059 g、15.89 mmol）を少しずつ添加した。反応混合物を65℃で16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて粗化合物4.0 gを得た。粗化合物を100～200シリカゲルメッシュを用いて、2～3% MeOH / DCMで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な化合物（2.5 g、10.42 mmol、46%）が得られた、LCMS（m/z）226.2 [M+H]⁺。

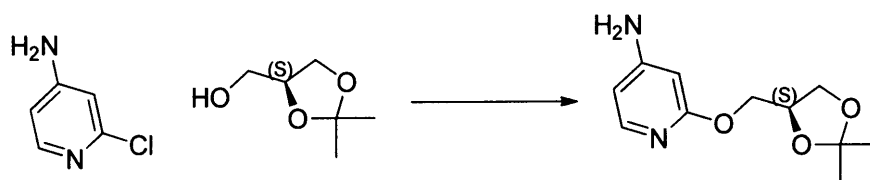
10

【0568】

20

（S）－2－（（2，2－ジメチル－1，3－ジオキソラン－4－イル）メトキシ）ピリジン－4－アミンの合成

【化 2 4 1】



30

2－クロロピリジン－4－アミン（1.459 g、11.35 mmol）、（S）－（2，2－ジメチル－1，3－ジオキソラン－4－イル）メタノール（3.0 g、22.70 mmol）の懸濁液に、ナトリウム（0.522 g、22.70 mmol）を添加した。反応混合物を140℃で16時間攪拌し、反応の進行をにより監視した。

【0569】

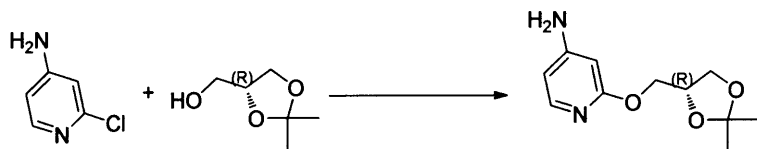
反応混合物をMeOHに溶解し、氷水に注ぎ、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて粗化合物4.0 gを得た。粗化合物を100～200シリカゲルを用いて、2～3% MeOH / DCMで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、（S）－2－（（2，2－ジメチル－1，3－ジオキソラン－4－イル）メトキシ）ピリジン－4－アミン（2.5 g、10.73 mmol、収率47.3%）が得られた、LCMS（m/z）225.3 [M+H]⁺。

40

【0570】

（R）－2－（（2，2－ジメチル－1，3－ジオキソラン－4－イル）メトキシ）ピリジン－4－アミンの合成

【化 2 4 2】

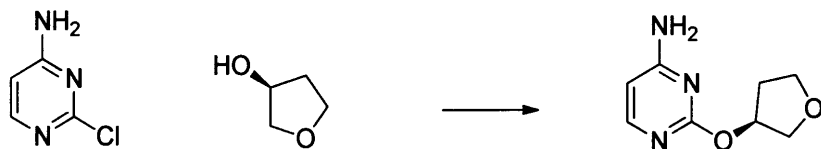


室温の密閉管中 2-クロロピリジン-4-アミン (4 g、31.1 mmol)、(R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (2.056 g、15.56 mmol) およびナトリウム (0.715 g、31.1 mmol) の溶液に。反応混合物を 140℃で 48 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、MeOH、引き続いて水でクエンチした。次いで、反応塊を EtOAc で抽出した。次いで、有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、完全に留去した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、Hex/EtOAc (1:1) で溶出し、回収した分画を蒸発させると、所望の生成物 (2.250 g、9.93 mmol、収率 31.9%) が得られた、LCMS (m/z) 225.0 [M+H]⁺。

【0571】

(S)-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)ピリミジン-4-アミンの合成

【化 2 4 3】

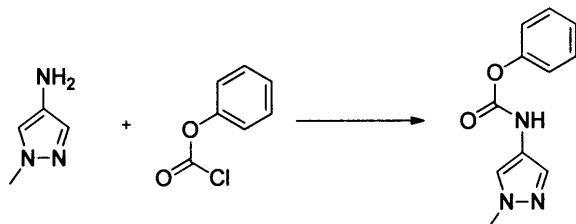


2-クロロピリミジン-4-アミン (2 g、15.44 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に、NaH (0.741 g、30.9 mmol) を室温で 5 分間にわたって少しずつ添加した。次いで、反応物を 30℃で約 10 分間攪拌した。上記反応物に、30℃で (S)-テトラヒドロフラン-3-オール (1.088 g、12.35 mmol) を添加し、80℃で 8 時間攪拌した。反応混合物を 0℃の氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で十分に洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて生成物を得た。粗生成物を、石油エーテルを用いて研和した、LCMS (m/z) 182.2 [M+H]⁺。

【0572】

フェニル (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) カルバメートの合成

【化 2 4 4】



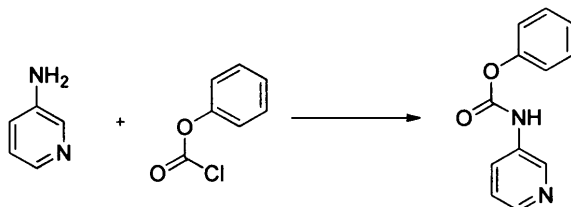
カルボノクロリド酸フェニル (phenyl carbonochloridate) (2.90 g、18.53 mmol) を、ピリジン (3.12 mL、38.6 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中攪拌溶液に 0℃で添加し、15 分間攪拌し、引き続いて 1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (1.5 g、15.45 mmol) を同温度で添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。出発物質が消費された後 (

TLCにより監視)、氷冷水を添加し、分離した有機層を水および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを通して濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を60～120(シリカゲル)を用いて、ヘキサン中の50%酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物(1.6g、6.41mmol、収率42%)が淡褐色固体として得られた、LCMS(m/z)218.1($M+H$)⁺。

【0573】

フェニルピリジン-3-イルカルバメートの合成

【化245】



10

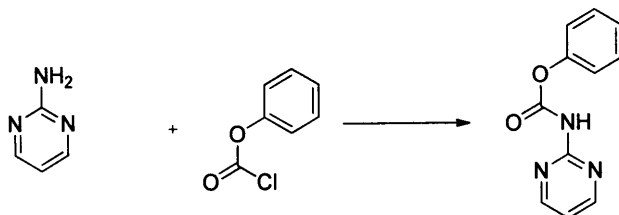
窒素下室温で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル(2.163g、13.81mmol)およびピリジン(1.375mL、17.00mmol)のジクロロメタン(DCM)(30mL)中溶液に、ピリジン-3-アミン(1.0g、10.63mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層および水層をDCM(50mL)で抽出した。合わせたDCM層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、20%EtOAc/ヘキサンで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物(1.3g、6.01mmol、57%)が白色固体として得られた、LCMS(m/z)215.1($M+H$)⁺。

20

【0574】

フェニルピリミジン-2-イルカルバメートの合成

【化246】



30

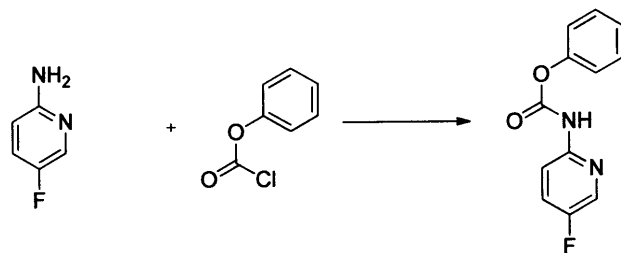
窒素下室温で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル(2.140g、13.67mmol)およびピリジン(1.361mL、16.82mmol)のジクロロメタン(DCM)(10mL)中溶液にピリミジン-2-アミン(1.0g、10.51mmol)を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層および水層をDCM(50mL)で抽出した。合わせたDCM層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムに添加し、20%EtOAc/ヘキサンで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物(1.6g、6.49mmol、61.7%)が得られた、LCMS(m/z)216.3($M+H$)⁺。

40

【0575】

フェニル(5-フルオロピリジン-2-イル)カルバメートの合成

【化 2 4 7】

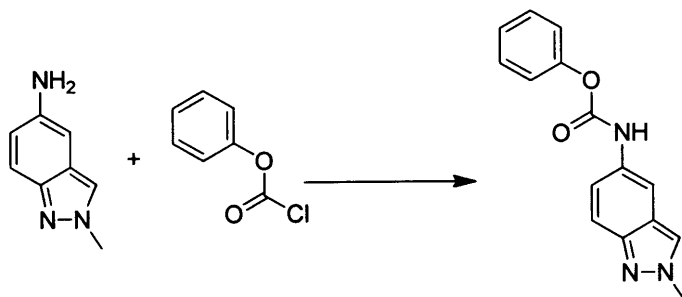


窒素下室温で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル（1.397 g、8.92 mmol）およびピリジン（0.721 mL、8.92 mmol）のジクロロメタン（DCM）（40 mL）中溶液に、5-フルオロピリジン-2-アミン（1.0 g、8.92 mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層および水層をDCM（20 mL）で抽出した。合わせた有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、所望の生成物（1.4 g、5.94 mmol、67%）が得られた、LCMS（ m/z ）233.2（ $M+H$ ）⁺。

【0576】

フェニル（2-メチル-2H-インダゾール-5-イル）カルバメートの合成

【化 2 4 8】



窒素下室温で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル（1.064 g、6.79 mmol）およびピリジン（0.550 mL、6.79 mmol）のジクロロメタン（DCM）（40 mL）中溶液に2-メチル-2H-インダゾール-5-アミン（1 g、6.79 mmol）を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層、水層をDCM（20 mL）で抽出した。合わせた有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると、フェニル（2-メチル-2H-インダゾール-5-イル）カルバメート（1.3 g、4.82 mmol、収率70.9%）が得られた、（ m/z ）268.1（ $M+H$ ）⁺。

【0577】

フェニル（5-エチルピラジン-2-イル）カルバメートの合成

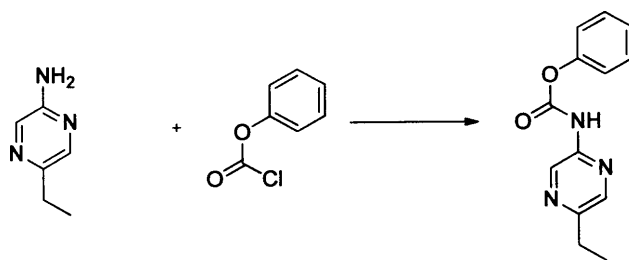
10

20

30

40

【化 2 4 9】



10

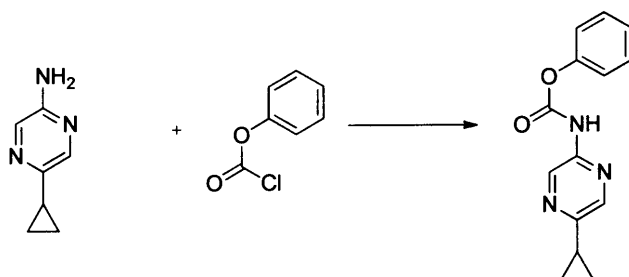
ピリジン（1.051 mL、12.99 mmol）をカルボノクロリド酸フェニル（1.324 mL、10.56 mmol）のジクロロメタン（DCM）（20 mL）中攪拌溶液に室温で滴加し、30分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン（DCM）（10 mL）に溶解した5-エチルピラジン-2-アミン（1 g、8.12 mmol）を室温で滴加し、50℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温にし、DCM（3×50 mL）で希釈し、水（2×30 mL）および食塩水（30 mL）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を溶離液としての石油エーテル中10%酢酸エチルによりシリカゲル（100～200メッシュ）を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が灰白色の綿毛状固体（1.6 g、6.58 mmol、81%）として得られた、LCMS（m/z）244.2（M+H）⁺。

20

【0578】

フェニル（5-シクロプロピルピラジン-2-イル）カルバメートの合成

【化 2 5 0】



30

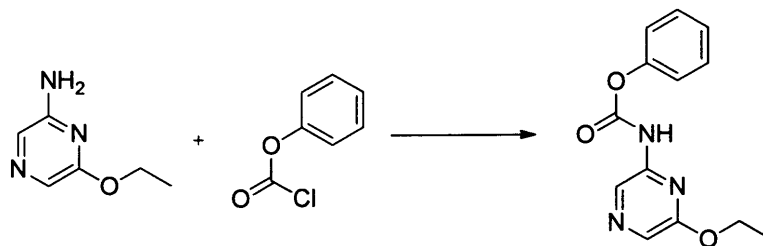
ピリジン（0.598 mL、7.40 mmol）を、カルボノクロリド酸フェニル（0.928 mL、7.40 mmol）のジクロロメタン（DCM）（15 mL）中攪拌溶液に0℃で滴加し、室温で30分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン（DCM）（5 mL）に溶解した5-シクロプロピルピラジン-2-アミン（1 g、7.40 mmol）を0℃で滴下し、室温で3時間攪拌した。反応混合物をDCM（3×50 mL）で希釈し、水（2×20 mL）および食塩水（20 mL）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル（100～200メッシュ）を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としての石油エーテル中10%酢酸エチルにより、所望の生成物（1.4 g、5.31 mmol、72%）が灰白色綿毛状固体として得られた、LCMS（m/z）256.2（M+H）⁺。

40

【0579】

フェニル（6-エトキシピラジン-2-イル）カルバメートの合成

【化 2 5 1】

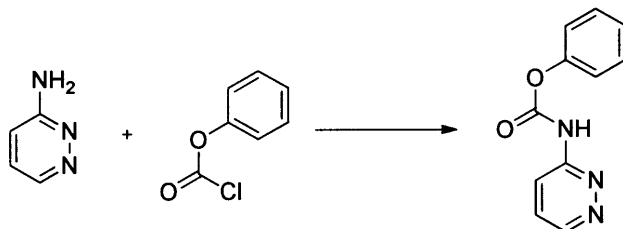


ピリジン (0.930 mL、11.50 mmol) を、カルボノクロリド酸フェニル (1.463 g、9.34 mmol) の DCM (15 mL) 中溶液に室温で添加し、20 分間攪拌し、次いで、DCM (15 mL) 中 6-エトキシピラジン-2-アミン (1.0 g、7.19 mmol) を添加し、さらに 40 分間続けた。反応混合物を DCM (2 × 20 mL) で希釈し、水 (20 mL × 2) および食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去すると、所望の生成物 (1.65 g、5.22 mmol、収率 72.6%) が黄色固体として得られた、LCMS (m/z) 260.2 ($M+H$)⁺。

【0580】

フェニルピリダジン-3-イルカルバメートの合成

【化 2 5 2】

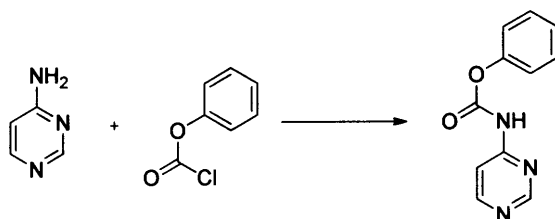


窒素下 25℃で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル (1.070 g、6.83 mmol)、ピリジン (0.665 g、8.41 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液にピリダジン-3-アミン (0.5 g、5.26 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 中懸濁液を 5 分間添加した。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。次に、有機相を水 3 mL、飽和食塩水 3 mL で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物が白色固体として得られた。化合物をヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させた、LCMS (m/z) 216.2 ($M+H$)⁺。

【0581】

フェニルピリミジン-4-イルカルバメートの合成

【化 2 5 3】



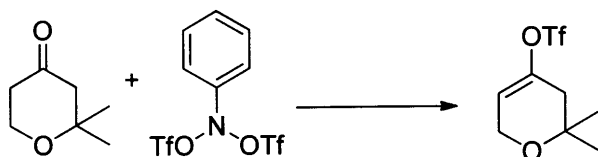
窒素下 25℃で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル (1.070 g、6.83 mmol)、ピリジン (0.665 g、8.41 mmol) の DCM (15 mL) 中溶液に、ピリミジン-4-アミン (0.5 g、5.26 mmol) の DCM (5 mL) 中懸濁液を 5 分間滴加した。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。有機相を水 3 mL、食塩水 3 mL で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物が灰白色固体と

して得られた。粗化合物をヘキサンで洗浄し、次いで減圧下で乾燥させると、所望の生成物（500mg、1.95mmol、37%）が得られた、LCMS（ m/z ）215.9（ $M+H$ ）⁺。

【0582】

2, 2-ジメチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

【化254】



10

LDA（2.75mL、20.29mmol）を、2, 2-ジメチルジヒドロ-2H-ピラン-4（3H）-オン（2.0g、15.60mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（40mL）中攪拌溶液に-78℃で添加し、20分間攪拌した。1, 1, 1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（3.98mL、18.73mmol）を-78℃で添加し、28℃で19時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、水（10mL）で希釈し、エーテル（2×30mL）で抽出し、食塩水溶液（20mL）で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、（100～200）シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中15% EtOAc（勾配系）で溶出すると、所望の生成物2, 2-ジメチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート（2.4g、5.98mmol、収率38.3%）が淡黄色液体として得られたGCMS（ m/z ）：260 [$M+H$]⁺。

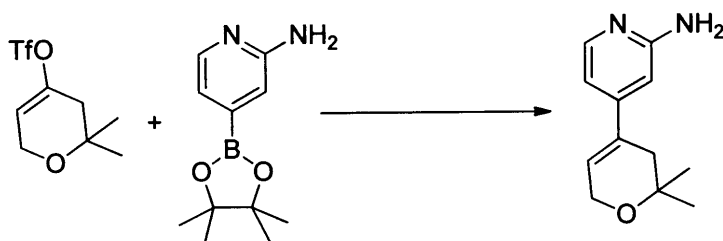
20

【0583】

4-（2, 2-ジメチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリジン-2-アミンの合成

30

【化255】



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）ピリジン-2-アミン（1.0g、4.54mmol）、2, 2-ジメチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート（2.365g、9.09mmol）およびリン酸三カリウム（2.89g、13.63mmol）の1, 4-ジオキサン（30mL）中懸濁液を室温で15分間攪拌し、アルゴンで脱気した。PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（0.186g、0.227mmol）を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物を90℃で4時間攪拌した。反応をTLCで監視した。反応混合物を室温に冷却し、celiteを通して濾過し、EtOAc（20mL）で洗浄した。濾液を取り、濃縮し、EtOAc（20mL）で溶解した。EtOAc層を水（10mL）、引き続いて食塩水溶液（10mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグ

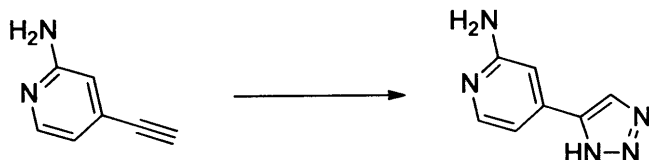
40

50

ラフイーによって精製し、100%DCM（勾配系）で溶出すると、所望の生成物4-（2，2-ジメチル-3，6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル）ピリジン-2-アミン（0.8g、3.79mmol、収率83%）が褐色固体として得られた、LCMS（m/z）：205.2 [M+H]⁺。

【0584】

4-（1H-1，2，3-トリアゾール-5-イル）ピリジン-2-アミンの合成
【化256】



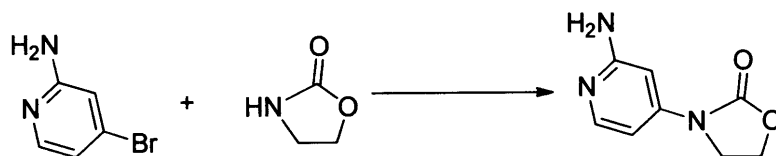
10

4-エチニルピリジン-2-アミン（350mg、2.96mmol）のTMSN3（0.5mL、3.77mmol）中攪拌懸濁液に、マイクロ波中150℃で。得られた反応混合物を同じ温度で30分間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を濾過し、固体化合物をDCM（2mL）で洗浄し、乾燥させると、淡黄色固体の4-（1H-1，2，3-トリアゾール-5-イル）ピリジン-2-アミン（360mg、1.832mmol、収率61.8%）が得られた、LCMS（m/z）：162.1 [M+H]⁺。

20

【0585】

3-（2-アミノピリジン-4-イル）オキサゾリジン-2-オンの合成
【化257】



30

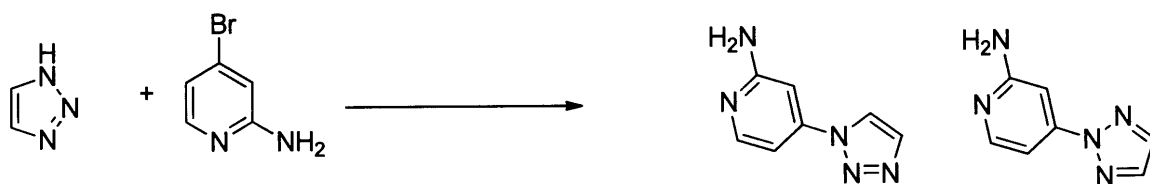
4-ブロモピリジン-2-アミン（1g、5.78mmol）の1，4-ジオキサン（10mL）中攪拌溶液に、オキサゾリジン-2-オン（0.755g、8.67mmol）、炭酸カリウム（1.598g、11.56mmol）、ヨウ化銅（I）（0.110g、0.578mmol）、N，N'-ジメチルエチレンジアミン（0.102g、1.156mmol）を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中110℃で1時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物溶媒を蒸発させ、水（10mL）で希釈し、20分間攪拌して、固体を形成し、濾過し、乾燥させると、3-（2-アミノピリジン-4-イル）オキサゾリジン-2-オン（580mg、3.11mmol、収率53.8%）が淡黄色固体として得られた、LCMS（m/z）：180.0 [M+H]⁺。

40

【0586】

4-（1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）ピリジン-2-アミンおよび4-（2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）ピリジン-2-アミンの合成

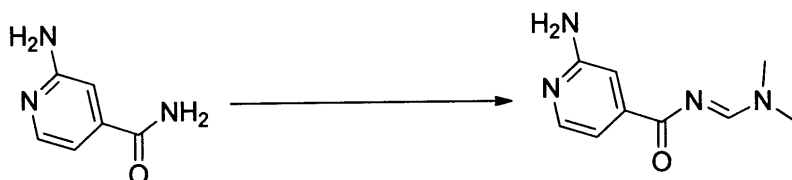
【化 2 5 8】



1H-1, 2, 3-トリアゾール (0.599 g、8.67 mmol)、4-ブロモピリジン-2-アミン (1 g、5.78 mmol) の1, 4-ジオキサン (10 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (1.598 g、11.56 mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.110 g、0.578 mmol) およびN, N-ジメチルエチレンジアミン (0.126 mL、1.156 mmol) を添加した。反応混合物を110℃で1時間、MWで攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×50 mL)、引き続いて食塩水溶液 (50 mL) で抽出し、層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を精製すると、4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-アミン (0.1 g、0.562 mmol、収率9.72%) が灰白色固体として、および4-(2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-アミン (0.3 g、1.787 mmol、収率30.9%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 162.0 $[M+H]^+$ 。

【0587】

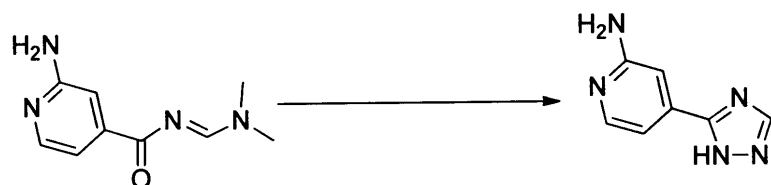
(E)-2-アミノ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)イソニコチンアミドの合成
【化 2 5 9】



2-アミノイソニコチンアミド (5 g、36.5 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (50 mL) 中攪拌溶液に、室温で1, 1-ジメトキシ-N, N-ジメチルメタンアミン (9.76 mL、72.9 mmol) を添加した。得られた反応混合物を27℃で4時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物溶媒を蒸発させ、EtOAc (5×20 mL) および氷冷水で希釈し、有機層を分離し、真空下で濃縮すると、(E)-2-アミノ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)イソニコチンアミド (4.5 g、23.41 mmol、収率64.2%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 193.01 $[M+H]^+$ 。

【0588】

4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミンの合成
【化 2 6 0】



(E)-2-アミノ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)イソニコチンアミド (4 g、20.81 mmol) のエタノール (40 mL) 中攪拌懸濁液に、室温でヒドラジン水和物 (1.042 g、20.81 mmol) を添加した。得られた反応混合物を同じ温度

で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を濾過し、固体化合物をEtOAc(20ml)で洗浄し、濾液を乾燥させると、固体化合物2g(LCMSは40%の所望を示した)が得られた。化合物を分取HPLCによって精製すると、4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン(750mg、4.40mmol、収率21.13%)が褐色固体として得られた、LCMS(m/z):162.0[M+H]⁺。

【0589】

6-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-アミンの合成

【化261】

10



N-メチル-2-ピロリドン(NMP)(4mL)中2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エタノール(1.5g、10.26mmol)を、NaH(0.616g、25.7mmol)の懸濁液に0℃で添加し、反応混合物を28℃で30分間攪拌した。6-フルオロピリジン-2-アミン(1.150g、10.26mmol)を反応混合物に0℃で添加し、120℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、ジクロロメタン(2×60mL)で抽出した。有機層を水(30mL)および飽和食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をDCMで希釈し、中性アルミナを用いて吸収させ、石油エーテル中20~25%EtOAcで溶出し、分画を回収し、濃縮すると6-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-アミン(700mg、2.66mmol、収率25.9%)が得られた、LCMS(m/z):239.0[M+H]⁺。

20

【0590】

3-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オールの合成

【化262】

30



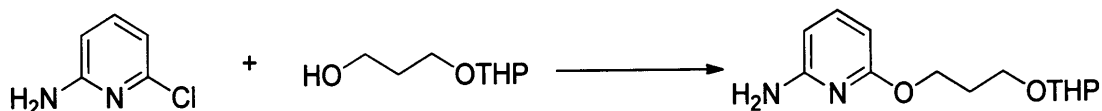
プロパン-1,3-ジオール(1.358g、17.84mmol)を、NaH(1.070g、44.6mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(5mL)中攪拌溶液に0℃で添加し、1時間攪拌し、引き続いて6-フルオロピリジン-2-アミン(1.0g、8.92mmol)を添加し、80℃で2時間攪拌した。反応塊を室温に冷却し、氷冷水にゆっくり添加し、酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を水および食塩水で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を100~200シリカゲルを用いて精製し、100%酢酸エチルで溶出すると、3-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール(0.4g、1.760mmol、収率19.73%)が褐色粘性物として得られた、LCMS(m/z):169.22[M+H]⁺。

40

【0591】

6-(3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)ピリジン-2-アミンの合成

【化 2 6 3】



1, 4-ジオキサン (20 mL) 中 3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール (4.2 g、26.2 mmol) を、NaH (1.307 g、32.7 mmol) の 1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液に 0℃ で添加し、反応混合物を 28℃ で 30 分間攪拌した。1, 4-ジオキサン (20 mL) 中 6-クロロピリジン-2-アミン (2.8 g、21.78 mmol) を 0℃ で反応混合物に添加し、反応混合物を 100℃ で 10 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) と DCM (2×25 mL) に分配した。DCM 層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗 6-((3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロポキシ)ピリジン-2-アミン (5.5 g、18.12 mmol、収率 83%) が褐色油として得られた、LCMS (m/z): 253.2 [M+H]⁺。

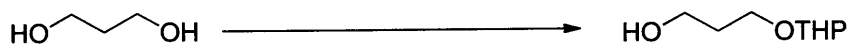
10

【0592】

3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オールの合成

20

【化 2 6 4】



p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.678 g、3.57 mmol) を、プロパン-1, 3-ジオール (5.43 g、71.3 mmol) および 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (3 g、35.7 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中攪拌溶液に 0℃ で添加した。反応混合物を 28℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) と DCM (2×25 mL) に分配した。DCM 層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗 3-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)プロパン-1-オール (4.2 g、26.2 mmol、収率 73.5%) が無色油として得られた。

30

【0593】

3-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オールの合成

【化 2 6 5】



40

2, 2-ジメチルプロパン-1, 3-ジオール (3.0 g、28.8 mmol) を、NaH (2.304 g、57.6 mmol) の N-メチル-2-ピロリドン (NMP) (25 mL) 中攪拌溶液に 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。6-クロロピリジン-2-アミン (4.44 g、34.6 mmol) を反応混合物に 0℃ で添加した。反応混合物を 100℃ で 16 時間攪拌し、反応の進行を TLC で監視した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。有機層を水 (30 mL) および飽和食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た TLC 溶離液: 50% EtOAc/ヘキサン

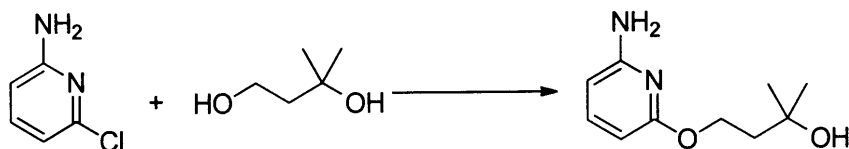
50

、 R_f : 0.3、UV活性。粗化合物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中5% EtOAcで溶出すると、純粋な3-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(1.5g、6.79mmol、収率23.56%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 197.16 $[M+H]^+$ 。

【0594】

4-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オールの合成

【化266】

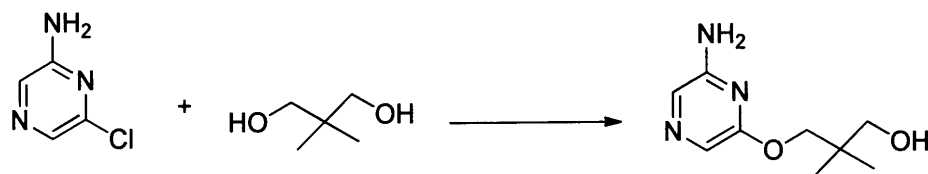


窒素下0℃のNaH(1.167g、29.2mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(2mL)中攪拌懸濁液に、3-メチルブタン-1,3-ジオール(3.04g、29.2mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(2mL)中溶液を0℃で10分間滴加した。10分後、6-クロロピリジン-2-アミン(2.5g、19.45mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)(2mL)中溶液を0℃で10分間滴加した。反応混合物を120℃で16時間加熱した。反応の進行をTLCで監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc(3×30mL)で抽出し、有機溶媒をNa₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル(100~200メッシュ)を使用し、ヘキサン中50~70% EtOAcで溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-((6-アミノピリジン-2-イル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オール(1.5g、7.51mmol、収率38.6%)が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 197.29 $[M+H]^+$ 。

【0595】

3-((6-アミノピラジン-2-イル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オールの合成

【化267】



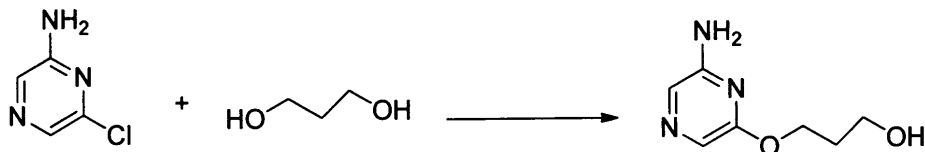
窒素下0℃のNaH(2.316g、57.9mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中攪拌懸濁液に、2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール(4.02g、38.6mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中溶液を0℃で10分間滴加した。10分後、6-クロロピラジン-2-アミン(5g、38.6mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中溶液を0℃で10分間滴加した。反応混合物を120℃で48時間加熱した。TLCは、少量の出発材料を生成物と共に示している。反応混合物を氷冷水(60mL)に注ぎ入れ、水層をEtOAc(2×100mL)で抽出した。有機層を食塩水(50mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、100~200シリカ、溶離液として(石油エーテル中0~50% EtOAc)を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3

ー（（6-アミノピラジン-2-イル）オキシ）-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール（1 g、4.95 mmol、収率12.84%）が得られた、LCMS（m/z）：198.00 [M+H]⁺。

【0596】

3-（（6-アミノピラジン-2-イル）オキシ）プロパン-1-オールの合成

【化268】



10

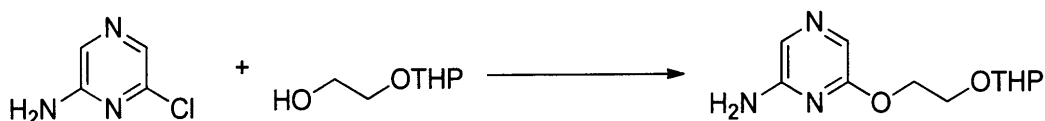
NaH（1.389 g、34.7 mmol）のNMP（2 mL）中懸濁液に、プロパン-1, 3-ジオール（2.64 g、34.7 mmol）のNMP（2 mL）中溶液を窒素下0℃で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、6-クロロピラジン-2-アミン（3 g、23.16 mmol）のNMP（6 mL）中溶液を0℃で15分間にわたって1滴ずつ添加し、140℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（50 mL）でクエンチし、EtOAc（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、（70%）EtOAc／石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、化合物3-（（6-アミノピラジン-2-イル）オキシ）プロパン-1-オール（1.5 g、8.21 mmol、35.5%収率）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：170.09 [M+H]⁺。

20

【0597】

6-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）ピラジン-2-アミンの合成

【化269】



30

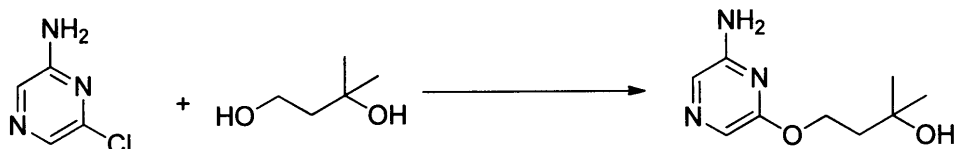
NaH（60%）（0.556 g、23.16 mmol）を、2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エタノール（3.39 g、23.16 mmol）の1, 4-ジオキサン（100 mL）中攪拌溶液に0℃で添加し、次いで、室温で30分間攪拌し、6-クロロピラジン-2-アミン（3 g、23.16 mmol）を0℃で添加し、次いで、これを16時間80℃に保った。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（50 mL）でクエンチし、次いで、氷冷水（20 mL×2）と酢酸エチル（20 mL×2）に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー（100～200シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中60%酢酸エチルで溶出）によって精製すると、6-（2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）オキシ）エトキシ）ピラジン-2-アミン（5 g、20.06 mmol、収率87%）がゴム油として得られた、LCMS（m/z）：240.13 [M+H]⁺。

40

【0598】

4-（（6-アミノピラジン-2-イル）オキシ）-2-メチルブタン-2-オールの合成

【化 2 7 0】



窒素下 0℃の NaH (0.463 g、11.58 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5.00 mL) 中撹拌懸濁液に、3-メチルブタン-1, 3-ジオール (1.206 g、11.58 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5.00 mL) 中溶液を 0℃で 10 分間滴加した。10 分後、6-クロロピラジン-2-アミン (1.0 g、7.72 mmol) の 1, 4-ジオキサン (10.00 mL) 中溶液を 0℃で 10 分間滴加した。反応混合物を 100℃で 16 時間撹拌した。反応の進行を TLC で監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc (3×25 mL) で抽出し、有機溶媒を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル (100~200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中 50~70% EtOAc で溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-((6-アミノピラジン-2-イル) オキシ)-2-メチルブタン-2-オール (1.0 g、5.04 mmol、収率 65.3%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 199.08 [M+H]⁺。

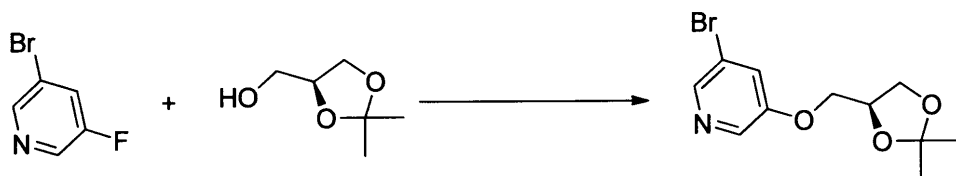
10

20

【0599】

(S)-3-ブromo-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジンの合成

【化 2 7 1】



30

炭酸セシウム (37.0 g、114 mmol) をマルチネック RB に入れた。次いで、フラスコを 0℃に冷却し、N-メチル-2-ピロリドン (NMP) (100 mL) を 3 分間にわたってゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素下で 15 分間撹拌した。次いで、(S)-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メタノール (10 g、76 mmol) を 0℃で 5 分間にわたって滴加した。この懸濁液を室温で 1 時間撹拌した。3-ブromo-5-フルオロピリジン (7.62 mL、73.9 mmol) を添加した後、懸濁液が淡黄色溶液になった。得られた溶液を 75℃で 24 時間撹拌した。反応の進行を、TLC ヘキサン中 40% EtOAc で監視した。TLC は、24 時間後に SM の消費および新しいスポットの形成を示した。反応塊を室温に冷却し、水 (500 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (2×300 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色油を得た。粗生成物を、100~200 メッシュサイズのシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。カラムを EtOAc/ヘキサンの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中 20% EtOAc で溶出した。純粋な化合物を含有する化合物分画を減圧下で濃縮すると、(S)-3-ブromo-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピリジン (10 g、34.0 mmol、収率 44.9%) が淡黄色粘性油として得られた、LCMS (m/z) : 289.99 [M+H]⁺。

40

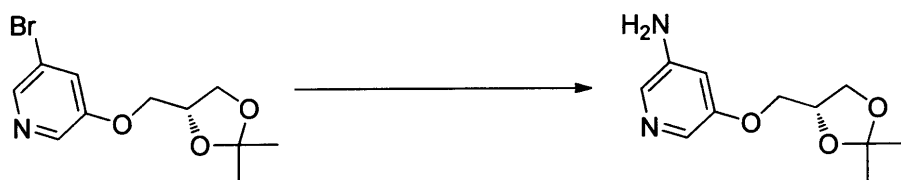
【0600】

(R)-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) ピ

50

リジン-3-アミンの合成

【化272】



(R)-3-ブロモ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン (50 g、174 mmol)、アンモニア水 (25 mL、1155 mmol) を密閉管に入れた。次いで、硫酸銅 (II) (5.54 g、34.7 mmol) を 0℃ で添加した。得られた青色溶液を 2 時間 120℃ に加熱した。反応の進行を TLC DCM 中 10% MeOH で監視し、TLC は 24 時間後に新たなスポットの形成および SM の消費を示した。完了後、反応塊を室温に冷却した。反応塊を 20% NaOH で pH 10 にし、NaCl で飽和し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗褐色固体を得て、これをジエチルエーテルを用いて研和し、4 時間攪拌し、次いで、濾過すると、(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミン (35.4 g、146 mmol、収率 84%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 225.29 [M+H]⁺。

【0601】

(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミンの合成

【化273】



(S)-3-ブロモ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン (10 g、34.7 mmol)、アンモニア水 (100 mL、4621 mmol) を密閉管に入れた。得られた褐色溶液を 24 時間 120℃ に加熱した。反応の進行を TLC DCM 中 10% MeOH で監視し、TLC は 24 時間後に新たなスポットの形成および SM の消費を示した。完了後、反応塊を室温に冷却した。反応塊を 20% NaOH で pH 10 にし、NaCl で飽和し、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミン (6 g、25.8 mmol、収率 74.2%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 225.10 [M+H]⁺。

【0602】

(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-アミンの合成

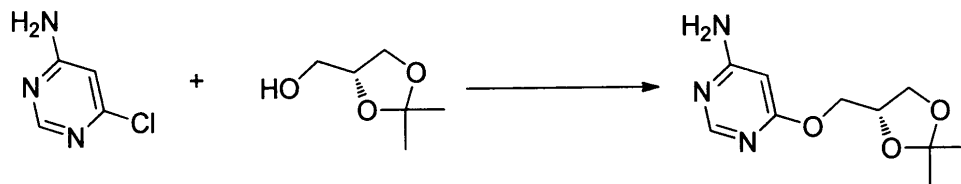
10

20

30

40

【化 2 7 4】

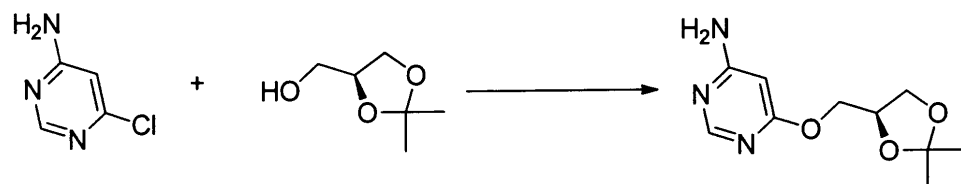


NaH (11.35 g、473 mmol) の THF (100 mL) 中懸濁液に、(R) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (25 g、189 mmol) の THF (150 mL) 中溶液を窒素下 0 °C で滴加した。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。6-クロロピリミジン-4-アミン (19.61 g、151 mmol) を反応混合物に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を 48 時間 90 °C に加熱した。反応が完了した後 (TLC で監視すると、少量の出発材料および極性で観察される新たなスポットを示す)、反応混合物を氷水 (500 mL) に注ぎ入れ、水層を EtOAc (2 × 1000 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡褐色固体 (粗物質) を得た。粗物質をシリカゲルカラム (100 ~ 200、DCM 中 3% MeOH) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の生成物 (R) - 6 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-4-アミン (13 g、53.9 mmol、収率 28.5%) が灰白色固体として得られ、不純化合物 (10 g) も得られた。LCMS (m/z) : 226.17 (M+H)⁺。

【0603】

(S) - 6 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-4-アミンの合成

【化 2 7 5】

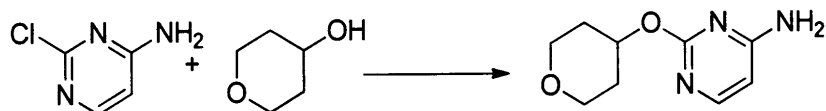


NaH (9.08 g、378 mmol) の THF (150 mL) 中懸濁液に、(S) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (20 g、151 mmol) の THF (200 mL) 中溶液を窒素下 0 °C で滴加し、得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。6-クロロピリミジン-4-アミン (15.68 g、121 mmol) を反応塊に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を 48 時間 90 °C に加熱した。反応が完了した後 (TLC で監視すると、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが極性で観察される)、反応塊を氷水 (200 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡褐色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル (200 mL) 中で 30 分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させると、(S) - 6 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリミジン-4-アミン (13 g、57.3 mmol、収率 37.9%) が淡褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 225.96 [M+H]⁺。

【0604】

2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキシ) ピリミジン-4-アミンの合成

【化 2 7 6】

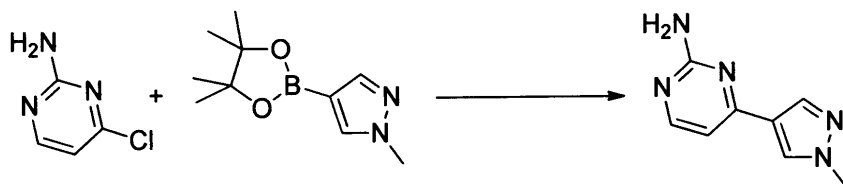


窒素下で攪拌したテトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール（25 g、245 mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（500 mL）中溶液に、27℃で10分間、NaH（22.52 g、563 mmol）を添加し、1時間後、27℃で2-クロロピリミジン-4-アミン（22.20 g、171 mmol）を添加した。反応混合物を85℃で36時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCはSMと共に極性スポットを示した。反応塊を氷冷水200 mLに注ぎ入れ、EtOAc（3×200 mL）で抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、（60～120）シリカメッシュを用いるカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、出発材料をヘキサン中50% EtOAcで溶出し、必要な化合物をヘキサン中90% EtOAcで溶出し、合わせた化合物分画を濃縮すると、2-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）オキシ）ピリミジン-4-アミン（9 g、39.9 mmol、収率16.31%）が得られた、LCMS（m/z）：196.00 [M+H]⁺。

【0605】

4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリミジン-2-アミンの合成

【化 2 7 7】

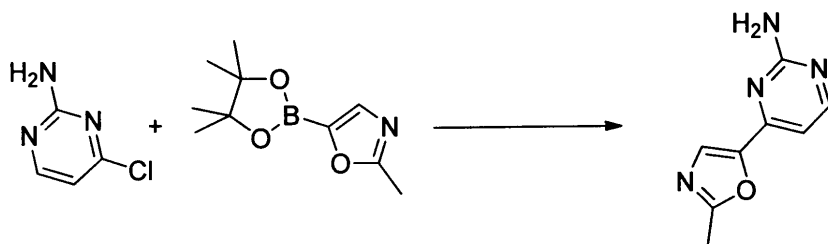


4-クロロピリミジン-2-アミン（800 mg、6.18 mmol）、固体1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（1927 mg、9.26 mmol）およびK₃PO₄（3932 mg、18.53 mmol）の1,4-ジオキサン（20 mL）、水（5.00 mL）中脱気溶液を室温で攪拌した。次いで、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（756 mg、0.926 mmol）を添加し、5分間脱気した。次いで、反応混合物を80℃で15時間30分攪拌した。反応混合物をTLCで監視した。反応物を室温に冷却した。有機相を蒸発させ、水50 mLを添加し、酢酸エチル（3×70 mL）で抽出し、飽和食塩水50 mLで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中90% EtOAc）によって精製すると、4-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）ピリミジン-2-アミン（600 mg、3.42 mmol、収率55.5%）が灰白色固体として得られた、LCMS（m/z）：176.1 [M+H]⁺。

【0606】

4-（2-メチルオキサゾール-5-イル）ピリミジン-2-アミンの合成

【化 2 7 8】

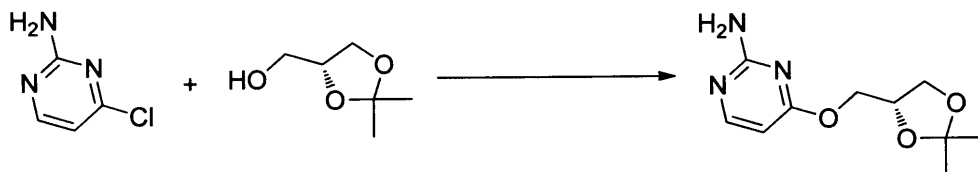


4-クロロピリミジン-2-アミン（1.5 g、11.58 mmol）の1,4-ジオキサン（20 mL）および水（5 mL）混合物中攪拌溶液に、リン酸カリウム（3.69 g、17.37 mmol）および2-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）オキサゾール（2.421 g、11.58 mmol）を室温で添加した。反応塊を窒素で15分間脱気し、PdCl₂（dppf）-CH₂Cl₂付加物（0.095 g、0.116 mmol）を添加し、得られた反応塊を窒素下80℃で16時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視し、TLCは極性の複数スポットの形成を示し、SMが消費された。反応混合物を濃縮し、水50 mLおよびDCM 60 mLで希釈し、Hi-flow床に通過させ、有機層を分離し、DCM（2×50 mL）で抽出し、有機層を合わせ、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム（24 g、石油エーテル中60% EtOAc）を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中EtOAcの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中60% EtOAcで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、4-（2-メチルオキサゾール-5-イル）ピリミジン-2-アミン（1.2 g、6.66 mmol、収率57.5%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：177.11 [M+H]⁺。

【0607】

(R)-4-（（2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピリミジン-2-アミンの合成

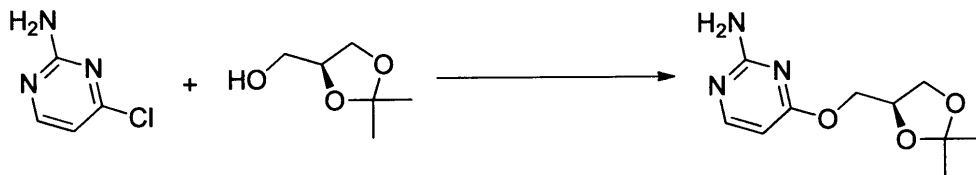
【化 2 7 9】



NaH（9.08 g、378 mmol）のTHF（150 mL）中懸濁液に、(R)-（2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル）メタノール（20 g、151 mmol）のTHF（250 mL）中溶液を窒素下0℃で滴加した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌した。4-クロロピリミジン-2-アミン（15.68 g、121 mmol）を反応混合物に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を48時間90℃に加熱した。反応が完了した後（TLCで監視すると、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが極性で観察された）、反応混合物を氷水（250 mL）に注ぎ入れ、水層をEtOAc（2×300 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡黄色液体（粗物質）を得た。得られた粗物質を0~50% EtOAc-石油エーテルを使用することによりカラム（100~200シリカゲル）によって精製すると、(R)-4-（（2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル）メトキシ）ピリミジン-2-アミン（13 g、57.0 mmol、収率37.7%）が淡黄色固体として得られた。LCMS（m/z）：226.20 [M+H]⁺。

【0608】

(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンの合成
【化280】



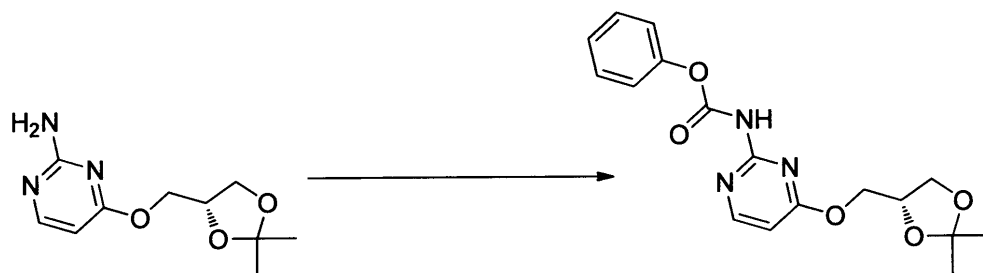
10

NaH (8.25 g、189 mmol) の 1,4-ジオキサン (200 mL) 中懸濁液に、(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール (10 g、76 mmol) の 1,4-ジオキサン (50 mL) 中溶液を窒素下 0℃ で滴加した。得られた懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。4-クロロピリミジン-2-アミン (7.84 g、60.5 mmol) を反応混合物に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を 48 時間 90℃ に加熱した。反応混合物を 28℃ に冷却し、水 (200 mL) と EtOAc (200 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が得られた (TLC 溶離液：ニート酢酸エチル R_f 0.3; UV 活性)。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (100~200 メッシュシリカゲル、ヘキサン中 60% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、(S)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミン (8.0 g、35.4 mmol、収率 46.8%) が淡黄色固体として得られた LCMS (m/z) 226.30 (M+H)⁺。

20

【0609】

(R)-フェニル (4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバメートの合成
【化281】



30

窒素下室温で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル (2.71 g、17.31 mmol) およびピリジン (1.724 mL、21.31 mmol) のジクロロメタン (DCM) (50 mL) 中溶液に (R)-4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミン (3.0 g、13.32 mmol) を添加した。反応混合物を 28℃ で 2 時間攪拌した。反応を TLC で監視した。反応混合物を水 (75 mL) で希釈し、DCM (2×75 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物に、ジエチルエーテルとペンタン (3:1) の混合物を添加し、10 分間攪拌し、濾過すると、(R)-フェニル (4-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)カルバメート (2.5 g、2.375 mmol、収率 17.83%) が得られた、LCMS (m/z) : 346.21 [M+H]⁺。

40

【0610】

2-((2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリミジン-4-アミンの合成

50

【化 2 8 2】



NaH (0.741 g、30.9 mmol) を、2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エタノール (4.51 g、30.9 mmol) の1,4-ジオキサン (120 mL) 中攪拌溶液に0℃で添加し、次いで、室温で30分間攪拌し、2-クロロピリミジン-4-アミン (4 g、30.9 mmol) を0℃で添加し、次いで、これを16時間80℃に保った。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水 (50 mL) でクエンチし、次いで、氷冷水 (50 mL × 2) と酢酸エチル (50 mL × 2) に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー (100~200シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中60%酢酸エチルで溶出) によって精製すると、2-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリミジン-4-アミン (4 g、16.05 mmol、収率52.0%) がゴム油として得られた、LCMS (m/z) : 239.9 [M+H]⁺。

10

20

【0611】

3-((4-アミノピリミジン-2-イル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール

【化 2 8 3】



窒素下0℃のNaH (2.316 g、57.9 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌懸濁液に、2,2-ジメチルプロパン-1,3-ジオール (4.02 g、38.6 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中溶液を0℃で10分間滴加した。10分後、2-クロロピリミジン-4-アミン (5 g、38.6 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中溶液を0℃で10分間滴加した。反応混合物を120℃で16時間加熱した。TLCは、少量の出発材料を生成物と共に示している。反応混合物を氷冷水 (60 mL) に注ぎ入れ、水層をEtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、100~200シリカ、溶離液として (石油エーテル中0~50% EtOAc) を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、3-((4-アミノピリミジン-2-イル)オキシ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (800 mg、4.04 mmol、収率10.47%) が得られた、LCMS (m/z) : 198.09 [M+H]⁺。

30

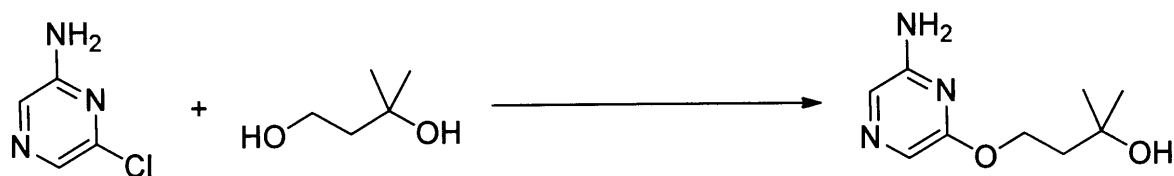
40

【0612】

4-((6-アミノピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オール

合成

【化 2 8 4】



窒素下 0℃の NaH (0.463 g、11.58 mmol) の 1,4-ジオキサン (5.00 mL) 中攪拌懸濁液に、3-メチルブタン-1,3-ジオール (1.206 g、11.58 mmol) の 1,4-ジオキサン (5.00 mL) 中溶液を 0℃で 10 分間滴加した。10 分後、6-クロロピラジン-2-アミン (1.0 g、7.72 mmol) の 1,4-ジオキサン (10.00 mL) 中溶液を 0℃で 10 分間滴加した。反応混合物を 100℃で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、EtOAc (3×25 mL) で抽出し、有機溶媒を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル (100～200 メッシュ) を使用し、ヘキサン中 50～70% EtOAc で溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-((6-アミノピラジン-2-イル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オール (1.0 g、5.04 mmol、収率 65.3%) が褐色固体として得られた、LCMS (m/z) : 199.08 [M+H]⁺。

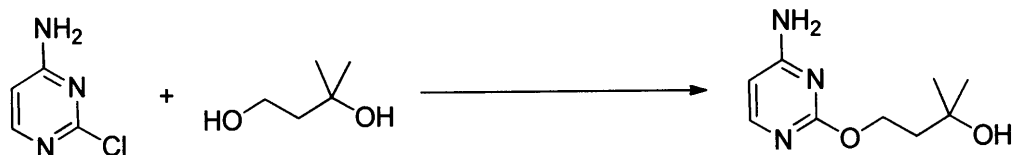
10

20

【0613】

4-((4-アミノピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オールの合成

【化 2 8 5】



30

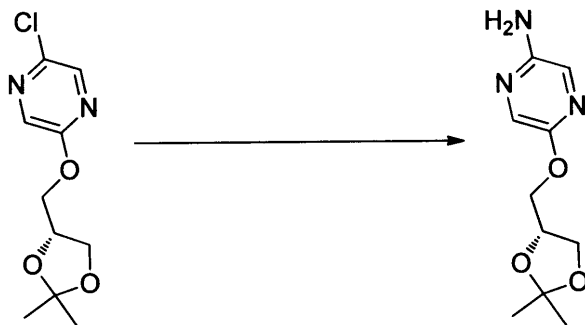
窒素下 0℃の NaH (1.698 g、42.5 mmol) の 1,4-ジオキサン (100 mL) 中攪拌懸濁液に、3-メチルブタン-1,3-ジオール (4.42 g、42.5 mmol) の 1,4-ジオキサン (50 mL) 中溶液を 0℃で 15 分間滴加した。10 分後、2-クロロピリミジン-4-アミン (5.00 g、38.6 mmol) を 0℃で 15 分間少しずつ添加した。反応混合物を 100℃で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC で監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、濃縮して粘着性塊を粗生成物として得た。粗生成物をシリカゲル (60～120 メッシュ) を使用し、ヘキサン中 50～70% EtOAc で溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、4-((4-アミノピリミジン-2-イル)オキシ)-2-メチルブタン-2-オール (6.3 g、29.6 mmol、収率 77%) が灰白色固体として得られた、LCMS (m/z) : 198.30 [M+H]⁺。

40

【0614】

(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの合成

【化 2 8 6】



10

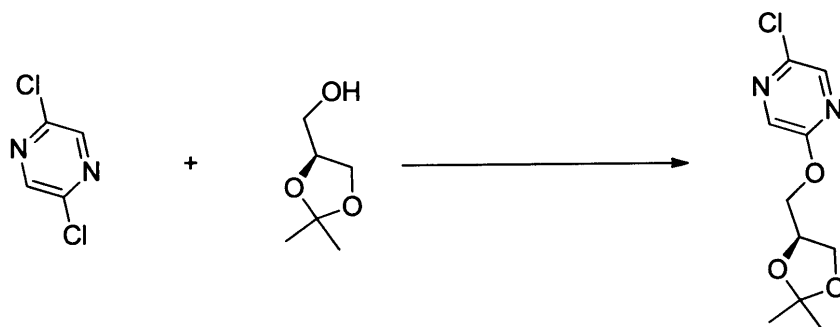
(R)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン(12 g、49.0 mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(20 mL)中攪拌溶液に、密閉管中で水酸化アンモニウム(300 mL、1926 mmol)および硫酸銅(II)(1.566 g、9.81 mmol)を添加した。反応混合物を120℃で18時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視し、TLCは、未反応SMと共に極性スポットの形成を示す。反応混合物を水(300 mL)で希釈し、EtOAc(3×200 mL)で抽出し、有機層を合わせ、水(100 mL)、食塩水溶液(100 mL)で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン(10 g、3.97 mmol、収率8.09%)が黄色油状粗化合物として得られた、LCMS(m/z): 226.13 (M+H)⁺。

20

【0615】

(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジンの合成

【化 2 8 7】



30

窒素下0℃で攪拌した(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(8.87 g、67.1 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(50 mL)中懸濁液に、炭酸セシウム(32.8 g、101 mmol)を添加し、得られた反応混合物を0℃で1時間攪拌した。これに、2,5-ジクロロピラジン(10 g、67.1 mmol)を添加した。得られた反応混合物を100℃で6時間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されて0.3 Rfの新たな極性スポットを形成したことを示した。反応塊を室温に冷却し、水(100 mL)を添加し、酢酸エチル(100 mL)で抽出した。有機層を水(100 mL×2)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を淡褐色液体として得た。粗生成物をシリカゲル(60~120)カラムに添加し、Hex/EtOAcで溶出した。回収分画：ヘキサン中30% EtOAc、生成物を溶出した。生成物画分を濃縮すると、(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン(12 g、47.7 mmol、収率71.0%)が淡褐色液体として

40

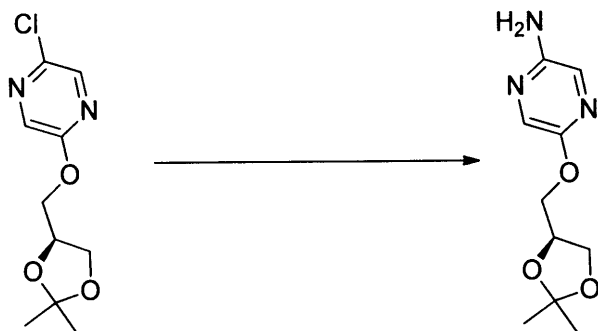
50

得られた、LCMS (m/z): 244.90 $[M+H]^+$ 。

【0616】

(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの合成

【化288】



10

室温で攪拌した(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン(10g、40.9mmol)のテトラヒドロフラン(THF)(10mL)中溶液に、水酸化アンモニウム(63.7mL、409mmol)および硫酸銅(II)(3.26g、20.44mmol)を室温で添加した。反応混合物を密閉管中130℃で2日間攪拌した。反応の進行をTLCで監視した。TLCは出発材料が消費されたことを示した。反応塊を室温に冷却し、水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(250mL×2)で抽出した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗化合物が褐色粘性化合物として得られた。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、DCM/EtOAcで溶出した。回収分画：石油エーテル中50%EtOAc、生成物を溶出した。生成物画分を濃縮すると、(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン(2g、8.77mmol、収率21.46%) (N35119-51-A2)が淡褐色固体として得られた。NMR: CDCl₃中はLCMS (m/z): 226.09 $[M+H]^+$ と一致。

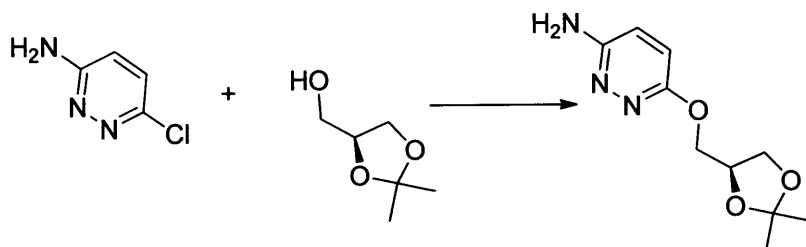
20

30

【0617】

(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-アミンの合成

【化289】



40

KOtBu(12.99g、116mmol)の1,4-ジオキサン(300mL)中懸濁液に、(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(4.08g、30.9mmol)の20mL中溶液を窒素下0℃で滴加した。得られた懸濁液を室温で1時間攪拌した。6-クロロピリダジン-3-アミン(5g、38.6mmol)を室温で反応混合物部分に添加し、得られた懸濁液を16時間110℃に加熱した。反応が完了した後(TLCで監視すると、少量の出発材料および極性で観察される新たなスポットを示す)、反応混合物を氷水(50mL)に注ぎ入れ、水層をEtOAc(

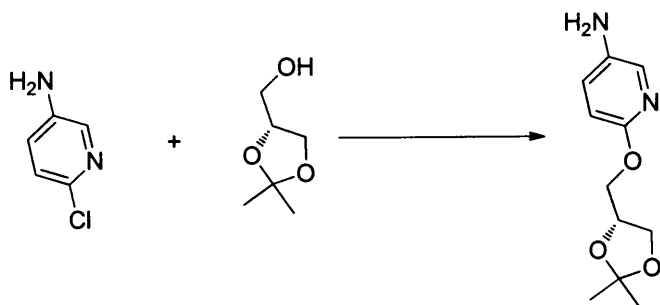
50

2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させた。LCMS (m/z): 226.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0618】

(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミンの合成

【化290】



10

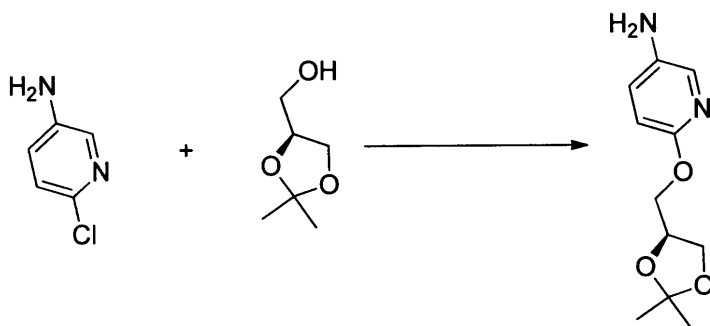
(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (27.8 g、210 mmol) を、KOtBu (45.8 g、408 mmol) の NMP (200 mL) 中攪拌溶液に 0 °C で添加し、次いで、室温で 1 時間攪拌し、0 °C に冷却し、6-クロロピリジン-3-アミン (15 g、117 mmol) を添加し、144 時間 110 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (500 mL × 2) と EtOAc (200 mL × 4) に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、カラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中 50 % 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、(R)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミン (8 g、35.1 mmol、収率 30.1 %) が褐色油として得られた、LCMS (m/z): 225.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0619】

(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミンの合成

【化291】



40

(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (18.50 g、140 mmol) を、KOtBu (30.5 g、272 mmol) の NMP (600 mL) 中攪拌溶液に 0 °C で添加し、次いで、室温で 1 時間攪拌し、0 °C に冷却し、6-クロロピリジン-3-アミン (10.0 g、78 mmol) を添加し、88 時間 110 °C に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL × 2) と EtOAc (100 mL × 2) に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗化合物がゴムとして得られた (TLC 溶離液: 100 % 酢酸エチル、 R_f 0.5; UV 活性)。粗生成物を、ヘキサン中 50 % EtOAc で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ) によって精製すると

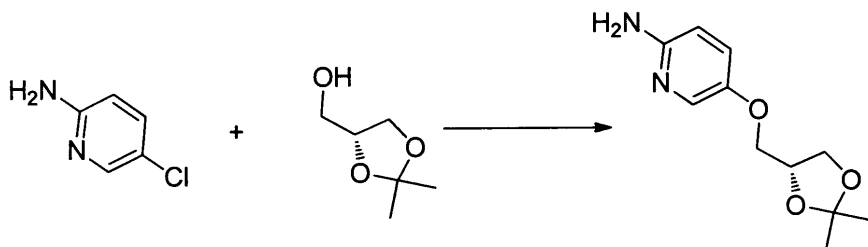
50

、(S)-6-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-3-アミン(10.0g、41.7mmol、収率53.6%)が暗色粘着性塊として得られた、LCMS(m/z)225.0($M+H$)⁺。

【0620】

(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンの合成

【化292】



10

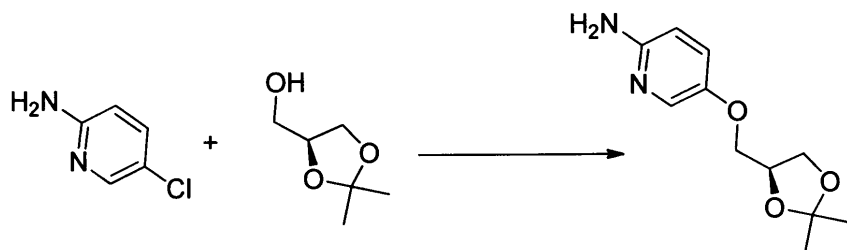
(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(30.7g、232mmol)を、KOtBu(70.1g、624mmol)のNMP(800mL)中攪拌溶液に0℃で添加し、次いで、室温で1時間攪拌し、0℃に冷却し、5-フルオロピリジン-2-アミン(20g、178mmol)を添加し、114時間110℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(500mL×2)とEtOAc(500mL×4)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中80%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミン(10g、40.1mmol、収率22.50%)が褐色油として得られた、LCMS:225.0($M+H$)。

20

【0621】

(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-アミンの合成

【化293】



30

40

NaH(12.84g、268mmol)を、(S)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(31.8g、241mmol)のジメチルスルホキシド(DMSO)(100mL)中攪拌溶液に0℃で添加し、次いで、室温で1時間攪拌し、0℃に冷却し、5-フルオロピリジン-2-アミン(15.0g、134mmol)を添加し、60時間110℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)とEtOAc(100mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た(TLC:溶離液:100%酢酸エチル、R_f0.5;UV活性)。粗生成物をヘキサン中50%EtOAcで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ)によって精製すると、(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピ

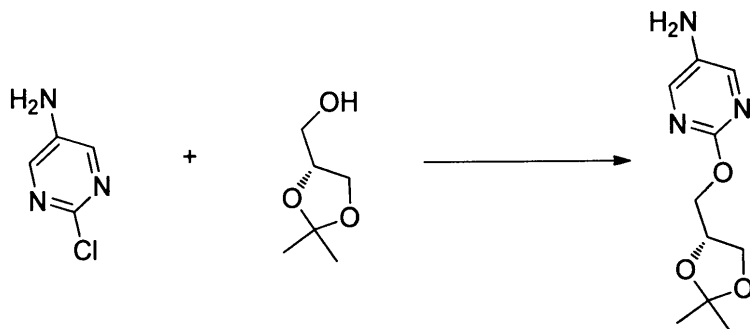
50

リジン-2-アミン (7.2 g、32.1 mmol、収率 23.99%) が淡黄色粘着物として得られた、LCMS (m/z): 225.1 ($M+H$)⁺。

【0622】

(R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-5-アミンの合成

【化294】



10

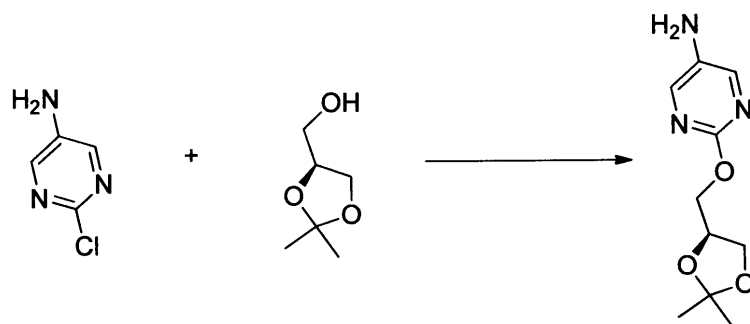
テトラヒドロフラン (75 mL) を NaH (5.56 g、232 mmol) に 0℃ で添加し、テトラヒドロフラン (50 mL) 中 (R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (12.46 mL、100 mmol) を反応混合物に 0℃ で添加し、反応混合物を 28℃ で 1 時間攪拌した。テトラヒドロフラン (25 mL) 中 2-クロロピリミジン-5-アミン (10 g、77 mmol) を添加し、70℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×80 mL) で抽出した。有機層を水 (2×50 mL) および飽和食塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ) によって精製し、生成物をヘキサン中 40~45% 酢酸エチルで溶出すると、(R)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-5-アミン (6.5 g、28.3 mmol、収率 36.6%) が淡黄色固体として得られた LCMS (m/z) 226.0 [$M+H$]⁺。

20

【0623】

(S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-5-アミンの合成

【化295】



40

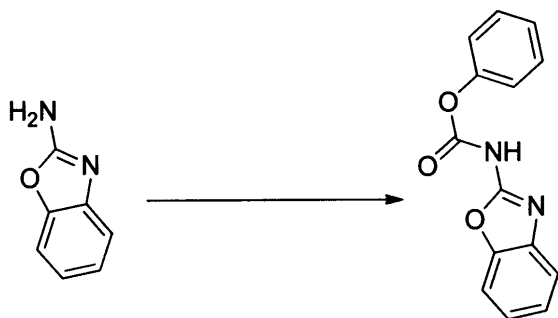
NaH (6.17 g、154 mmol) の THF (100 mL) 中懸濁液に、THF (50 mL) 中 (S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール (13.26 g、100 mmol) を反応混合物に 0℃ で添加し、反応混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した。これに、THF (50 mL) 中 2-クロロピリミジン-5-アミン (10 g、77 mmol) を 0℃ で添加し、80℃ にゆっくり加熱し、80℃ で 16 時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を塩化アンモニウム (10 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、これを濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をジェ

50

チルエーテルを用いて研和すると、(S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-5-アミン(5.0 g、19.77 mmol、収率25.6%)が褐色固体として得られた、LCMS (m/z): 226.1 [M+H]⁺。

【0624】

フェニルベンゾ[d]オキサゾール-2-イルカルバメートの合成
【化296】



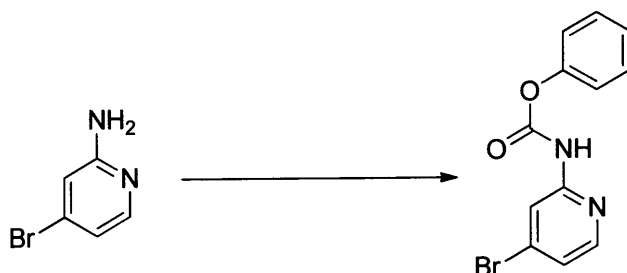
10

窒素下室温で攪拌したピリジン(0.965 mL、11.93 mmol)、カルボノクロリド酸フェニル(1.517 g、9.69 mmol)のジクロロメタン(DCM)(15 mL)中溶液に、ベンゾ[d]オキサゾール-2-アミン(1 g、7.46 mmol)を添加した。反応混合物を30℃で3時間攪拌した。反応をTLCで監視した。反応混合物を水(20 mL)、ジクロロメタン(2×50 mL)で希釈し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水溶液(25 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン中50%エーテルを用いて研和し、分析に供した、LCMS (m/z): 255.19 [M+H]⁺。

20

【0625】

フェニル(4-ブロモピリジン-2-イル)カルバメート
【化297】



30

カルボノクロリド酸フェニル(4.98 g、31.8 mmol)およびPy(3.04 mL、37.6 mmol)のDCM(40 mL)中混合物に、4-ブロモピリジン-2-アミン(5 g、28.9 mmol)のDCM(30 mL)中溶液を室温で滴加した。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。反応が完了した後(TLCで監視したところ、出発材料が完全に消費され、新しいスポットがSMの直上で観察された)、飽和重炭酸ナトリウム溶液(60 mL)を反応塊に添加し、水層をDCM(2×70 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体を得た。得られた固体を石油エーテル(50 mL)中で攪拌し、濾過し、乾燥させると、フェニル(4-ブロモピリジン-2-イル)カルバメート(4 g、6.66 mmol、収率23.03%)が白色固体として得られた、LCMS (m/z): 293.2 (M+H)⁺。

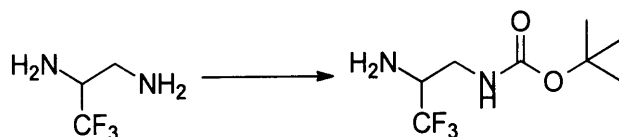
40

【0626】

tert-ブチル(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)カルバメートの合成

50

【化 2 9 8】

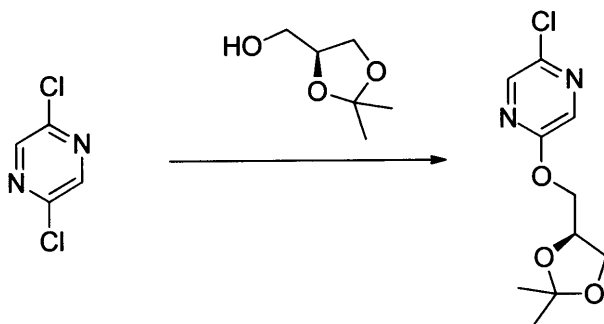


窒素下室温で攪拌した 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジアミン二塩酸塩 (1 g、4.97 mmol)、DIPEA (2.61 mL、14.92 mmol) のジクロロメタン (DCM) (60 mL) 中溶液に、Boc₂O (0.924 mL、3.98 mmol) のジクロロメタン (DCM) (10 mL) 溶液を室温で滴加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応の進行を TLC で監視した。TLC は、非極性スポットの形成および SM の完全な消費を示した。反応混合物を冷水 (50 mL) で希釈し、DCM (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、tert-ブチル (2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル) カルバメート (800 mg、3.51 mmol、収率 70.5%) が無色油として得られた。

【0627】

(S)-2-クロロ-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチル)ピラジンの合成

【化 2 9 9】

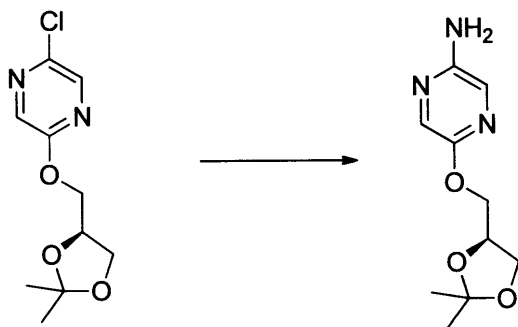


炭酸セシウム (492 g、1510 mmol) の DMF (1000 mL) 中攪拌溶液に、(S)-2-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチル)メタノール (133 g、1007 mmol) を 0℃ で添加した。得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、2, 5-ジクロロピラジン (150 g、1007 mmol) の DMF (500 mL) 中溶液を 0℃ で添加し、得られた反応混合物を 100℃ で 4 時間攪拌した。(TLC 系：石油エーテル中 20% 酢酸エチル、R_f : 0.5、UV 活性)。反応混合物を氷冷水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×200 mL) および食塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：100~200 メッシュ、溶離液：ヘキサン中 10% EtOAc) によって精製すると、所望の生成物 (S)-2-クロロ-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン (200 g、768 mmol、収率 76%) が黄色液体として得られた。LCMS (m/z) : 245.1 [M+H]⁺。

【0628】

(S)-5-((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの合成

【化 3 0 0】



10

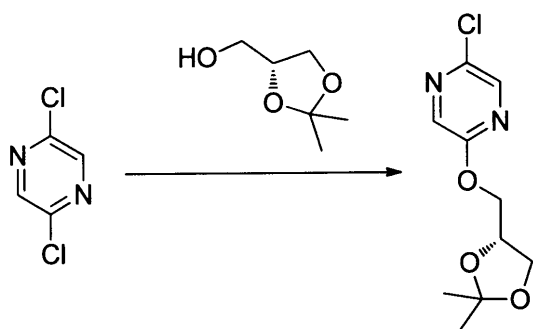
(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン(120 g、490 mmol)のTHF(30 mL)中攪拌溶液に、密閉管中で水酸化アンモニウム(1000 mL、6420 mmol)および硫酸銅(II)(15.66 g、98 mmol)を添加し、得られた反応混合物を120℃で48時間攪拌した(TLC系:石油エーテル中50%酢酸エチル、Rf:0.4、UV活性)。反応混合物を水(300 mL)で希釈し、EtOAc(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200 mL)および食塩水溶液(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲルを使用し、ヘキサン中40% EtOAcで化合物を溶出)によって精製すると、所望の生成物(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン(65 g、280 mmol、収率57.2%)が黄色結晶固体として得られた。LCMS(m/z):226.13 [M+H]⁺。

20

【0629】

(R)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジンの合成

【化 3 0 1】



30

炭酸セシウム(32.8 g、101 mmol)のDMF(100 mL)中攪拌懸濁液に、(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタノール(8.87 g、67.1 mmol)を0℃で添加し、室温で30分間攪拌した。次いで、2,5-ジクロロピラジン(10 g、67.1 mmol)を添加し、得られた反応混合物を100℃で4時間攪拌した。(TLC系:ヘキサン中20%酢酸エチル、Rf:0.5、UV活性)。反応混合物を氷冷水(200 mL)で希釈し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(2×50 mL)および食塩水溶液(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、(R)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン(12 g、43.8 mmol、収率65.3%)が黄色油状化合物として得られた。LCMS(m/z):244.99 [M+H]⁺。

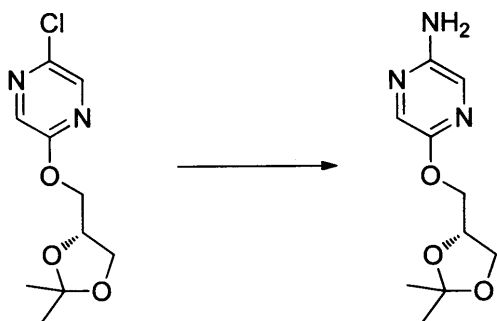
40

50

【0630】

(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミンの合成

【化302】



10

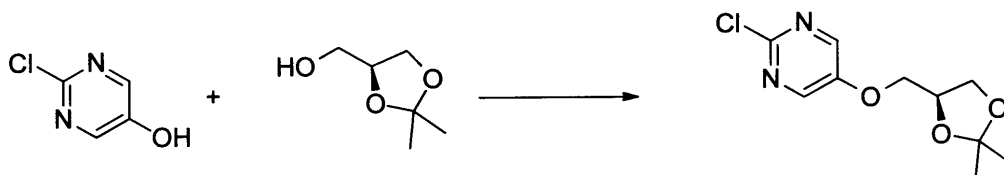
(R)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン(8 g、32.7 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)中攪拌溶液に、密閉管中で水酸化アンモニウム(400 mL、2568 mmol)および硫酸銅(II)(1.044 g、6.54 mmol)を添加し、反応混合物を120℃で48時間攪拌した。(TLC系：ヘキサン中50%酢酸エチル、R_f:0.4、UV活性)。反応混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)、食塩水溶液(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲルを使用し、ヘキサン中40%EtOAcで化合物を溶出)によって精製し、純粋な分画を回収し、減圧下で濃縮すると、(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-アミン(2 g、8.65 mmol、収率26.4%)が黄色結晶固体として得られた。LCMS(m/z):226.10[M+H]⁺。

20

【0631】

(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジンの合成

【化303】



30

2-クロロピリミジン-5-オール(13 g、100 mmol)のTHF(100 mL)中攪拌溶液に、0℃で(S)-2-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(13.16 g、100 mmol)、トリフェニルホスフィン(32.7 g、124 mmol)、引き続いてDEAD(19.71 mL、124 mmol)を添加し、反応物を室温で4時間攪拌した。(TLC溶出系：石油エーテル中30%EtOAc; R_f=0.5; UV活性)。反応混合物を水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(2×75 mL)で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液：ヘキサン中20%EtOAc)によって精製すると、(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン(20 g、79 mmol、収率79%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):245.1

40

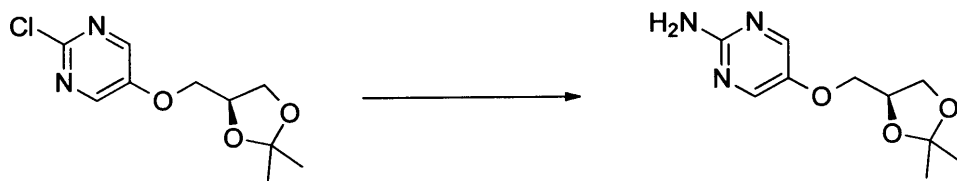
50

0 [M+H]⁺。

【0632】

(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンの合成

【化304】



10

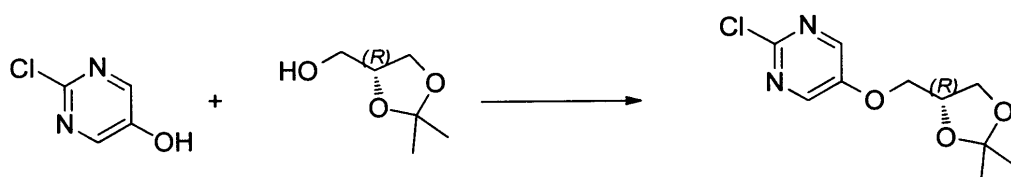
密閉管中の(S)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン(10g、40.9mmol)とアンモニア水(66.3mL、1226mmol)の混合物を120℃で24時間加熱した。(TLC溶出系: 100% EtOAc; R_f=0.2; UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)でクエンチし、EtOAc(2×75mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を黄色固体として得た。粗化合物をn-ペンタン(50mL)を用いて研和すると、(S)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミン(6.6g、28.6mmol、収率70.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 226.17 [M+H]⁺。

20

【0633】

(R)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジンの合成

【化305】



30

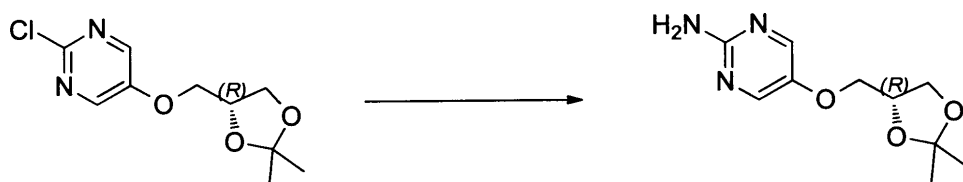
2-クロロピリミジン-5-オール(20g、153mmol)のTHF(100mL)中攪拌溶液に、0℃で(R)-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタノール(24.30g、184mmol)、トリフェニルホスフィン(50.2g、192mmol)、引き続いてDEAD(30.3mL、192mmol)を添加し、反応物を室温で12時間攪拌した。(TLC溶出系: 石油エーテル中70% EtOAc; R_f=0.5; UV活性)。反応混合物を水(100mL)でクエンチし、EtOAc(200mL)に抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液: ヘキサン中35% EtOAc)によって精製すると、(R)-2-クロロ-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン(23g、91mmol、収率59.5%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z): 245.06 [M+H]⁺。

40

【0634】

(R)-5-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-アミンの合成

【化 3 0 6】



密閉管中の (R) - 2 - クロロ - 5 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリミジン (5 g 、 2 0 . 4 4 m m o l) とアンモニア水 (5 0 m l 、 9 2 4 m m o l) の混合物を 1 2 0 ° C で 4 8 時間加熱した。 (T L C 溶出系 : 1 0 0 % E t O A c ; R_f = 0 . 2 ; U V 活性) 。反応混合物を室温に冷却し、水 (5 0 m l) でクエンチし、D C M (2 × 7 5 m l) に抽出した。有機層を分離し、無水 $N a_2 S O_4$ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(R) - 5 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリミジン - 2 - アミン (2 . 7 g 、 1 1 . 5 m m o l 、 収率 5 7 . 5 %) が淡黄色固体として得られた。L C M S (m/z) : 2 2 6 . 0 2 ; $[M+H]^+$ 。

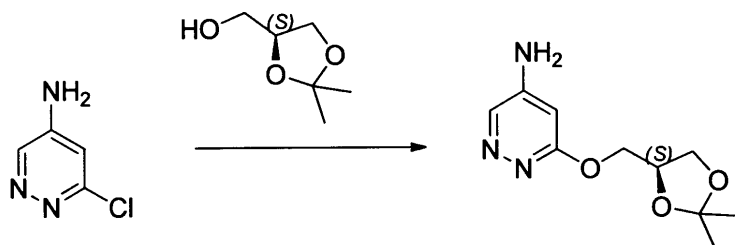
10

【 0 6 3 5】

(S) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリダジン - 4 - アミンの合成

20

【化 3 0 7】



30

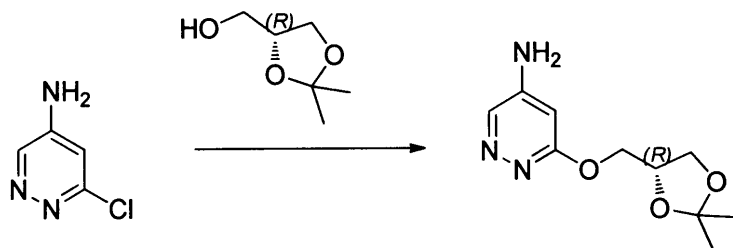
カリウム *tert* - ブトキシド (3 . 9 0 g 、 3 4 . 7 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (5 0 m l) 中攪拌懸濁液に、(S) - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メタノール (2 . 7 5 g 、 2 0 . 8 4 m m o l) を 0 ° C で添加し、反応混合物を 2 5 ° C で 1 時間攪拌した。次いで、窒素雰囲気下で、6 - クロロピリダジン - 4 - アミン (1 . 5 g 、 1 1 . 5 8 m m o l) を反応混合物に添加し、得られた反応混合物を 1 1 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。 (T L C 系 : ニート酢酸エチル、 R_f : 0 . 3) 。反応混合物を氷冷水 (4 0 m l) に注ぎ入れ、E t O A c (2 × 8 0 m l) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (5 0 m l) で洗浄し、無水 $N a_2 S O_4$ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、溶離液 : 石油エーテル中 6 5 % 酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (S) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリダジン - 4 - アミン (1 . 0 g 、 4 . 2 8 m m o l 、 収率 3 7 . 0 %) が白色固体として得られた。L C M S (m/z) : 2 2 6 . 2 0 $[M+H]^+$ 。

40

【 0 6 3 6】

(R) - 6 - ((2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリダジン - 4 - アミンの合成

【化 3 0 8】



10

カリウム *tert*-ブトキシド (7.80 g、69.5 mmol) の 1, 4-ジオキサン (50 mL) 中攪拌懸濁液に、(R) - (2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メタノール (5.20 mL、41.7 mmol) を 0 °C で添加し、反応混合物を窒素雰囲気下 25 °C で 1 時間攪拌した。次いで、6-クロロピリダジン-4-アミン (3 g、23.16 mmol) を反応混合物に添加し、得られた反応混合物を 110 °C で 16 時間攪拌した。(TLC 系酢酸エチル、R_f: 0.3)。反応混合物を氷冷水 (40 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、溶離液: 石油エーテル中 65% 酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (R) - 6 - ((2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メトキシ) ピリダジン-4-アミン (2.2 g、9.66 mmol、収率 41.7%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 226.05 [M+H]⁺、R_t = 1.00 分。

20

化合物実施例

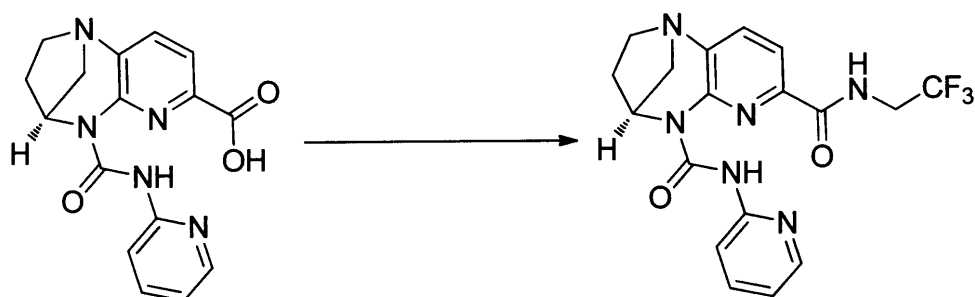
【0637】

実施例 1

(4S) - 7 - (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル) - N - (ピリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5 (2H) - カルボキサミドの合成

【化 3 0 9】

30



40

(4S) - 5 - (ピリジン-2-イルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (200 mg、0.615 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中攪拌溶液に、HATU (351 mg、0.922 mmol) および DIPEA (0.215 mL、1.230 mmol) を添加した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン (122 mg、1.230 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 30 mL で希釈し、EtOAc (2 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物 (150 mg) 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 (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ) によって精製すると、(4S) - 7 - (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-カ

50

ルボニル) - N - (ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5 (2 H) - カルボキサミド (90 mg、0.22 mmol、収率 36%) が白色固体として得られた (TLC: R_f 値: 0.25、ニート酢酸エチル)、LCMS (m/z): 407.2 [M+H]⁺。

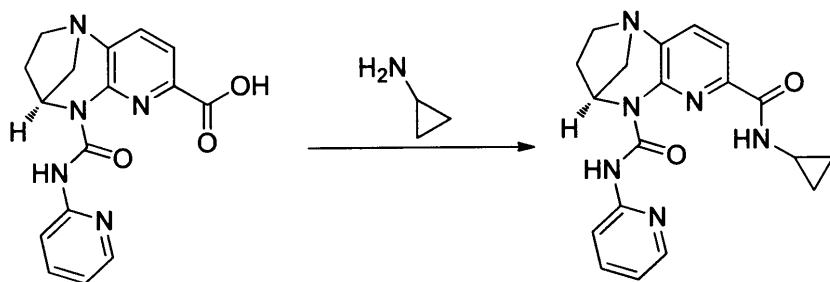
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.38 (s, 1H), 8.68 (t, J = 6.69 Hz, 1H), 8.32 - 8.37 (m, 1H), 8.00 (dt, J = 8.33, 0.99 Hz, 1H), 7.85 (td, J = 7.84, 1.86 Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.12 (ddd, J = 7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 3H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 2.23 (dddd, J = 13.76, 9.92, 6.03, 3.84 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H).

【0638】

実施例 2

(4S) - N7 - シクロプロピル - N5 - (ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成

【化310】



(4S) - 5 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (250 mg、0.615 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温で HATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) およびシクロプロパンアミン (65.3 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル 2 × 15 mL で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂/MeOH で溶出) によって精製すると、(4S) - N7 - シクロプロピル - N5 - (ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (140 mg、0.384 mmol、収率 50.0%) が灰白色固体として得られた。(TLC 系: DCM 中 10% メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 365.28 [M+H]⁺。

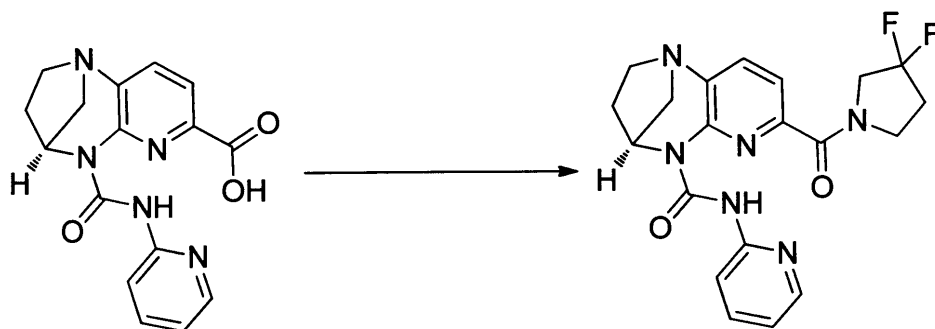
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.10 (s, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 8.11 - 8.01 (m, 2H), 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.14 (ddd, J = 7.23, 4.93, 0.99 Hz, 1H), 5.45 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 2H), 2.23 (dddd, J = 13.67, 9.84, 5.97, 3.84 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 13.81, 7.13 Hz, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 2H), 0.78 - 0.66 (m, 2H).

【0639】

実施例 3

(4S)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)-N-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミドの合成

【化311】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400 mg、1.230 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中攪拌溶液に、HATU(701 mg、1.844 mmol)、DIPEA(0.429 mL、2.459 mmol)および3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(212 mg、1.475 mmol)を室温で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水30 mLで希釈し、EtOAc(2×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ)によって精製すると、(4S)-7-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボニル)-N-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミド(110 mg、0.254 mmol、収率20.67%)が白色固体として得られた(TLC：R_f値：0.25、ニート酢酸エチル)、LCMS(m/z)：415.15 [M+H]⁺。

20

30

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ ppm 12.84(d, J=10.52 Hz, 1H), 8.38-8.31(m, 1H), 8.09(t, J=7.89 Hz, 1H), 7.82-7.74(m, 1H), 7.70(dd, J=7.67, 5.48 Hz, 1H), 7.36(dd, J=7.56, 5.59 Hz, 1H), 7.10(d, J=6.36 Hz, 1H), 5.49(dd, J=5.92, 3.29 Hz, 1H), 4.27-3.97(m, 3H), 3.80(t, J=7.56 Hz, 1H), 3.19-3.09(m, 2H), 2.97(d, J=2.19 Hz, 1H), 2.34-2.14(m, 3H), 2.01-1.81(m, 2H)。

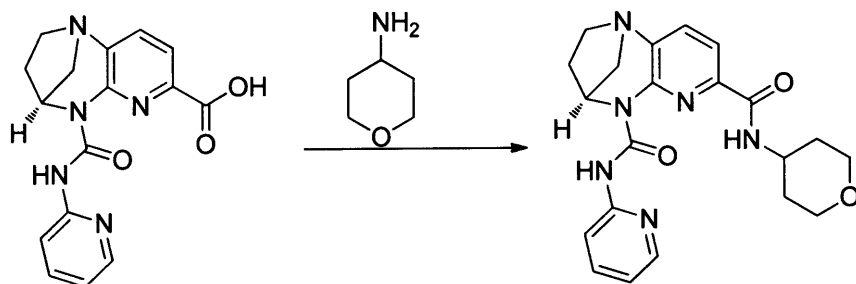
【0640】

実施例 4

(4S)-N-5-(ピリジン-2-イル)-N-7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 1 2】



10

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(250 mg、0.768 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5 mL)中溶液に、窒素下室温でHATU(584 mg、1.537 mmol)、DIPEA(0.268 mL、1.537 mmol)およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(117 mg、1.153 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル2×15 mLで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル 2%CH₂Cl₂/MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N-5-((ピリジン-2-イル)-N-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(125 mg、0.298 mmol、収率38.8%)が灰白色固体として得られた。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f値:0.35)、LCMS(m/z):409.34[M+H]⁺。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.12(s, 1H), 8.44-8.19(m, 1H), 8.10(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.95-7.79(m, 2H), 7.71(q, J=7.75 Hz, 2H), 7.26-7.04(m, 1H), 5.47(dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.30-4.03(m, 1H), 3.95(br d, J=10.30 Hz, 2H), 3.54-3.34(m, 2H), 3.22-2.83(m, 4H), 2.33-2.07(m, 1H), 2.00-1.55(m, 5H)。

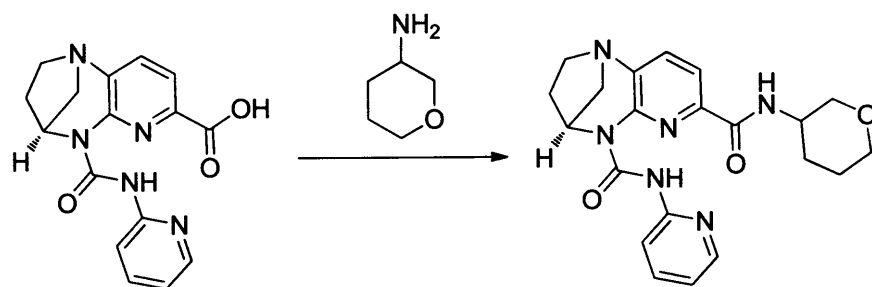
30

【0641】

実施例 5

(4S)-N-5-((ピリジン-2-イル)-N-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 1 3】



40

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(250 mg、0.768 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5 mL)中溶

50

液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) およびテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (117 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル 2 × 15 mL で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂ / MeOH で溶出) によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (240 mg、0.580 mmol、収率75%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 409.34 [M+H]⁺。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.98 (br s, 1H), 8.35 (br d, J = 4.17 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.85 (br t, J = 7.78 Hz, 1H), 7.80-7.60 (m, 3H), 7.20-7.06 (m, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 4.01 (ddt, J = 13.48, 9.15, 4.80, 4.80 Hz, 1H), 3.93-3.73 (m, 2H), 3.36 (br t, J = 10.30 Hz, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.33-2.12 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 3H)。

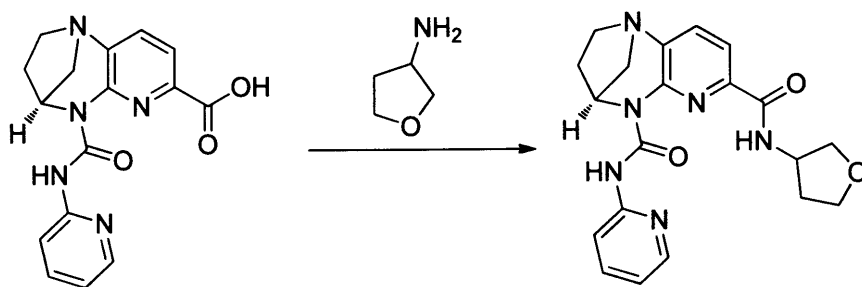
20

【0642】

実施例 6

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化314】



30

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (250 mg、0.768 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) およびテトラヒドロフラン-3-アミン (100 mg、1.153 mmol) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル 2 × 15 mL で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂ / MeOH で溶出) によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(テトラヒドロフラン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (140 mg、0.353 mmol、収率45.9%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 395.23 [M+H]⁺。

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 13.01 (s, 1H), 8.30 (dd, $J=4.93, 0.99$ Hz, 1H), 7.98–8.17 (m, 2H), 7.93–7.77 (m, 1H), 7.74–7.60 (m, 2H), 7.13 (ddd, $J=7.23, 4.93, 0.99$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J=5.70, 3.07$ Hz, 1H), 4.75–4.44 (m, 1H), 4.05–3.55 (m, 4H), 3.23–2.81 (m, 4H), 2.37–2.15 (m, 2H), 2.16–2.05 (m, 1H), 2.16–1.78 (m, 1H).

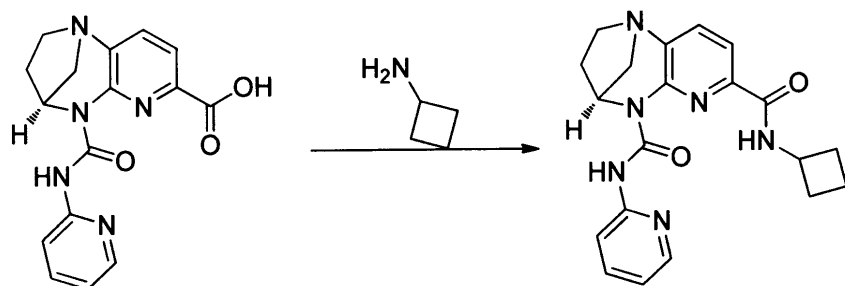
【0643】

実施例 7

(4S)-N-7-シクロブチル-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

10

【化315】



20

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (250 mg、0.768 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) およびシクロブタンアミン (82 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応物を氷水で希釈し、酢酸エチル2×15 mLで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂/MeOHで溶出) によって精製すると、(4S)-N-7-シクロブチル-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (240 mg、0.634 mmol、収率83%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 379.28 [M+H]⁺。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 13.16 (s, 1H), 8.44–8.26 (m, 1H), 8.23–8.02 (m, 2H), 7.99–7.76 (m, 1H), 7.76–7.55 (m, 2H), 7.14–7.08 (m, 1H), 5.47 (dd, $J=5.81, 3.18$ Hz, 1H), 4.69–4.37 (m, 1H), 3.21–2.85 (m, 4H), 2.41–2.10 (m, 5H), 2.03–1.57 (m, 3H).

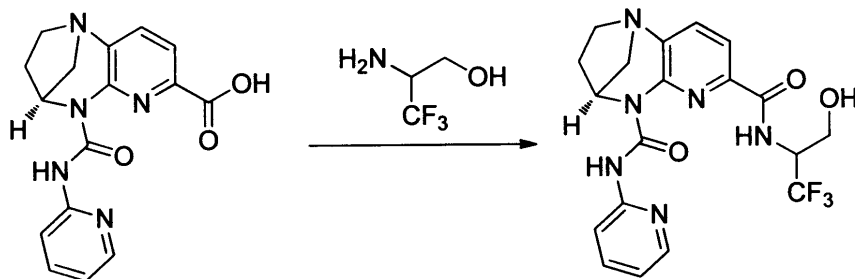
40

【0644】

実施例 8

(4S)-N-5-(ピリジン-2-イル)-N-7-(1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

10



20

30

实施例 9

40

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10 from compound 9. Compound 9 is a complex molecule with a bicyclic core, a pyridine ring, and a carboxylic acid group. It reacts with 1-(2-methoxy-1-(trifluoromethyl)ethyl)amine ($\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CF}_3)-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) to form compound 10, where the carboxylic acid group has been converted to an amide.

50

mg、0.768 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) および1, 1, 1-トリフルオロ-3-メトキシプロパン-2-アミン (165 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル2×15 mLで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂/MeOHで溶出) によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(1, 1, 1-トリフルオロ-3-メトキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (130 mg、0.289 mmol、収率37.6%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 451.31 [M+H]⁺。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.14-12.78 (m, 1H), 8.45-8.16 (m, 2H), 8.08 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.95-7.81 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.14 (dd, J=6.91, 5.37 Hz, 1H), 5.64-5.29 (m, 1H), 5.27-4.89 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 3H), 3.22-2.86 (m, 4H), 2.29-2.12 (m, 1H), 2.03-1.83 (m, 1H)。

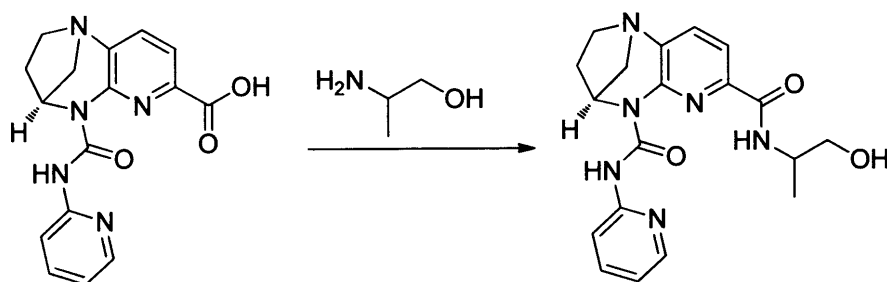
20

【0646】

実施例10

(4S)-N-7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N-5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化318】



30

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (250 mg、0.768 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) および2-アミノプロパン-1-オール (87 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル2×15 mLで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル 3% CH₂Cl₂/MeOHで溶出) によって精製すると、(4S)-N7-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (135 mg、0.353 mmol、収率45.9%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 383.28 [M+H]⁺。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.22-12.90

50

(m, 1H), 8.30 (dd, $J=3.95, 0.88$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=8.33$ Hz, 1H), 7.95–7.57 (m, 4H), 7.22–7.05 (m, 1H), 5.47 (br d, $J=2.85$ Hz, 1H), 4.79 (br t, $J=5.81$ Hz, 1H), 4.32–3.92 (m, 1H), 3.69–3.39 (m, 2H), 3.22–2.80 (m, 4H), 2.34–2.12 (m, 1H), 2.04–1.67 (m, 1H), 1.30–1.15 (m, 3H).

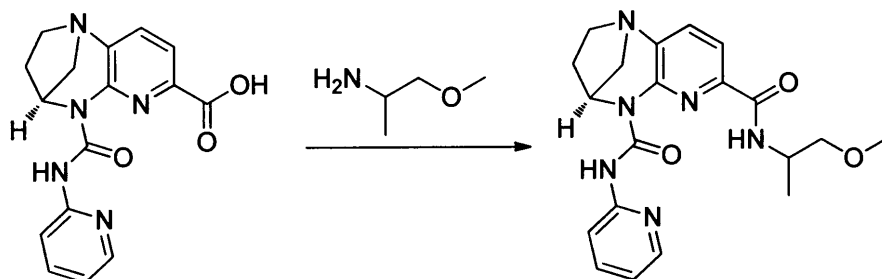
【0647】

実施例 11

(4S)-N-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

10

【化319】



20

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (250 mg、0.768 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol)、1-メトキシプロパン-2-アミン (103 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル 2×15 mL で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂/MeOH で溶出) によって精製すると、(4S)-N-7-(1-メトキシプロパン-2-イル)-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (200 mg、0.504 mmol、収率 65.6%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.35)、LCMS (m/z): 397 [M+H]⁺。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.10 (d, $J=5.70$ Hz, 1H), 8.31 (br d, $J=4.82$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.55$ Hz, 1H), 7.94–7.49 (m, 4H), 7.15 (dd, $J=6.91, 5.15$ Hz, 1H), 5.56–5.27 (m, 1H), 4.55–4.13 (m, 1H), 3.62–3.36 (m, 2H), 3.23 (d, $J=4.17$ Hz, 3H), 3.20–3.02 (m, 3H), 3.01–2.87 (m, 1H), 2.29–2.13 (m, 1H), 1.99–1.86 (m, 1H), 1.26 (dd, $J=6.58, 4.60$ Hz, 3H).

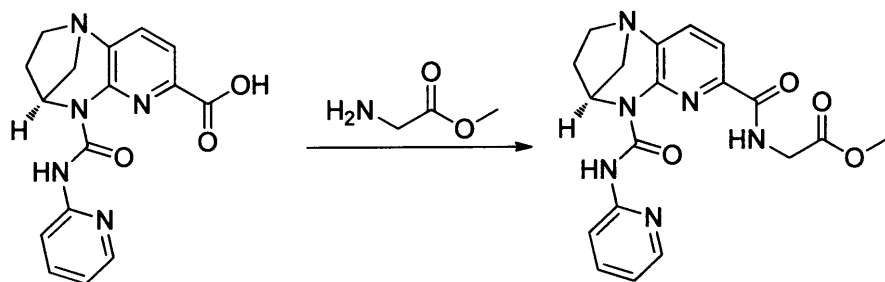
40

【0648】

実施例 12

(4S)-N-7-エチル-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 2 0】



10

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(650 mg、1.998 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10 mL)中溶液に、窒素下室温でHATU(1.51 g、4.0 mmol)、DIPEA(0.7 mL、4.0 mmol)およびメチル2-アミノアセテート(267 mg、3.0 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル2×25 mLで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200 シリカゲル 2% CH₂Cl₂/MeOHで溶出)によって精製すると、メチル2-((4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド)アセテート(400 mg、1.009 mmol、収率50.5%)が灰白色固体として得られた。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f値:0.35)、LCMS(m/z):397.32[M+H]⁺。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.45(s, 1H), 8.58(br t, J=5.92 Hz, 1H), 8.25(d, J=3.95 Hz, 1H), 7.92(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.82-7.52(m, 3H), 7.03(dd, J=6.80, 5.26 Hz, 1H), 5.34(dd, J=5.81, 3.18 Hz, 1H), 4.17(d, J=6.14 Hz, 2H), 3.59(s, 3H), 3.19-2.78(m, 4H), 2.28-2.01(m, 1H), 1.88(dt, J=13.87, 6.99 Hz, 1H)。

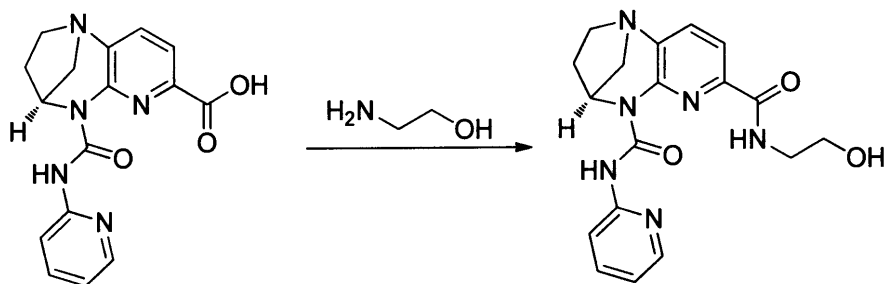
30

【0649】

実施例 13

合成 (4S)-N-7-((2-ヒドロキシエチル)carbamoyl)-N-5-((ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド

【化 3 2 1】



40

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(250

50

mg、0.768 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (5 mL) 中溶液に、窒素下室温でHATU (584 mg、1.537 mmol)、DIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) および2-アミノエタノール (70 mg、1.153 mmol) を添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル 2 × 15 mL で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲル 3% CH₂Cl₂/MeOH で溶出) によって精製すると、(4S)-N7-(2-ヒドロキシエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (195 mg、0.529 mmol、収率68.9%) が灰白色固体として得られた。(TLC系: DCM中10%メタノール。R_f 値: 0.3)、LCMS (m/z): 369.27 [M+H]⁺。

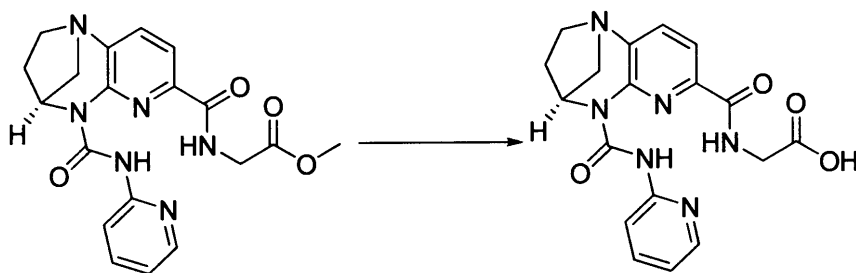
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.34 (s, 1H), 8.40-8.29 (m, 1H), 8.24 (br t, J=5.81 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.85 (td, J=7.84, 1.86 Hz, 1H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.13 (ddd, J=7.29, 4.88, 0.99 Hz, 1H), 5.44 (dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.73 (t, J=5.81 Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.22-3.01 (m, 3H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.23 (dddd, J=13.70, 9.87, 6.14, 4.06 Hz, 1H), 1.92 (dt, J=13.81, 6.91 Hz, 1H)。

【0650】

実施例14

2-((4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミド) 酢酸の合成

【化322】



メチル2-((4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミド) アセテート (200 mg、0.505 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (5 mL) および水 (5 mL) 中攪拌溶液に、LiOH·H₂O (14.50 mg、0.605 mmol) を0℃で添加し、室温で2時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下で蒸発させて粗残渣を得て、これを水 (50 mL) で希釈し、引き続いてこれを酢酸エチル (2 × 40 mL) で洗浄した。水層をNaHCO₃ 溶液で中和し、DCM中5%メタノール (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200、溶離液: CH₂Cl₂ 中3% MeOH) によって精製すると、2-((4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボキサミド) 酢酸 (135 mg、0.366 mmol、72.9%) が白色固体として得られた (TLC系: DCM中10%メタノール。R_f: 0.15)、LCMS (m/z): 3

83.31 [M+H]⁺。

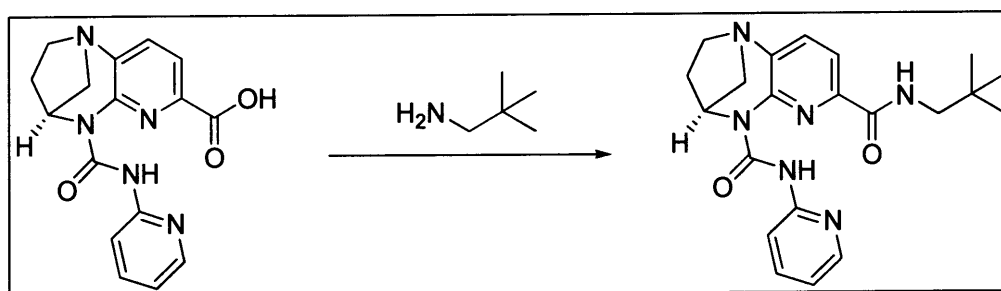
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.53 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H), 8.55 (t, J=6.03 Hz, 1H), 8.29–8.36 (m, 1H), 7.99 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.89–7.82 (m, 1H), 7.77–7.65 (m, 2H), 7.16–7.06 (m, 1H), 5.42 (dd, J=5.70, 3.07 Hz, 1H), 4.14 (d, J=6.14 Hz, 2H), 3.21–3.08 (m, 3H), 2.98 (dd, J=12.06, 3.07 Hz, 1H), 2.31–2.14 (m, 1H), 2.02–1.89 (m, 1H)。

【0651】

実施例 15

(4S)-N-7-ネオペンチル-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化323】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(5 mL)中攪拌溶液に、HATU(526 mg、1.383 mmol)およびDIPEA(0.322 mL、1.844 mmol)を室温で添加した。これに、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(96 mg、1.107 mmol)を添加し、反応混合物を28℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液: EtOAc中5% MeOH、Rf: 0.7)。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×25 mL)で抽出した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離液: 石油エーテル中70%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N-7-ネオペンチル-N-5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(170 mg、0.430 mmol、収率46.6%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 395.25 [M+H]⁺、Rt=2.30分。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.38 (s, 1H), 8.28–8.24 (m, 1H), 8.17–8.12 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.75–7.69 (m, 1H), 7.66 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J=7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=5.92, 3.29 Hz, 1H), 3.49–3.34 (m, 2H), 3.31–3.19 (m, 2H), 3.16–3.10 (m, 1H), 3.02 (dd, J=12.06, 3.29 Hz, 1H), 2.39–2.26 (m, 1H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.00 (s, 9H)。

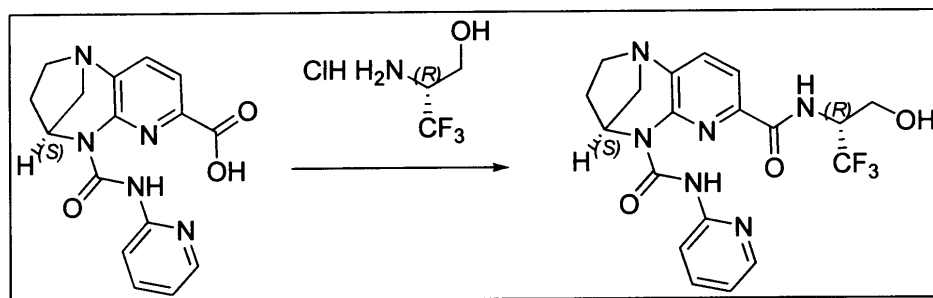
【0652】

実施例 16

(4S)-N-5-(ピリジン-2-イル)-N-7-((R)-1,1,1-トリフルオ

ロー 3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 3 2 4】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (250 mg、0.768 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) 中攪拌溶液に、HATU (584 mg、1.537 mmol) およびDIPEA (0.268 mL、1.537 mmol) を室温で添加した。これに、(R)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩 (191 mg、1.153 mmol) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(ニート酢酸エチル。Rf値: 0.25) 反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル (2×15 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200シリカゲル、溶離液石油エーテル中70%酢酸エチル) によって精製し、さらに分取HPLC (条件: MP-A: 5 Mm重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: KROMOSIL C18 (21.2×250) mm 10 μ 方法: 1/48 10/48 10.1/100 10.2/48 流量: 20 mL/分 溶解度: THF+ACN+MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (80 mg、0.175 mmol、収率22.81%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 437.09 [M+H]⁺、R_t = 1.79分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.38 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.55 Hz, 1H), 8.22 (d, J=4.60 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.77 (t, J=7.13 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.63 (d, J=10.08 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.77 (dd, J=6.25, 3.18 Hz, 1H), 5.16 (t, J=7.13 Hz, 1H), 4.94 (d, J=3.73 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.31-3.10 (m, 3H), 2.99-3.04 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.04 (dt, J=14.41, 7.15 Hz, 1H)。

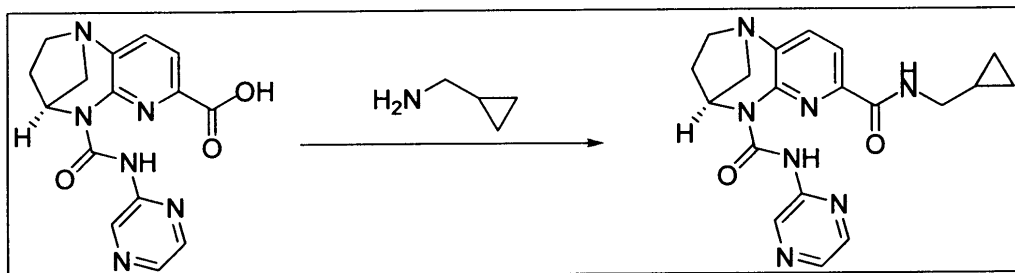
40

【0653】

実施例 16A

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(ピラジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 2 5】



10

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.532 mmol)のDMF(15 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(1165 mg、3.06 mmol)、DIPEA(0.803 mL、4.60 mmol)を添加し、30分間攪拌し、次いで、シクロプロピルメタンアミン(218 mg、3.06 mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f:0.3)。反応混合物を室温に冷却し、水(50 mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2%MeOHで溶出)によって精製すると、
 所望の生成物(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(108 mg、0.284 mmol、収率18.56%)が黄色固体として得られた。LCMS(m/z):380.14[M+H]⁺、Rt=1.79分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.56(s, 1H), 9.53(d, J=1.53 Hz, 1H), 8.34(d, J=2.19 Hz, 1H), 8.18(dd, J=2.63, 1.53 Hz, 1H), 7.93(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.83(br s, 1H), 7.69(d, J=7.89 Hz, 1H), 5.66(dd, J=5.92, 3.29 Hz, 1H), 3.36-3.53(m, 2H), 3.10-3.32(m, 3H), 2.94-3.09(m, 1H), 2.21-2.44(m, 1H), 1.96-2.19(m, 1H), 1.10-1.34(m, 1H), 0.43-0.63(m, 2H), 0.26-0.42(m, 2H)。

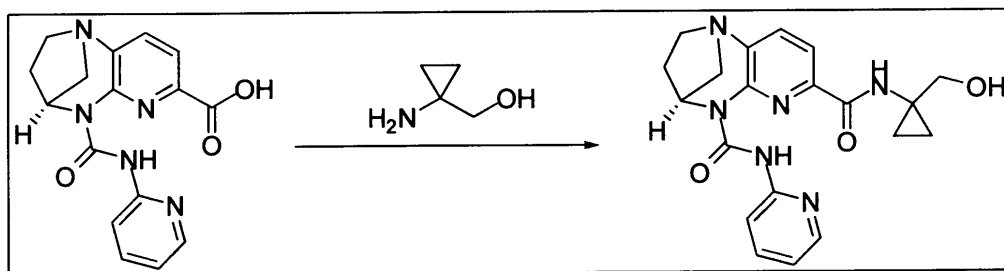
30

【0654】

実施例 17

(4S)-N7-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 2 6】



40

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300

50

mg、0.922 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、窒素下室温で DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol)、HATU (701 mg、1.844 mmol) を添加し、10 分間攪拌し、次いで、(1-アミノシクロプロピル) メタノール (121 mg、1.383 mmol) を室温で添加し、得られた反応混合物を 16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。Rf 値: 0.3)。反応物を氷冷水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (100 mL) に抽出した。有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、溶離液として DCM 中 2% メタノールを使用) によって精製すると、純度 85% の生成物が得られた。これを分取 HPLC (カラム: XTERRA C18 (19×250) mm 10 μ; 移動相 A: 5 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B: アセトニトリル、方法 % B/時間: 0/20、1/20、10/80、10.5/100; 流量: 18 mL/分; 溶解度: ACN+THF) によってさらに精製すると、(4S)-N7-(1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (75 mg、0.189 mmol、収率 20.53%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 395.14 [M+H]⁺、Rt = 1.55 分。

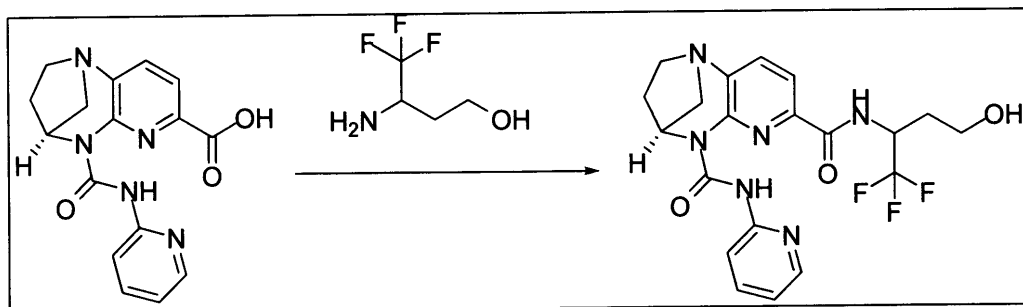
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.09–13.46 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (br d, J = 4.17 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.11 Hz, 1H), 7.81–7.92 (m, 1H), 7.65–7.78 (m, 2H), 7.10–7.20 (m, 1H), 5.38–5.51 (m, 1H), 4.61–4.71 (m, 1H), 3.57 (d, J = 5.92 Hz, 2H), 2.93–3.22 (m, 4H), 2.16–2.29 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 13.98, 7.15 Hz, 1H), 0.83–0.93 (m, 4H).

【0655】

実施例 18

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 327】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1 g、3.07 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、窒素下室温で DIPEA (1.611 mL、9.22 mmol)、HATU (2.338 g、6.15 mmol) を添加し、10 分間攪拌し、次いで、3-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタン-1-オール (0.660 g、4.61 mmol) を上記反応混合物に添加し、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (100 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた EtOAc 抽出物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラムを使用し、DCM 中 3% メタノールで溶出) によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン

－2－イル）－N7－（1，1，1－トリフルオロ－4－ヒドロキシブタン－2－イル）－3，4－ジヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－5，7（2H）－ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物（1.18g、HPLC純度－91％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物化合物を、キラルSFCによってさらに分離した（機器の詳細：製造／モデル：Thar SFC－200；カラムChiralcel OD－H（250×30）mm；CO₂－75％、共溶媒（MeOH中0.5％ジエチルアミン）－25％；流量：80g／分；スタック時間：3.0分；充填／注入：5mg；溶解度：MeOH）。

ピーク－1：キラルSFCからの回収画分を濃縮し、残渣をジエチルエーテル（5mL）を用いて研和すると、（4S）－N5－（ピリジン－2－イル）－N7－（（R）－1，1，1－トリフルオロ－4－ヒドロキシブタン－2－イル）－3，4－ジヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－5，7（2H）－ジカルボキサミド（140mg、0.309mmol、収率10.07％）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：451.09〔M+H〕⁺、Rt＝1.86分。

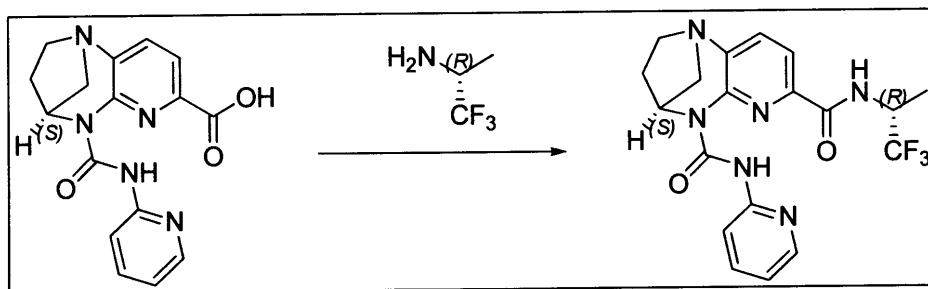
¹H NMR（400MHz，CDCl₃）：δppm 12.63－13.07（m，1H），8.12－8.26（m，3H），7.92（d，J＝7.89Hz，1H），7.71－7.77（m，1H），7.68（d，J＝7.89Hz，1H），7.04（ddd，J＝7.34 1H），5.65（dd，J＝6.03，3.18Hz，1H），5.06－5.21（m，1H），3.77－3.92（m，2H），3.07－3.34（m，4H），2.96－3.06（m，1H），2.22－2.41（m，2H），2.01－2.19（m，2H）。

【0656】

実施例19

（4S）－N5－（ピリジン－2－イル）－N7－（（R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）－3，4－ジヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－5，7（2H）－ジカルボキサミドの合成

【化328】



（4S）－5－（ピリジン－2－イルカルバモイル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン－7－カルボン酸（4g、12.30mmol）のDMF（40mL）中攪拌溶液に、DIPEA（6.44mL、36.9mmol）、EDC（2.95g、15.37mmol）およびHOBT（2.354g、15.37mmol）を室温で添加し、窒素下で15分間攪拌した。次いで、（R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－アミン（1.668g、14.75mmol）を添加し、室温で16時間攪拌した。（TLC溶離液：5％MeOH／DCM、Rf：0.4）。DMFを留去し、水（30mL）とDCM（2×40mL）に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中55％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（4S）－N5－（ピリジン－2－イル）－N7－（（R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル）－3，4－ジヒドロ－1，4－メタノピリド〔2，3－b〕〔1，4〕ジアゼピン5，7

(2H)－ジカルボキサミド(1.2g、2.84mmol、収率23.06%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):421.02[M+H]⁺、R_t=2.23分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.23(s, 1H), 8.26(dd, J=4.93, 0.99Hz, 1H), 8.15(dt, J=8.50, 0.90Hz, 1H), 8.02(d, J=9.65Hz, 1H), 7.95(d, J=7.89Hz, 1H), 7.76–7.70(m, 1H), 7.68(d, J=7.89Hz, 1H), 7.03(dd, J=7.29, 4.99, 1.10Hz, 1H), 5.65(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 5.12–4.98(m, 1H), 3.32–2.97(m, 4H), 2.40–2.26(m, 1H), 2.13–2.01(m, 1H), 1.60(d, J=7.23Hz, 3H).

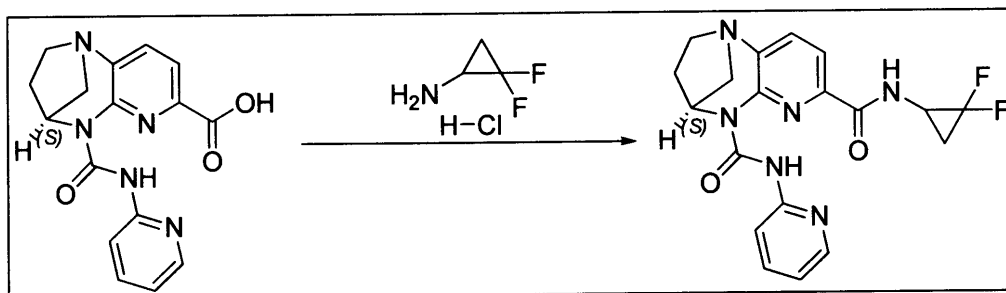
10

【0657】

実施例20

(4S)－N7－(2,2-ジフルオロシクロプロピル)－N5－(ピリジン-2-イル)－3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)－ジカルボキサミドの合成

【化329】



20

(4S)－5－(ピリジン-2-イルカルバモイル)－2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350mg、1.076mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中攪拌溶液に、HATU(818mg、2.152mmol)およびDIPEA(0.376mL、2.152mmol)を室温で添加した。これに、2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン、塩酸塩(209mg、1.614mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:ニート酢酸エチル。R_f値:0.3)。反応混合物を氷冷水で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:石油エーテル中70%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)－N7－(2,2-ジフルオロシクロプロピル)－N5－(ピリジン-2-イル)－3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)－ジカルボキサミド(130mg、0.322mmol、収率29.9%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):401.09[M+H]⁺、R_t=3.76分。

30

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.39(d, J=7.45Hz, 1H), 8.27(dt, J=5.04, 0.88Hz, 2H), 8.11(dd, J=8.33, 0.66Hz, 1H), 7.90(dd, J=7.89, 2.41Hz, 1H), 7.78–7.56(m, 2H), 7.08–6.94(m, 1H), 5.63(dt, J=5.86, 2.66Hz, 1H), 3.64–3.41(m, 1H), 3.29–2.93(m, 3H), 2.37–2.34(m, 1H), 2.42–2.22(m, 1H), 2.11–1.88(m, 2H), 1.83–1.66(m, 1H).

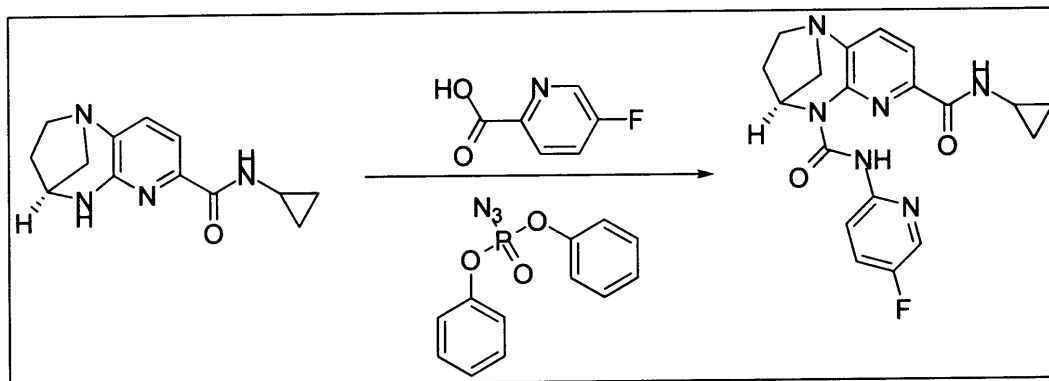
50

【0658】

実施例 2 1

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化330】



10

5-フルオロピコリン酸(433mg、3.07mmol)のクロロホルム(50mL)中攪拌溶液に、TEA(0.856mL、6.14mmol)およびジフェニルホスホロアジデート(1127mg、4.09mmol)を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で10時間攪拌した。次いで、(4S)-N-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(500mg、2.047mmol)を反応混合物に添加し、70℃で18時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH)。次いで、反応混合物を室温に冷却させ、水(30mL)で希釈し、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)、食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:DCM中5%MeOH)によって精製し、得られた黄色半固体をジエチルエーテル(10mL)およびn-ペンタン(10mL)で洗浄すると、所望の生成物(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(260mg、0.673mmol、収率32.9%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):383.04[M+H]⁺、R_t=2.02分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.36(s, 1H), 8.20-8.15(m, 2H), 7.92(d, J=7.89Hz, 1H), 7.84(br s, 1H), 7.65(d, J=7.89Hz, 1H), 7.47(ddd, J=8.99, 7.78, 2.96Hz, 1H), 5.62-5.60(m, 1H), 3.28-3.17(m, 2H), 3.14-3.04(m, 2H), 3.04-2.98(m, 1H), 2.37-2.26(m, 1H), 2.08-1.97(m, 1H), 0.98-0.90(m, 2H), 0.84-0.75(m, 2H)。

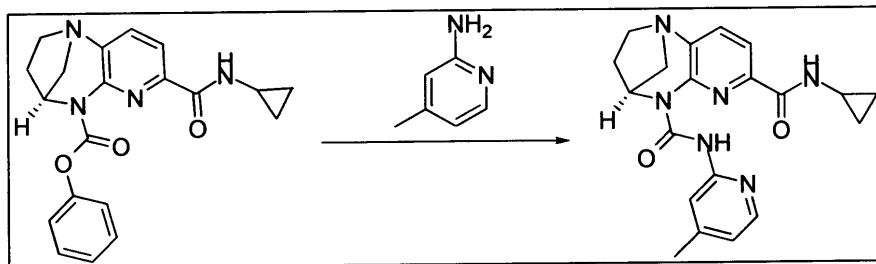
40

【0659】

実施例 2 2

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 3 1】



10

4-メチルピリジン-2-アミン (297 mg、2.74 mmol) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、THF 中 1.0 M LiHMDS (2.74 mL、2.74 mmol) の溶液を窒素雰囲気下 -78℃ で添加した。得られた反応混合物を -78℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物に、(4S)-フェニル 7-(シクロプロピルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5 (2H)-カルボキシレート (20 mL、500 mg、1.372 mmol) を -78℃ で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、6 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% MeOH、R_f: 0.5)、飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ、溶離液: DCM 中 4% MeOH) によって精製し、得られた淡黄色半固体をジエチルエーテルおよび n-ペンタンで洗浄すると、所望の生成物 (4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (160 mg、0.422 mmol、収率 30.8%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 379.08 [M+H]⁺、R_t=1.72 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.30 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.04 Hz, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.89 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=5.04, 0.66 Hz, 1H), 5.62 (dd, J=5.81, 3.18 Hz, 1H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 0.96-0.87 (m, 2H), 0.87-0.81 (m, 2H)。

30

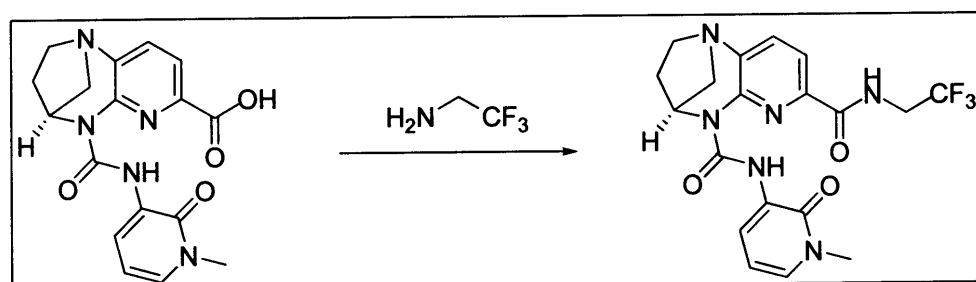
【0660】

実施例 23

(4S)-N5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 3 2】



50

(4S)-5-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350mg、0.985mmol)のDMF(10mL)中懸濁液に、0℃でHATU(749mg、1.970mmol)、DIPEA(0.516mL、2.95mmol)を添加し、得られた混合物を0℃で20分間攪拌した。2,2,2-トリフルオロエタンアミン(146mg、1.477mmol)を0℃で上記反応物に添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。 R_f :0.4)。反応混合物を水(15mL)でクエンチし、水層をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中3%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(167mg、0.381mmol、収率38.7%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):437.12[M+H]⁺、 R_t =2.02分。

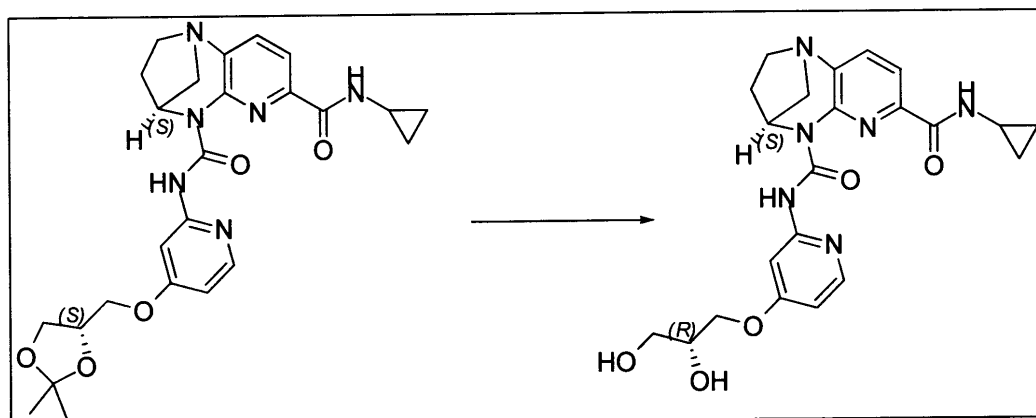
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.23(s, 1H), 10.10(br t, J =5.92Hz, 1H), 8.42(dd, J =7.45, 1.75Hz, 1H), 8.01(d, J =7.89Hz, 1H), 7.65(d, J =7.89Hz, 1H), 7.03(dd, J =6.80, 1.75Hz, 1H), 6.33(t, J =7.04Hz, 1H), 5.71(dd, J =6.03, 3.18Hz, 1H), 4.14-4.33(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.06-3.31(m, 3H), 2.93-3.05(m, 1H), 2.31(dddd, J =14.06, 9.89, 5.86, 3.95Hz, 1H), 1.95-2.17(m, 1H)。

【0661】

実施例24

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化333】



0℃の(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.809mmol)のメタノール(6mL)中攪拌溶液に、HCl水溶液(2mL、65.8mmol)を0℃で2分間にわたってゆっくり添加した。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。 R_f :0.2)。反応混合物を真空中で濃縮して、褐色粘性油を得た。反応塊を最小量の水(4mL)に溶解し、次いで、0℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、DC

M中10%MeOH(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗褐色固体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中12%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.329mmol、収率40.7%)が灰白色固体として得られた。LC-MS: 455.12 [M+H]⁺、Rt=1.25分。

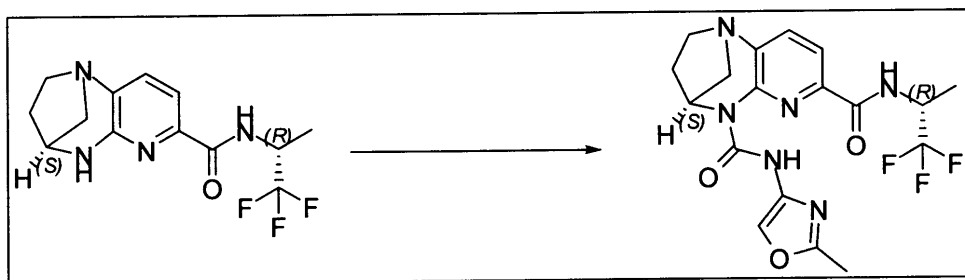
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.12(s, 1H), 8.11(d, J=5.70Hz, 1H), 8.06(br d, J=4.17Hz, 1H), 7.65-7.74(m, 3H), 6.75(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.02(d, J=5.26Hz, 1H), 4.68-4.74(m, 1H), 4.12(dd, J=9.87, 3.95Hz, 1H), 3.96(dd, J=9.76, 6.25Hz, 1H), 3.79-3.87(m, 1H), 3.46(td, J=5.70, 1.97Hz, 2H), 3.05(br d, J=12.50Hz, 3H), 2.92-3.00(m, 2H), 2.17-2.27(m, 1H), 1.90(dt, J=13.87, 6.99Hz, 1H), 0.79-0.88(m, 2H), 0.67-0.78(m, 2H)。

【0662】

実施例 25

(4S)-N5-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化334】



2-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(381mg、3.00mmol)のCHCl₃(20mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でジフェニルホスフィニルアジド(607mg、2.498mmol)、引き続いてTEA(0.348mL、2.498mmol)を添加し、10時間攪拌した。次いで、(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(750mg、2.498mmol)を上記反応混合物に添加し、60℃で12時間加熱した。(TLC溶離液: DCM中5%MeOH Rf: 0.3; UV活性)。反応物を室温に冷却し、次いで、氷冷水(20mL)およびDCM(20mL)で希釈した。有機層を食塩水(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中5%MeOHで溶出)、引き続いて分取HPLC(カラム: phenyl kromosil(150×30)mm10μ; 移動相A: 5mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、移動相B: アセトニトリル; 方法: 0/2.3/2.10/50; 流量: 25ml/分; 溶解度: THF+アセトニトリル+水)によって精製すると、(4S)-N5-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボ

キサミド (125 mg、0.291 mmol、収率 11.65%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 425.10 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 2.12$ 分。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.20 (s, 1H), 8.48–8.53 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 6.03, 2.96$ Hz, 1H), 4.86 (br dd, $J = 15.78, 7.67$ Hz, 1H), 3.00–3.21 (m, 3H), 2.93–2.99 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (dddd, $J = 13.70, 9.87, 6.03, 3.95$ Hz, 1H), 1.83–1.92 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H)。

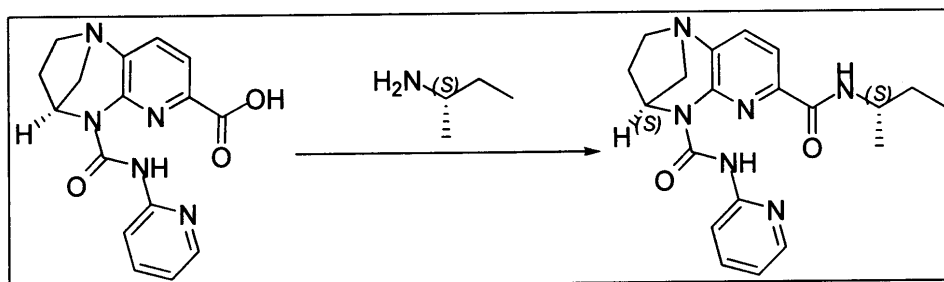
10

【0663】

実施例 26

(4S)-N7-((S)-sec-ブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化335】



20

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) の DMF (3 mL) 中攪拌溶液に、窒素下室温で DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol)、HATU (701 mg、1.844 mmol)、引き続き (S)-ブタン-2-アミン (67.4 mg、0.922 mmol) を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.30)。反応物を氷冷水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 100 mL) に抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ (シリカゲル、ヘキサン中 80% 酢酸エチル) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、(4S)-N7-((S)-sec-ブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (91 mg、0.235 mmol、収率 25.5%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 381.17 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 2.15$ 分。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.29 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 5.09$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.58–7.79 (m, 3H), 6.90–7.14 (m, 1H), 5.66 (dd, $J = 5.92, 3.07$ Hz, 1H), 4.18–4.32 (m, 1H), 3.20–3.30 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.84–3.07 (m, 1H), 2.18–2.45 (m, 1H), 2.04 (dt, $J = 14.03, 7.02$ Hz, 1H), 1.61–1.83 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 6.80$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.34$ Hz, 3H)。

40

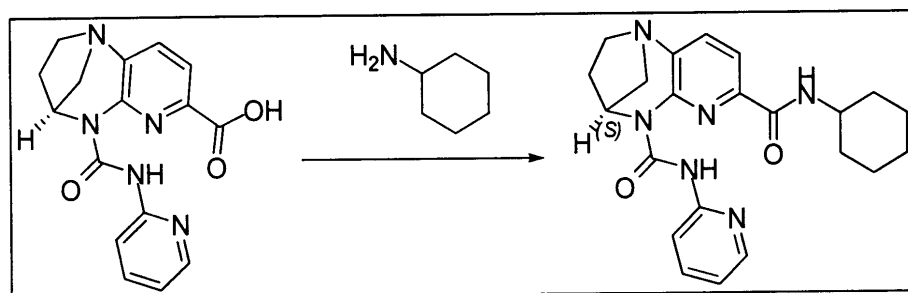
【0664】

実施例 27

50

(4S)-N7-シクロヘキシル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化336】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)、HATU(701 mg、1.844 mmol)、引き続きシクロヘキサミン(137 mg、1.383 mmol)を添加し、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.30)。反応物を氷冷水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(2×100 mL)に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(シリカゲルカラム12 g、ヘキサン中75%EtOAcを使用)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、(4S)-N7-シクロヘキシル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(230 mg、0.562 mmol、収率61.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):407.14[M+H]⁺、R_t=2.39分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.27(s, 1H), 8.30(br d, J=3.73 Hz, 1H), 8.18(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.93(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.80(m, 2H), 7.65(s, 1H), 6.91-7.15(m, 1H), 5.66(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.01-4.21(m, 1H), 3.31(m, 2H), 3.20(m, 1H), 3.09(m, 1H), 2.18-2.41(m, 1H), 1.94-2.13(m, 3H), 1.84(br d, J=12.28 Hz, 3H), 1.76(br d, J=13.15 Hz, 4H), 1.37-1.64(m, 1H)。

30

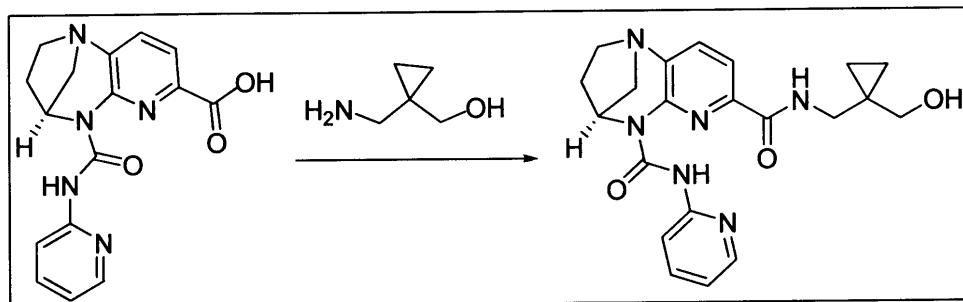
【0665】

実施例28

(4S)-N7-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

40

【化 3 3 7】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPPA(0.483 mL、2.77 mmol)、HATU(701 mg、1.844 mmol)および(1-(アミノメチル)シクロプロピル)メタノール(112 mg、1.107 mmol)を添加し、次いで、反応混合物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。 R_f 値:0.30)。反応物を氷冷水(80 mL)でクエンチし、EtOAc(2×100 mL)に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(シリカゲルカラム、ヘキサン中80%EtOAcを使用)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物(4S)-N7-((1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)メチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(165 mg、0.396 mmol、収率43.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):409.14 [$M+H$] $^+$ 、 R_t =1.62分。

20

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.12(s, 1H), 8.57(br s, 1H), 8.20-8.37(m, 1H), 8.14(d, J =8.33 Hz, 1H), 7.89(d, J =7.89 Hz, 1H), 7.79(m, 1H), 7.69(s, 1H), 6.90-7.15(m, 1H), 5.63(dd, J =5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.73(br s, 1H), 3.75(m, 2H), 3.67(m, 2H), 3.40(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.95-3.09(m, 1H), 2.22-2.42(m, 1H), 1.99-2.19(m, 1H), 0.65-0.55(m, 2H), 0.45-0.55(m, 2H)。

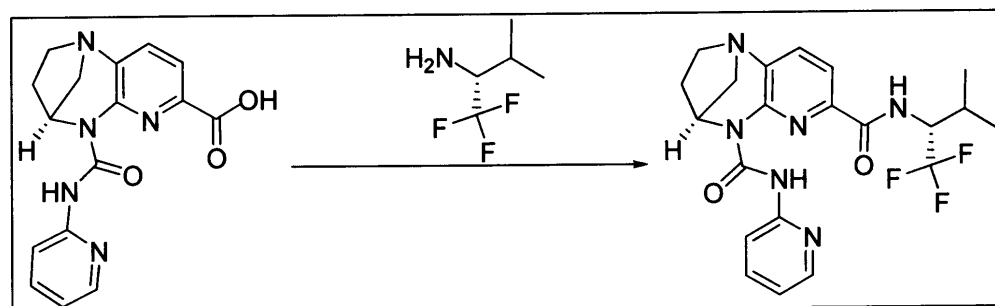
30

【0666】

実施例 29

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 3 3 8】



40

50

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)、HATU(701 mg、1.844 mmol)および(R)-1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-アミン(156 mg、1.107 mmol)を添加し、次いで、得られた反応混合物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.30)。反応塊を氷冷水80 mLで希釈し、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンピフラッシュ(シリカゲルカラム、ヘキサン中80%EtOAcを使用)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(190 mg、0.423 mmol、収率45.9%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):449.14[M+H]⁺、R_t=2.52分。

10

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.12(s, 1H), 8.57(br s, 1H), 8.20-8.37(m, 1H), 8.14(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.89(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.69-7.79(m, 2H), 7.15(m, 1H), 5.65(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.67-4.80(m, 1H), 3.11-3.31(m, 3H), 3.00-3.05(m, 1H), 2.30-2.46(m, 2H), 2.02-2.13(m, 1H), 1.16-1.21(m, 3H), 1.08(d, J=6.80 Hz, 3H)。

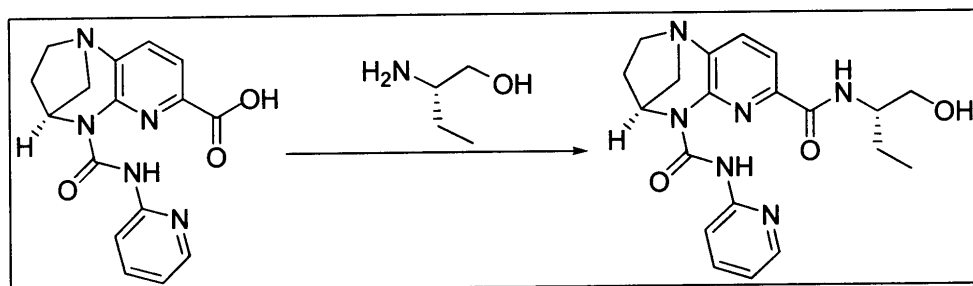
20

【0667】

実施例30

(4S)-N7-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化339】



30

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600 mg、1.844 mmol)のDMF(6 mL)中攪拌溶液に、室温でDIPEA(0.966 mL、5.53 mmol)、HATU(1403 mg、3.69 mmol)および(S)-2-アミノブタン-1-オール(164 mg、1.844 mmol)を添加し、次いで、得られた反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.20)。反応塊を氷冷水50 mLで希釈し、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(80 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンピフラッシュ(シリカゲルカラム、ヘキサン中80%EtOAcを使用)によって精製した。化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して、純度40%の所望の化合物を得た。これを分取HPLC(カラム:X Bridge C18(150×19) mm 5 μ、移動相-A:0.1%ギ酸(水溶液

40

50

)、移動相-B:アセトニトリル、方法:イソクラティック(A:B)=0/16、10/16、流量:15ml/分 溶解度;THF(過剰)+ACN+MeOH)によってさらに精製すると、所望の生成物(4S)-N7-((S)-1-ヒドロキシブタン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(80mg、0.198mmol、収率10.72%)が白色固体として得られた。(m/z):397.12 [M+H]⁺;Rt=1.67分。

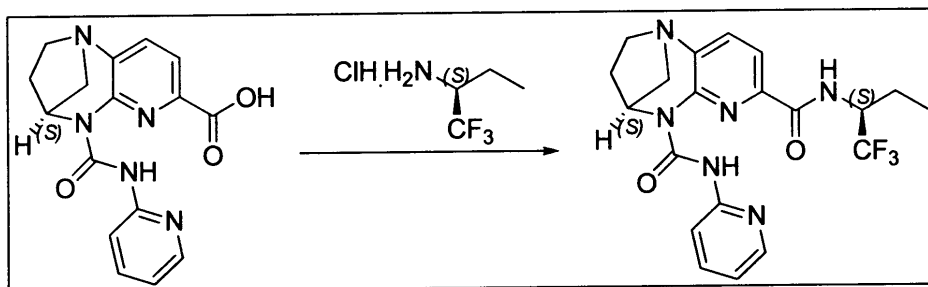
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.80(s, 1H), 8.16-8.35(m, 2H), 7.89(d, J=7.67Hz, 1H), 7.61-7.80(m, 1H), 7.58-7.61(m, 1H), 7.48(m, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 5.72(dd, J=6.14, 3.29Hz, 1H), 4.04-4.33(m, 1H), 3.70-3.95(m, 3H), 3.08-3.31(m, 3H), 2.91-3.06(m, 1H), 2.33(dddd, J=14.00, 10.00, 6.14, 3.84Hz, 1H), 1.91-2.11(m, 1H), 1.62-1.88(m, 2H), 1.01(t, J=7.45Hz, 3H).

【0668】

実施例31

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化340】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(200mg、0.615mmol)および(S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩(151mg、0.922mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中攪拌溶液に、HATU(468mg、1.230mmol)、引き続いてDIPEA(0.215mL、1.230mmol)を室温で添加し、これを18時間攪拌した。(TLC系:100%酢酸エチル、Rf値:0.5)。反応混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物を分取HPLC(カラム:XBridge C18(75×4.6mm、3.5μm)、移動相:A:0.01M重炭酸アンモニウム B:ACN、勾配:時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、8/95、12/95、12.1/5、15/5、カラム温度:周囲、流量:1.0ml/分、希釈液:ACN)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(110mg、0.253mmol、収率41.2%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):435.03 [M+H]⁺、Rt=2.38分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.26(br s, 1H

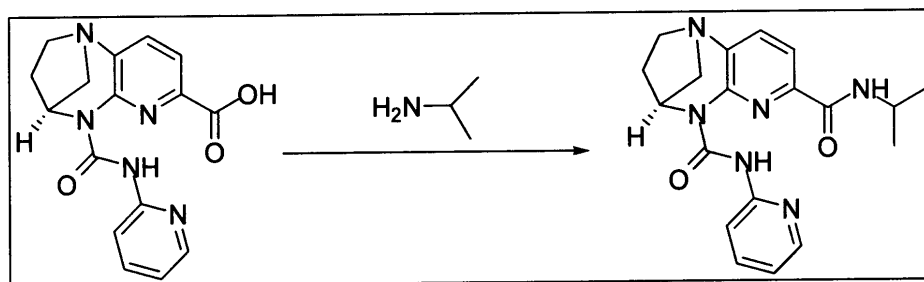
), 8.22 (d, $J=4.17$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.33$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=10.30$ Hz, 1H), 7.75–7.63 (m, 2H), 7.02 (dd, $J=6.58, 5.04$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J=5.70, 3.07$ Hz, 1H), 4.89–4.78 (m, 1H), 3.31–3.19 (m, 2H), 3.14–3.08 (m, 1H), 3.05–2.97 (m, 1H), 2.40–2.28 (m, 1H), 2.12–1.95 (m, 3H), 1.04 (t, $J=7.34$ Hz, 3H).

【0669】

実施例 32

(4S)-N7-イソプロピル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化341】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、窒素下 0℃ で DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol)、HATU (701 mg、1.844 mmol) およびプロパン-2-アミン (109 mg、1.844 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した (TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.2)。反応物を氷冷水 (3 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、洗浄し、真空下で乾燥させると、(4S)-N7-イソプロピル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (185 mg、0.501 mmol、収率 54.4%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 367.13 [$M+H$]⁺、R_t=1.95 分。

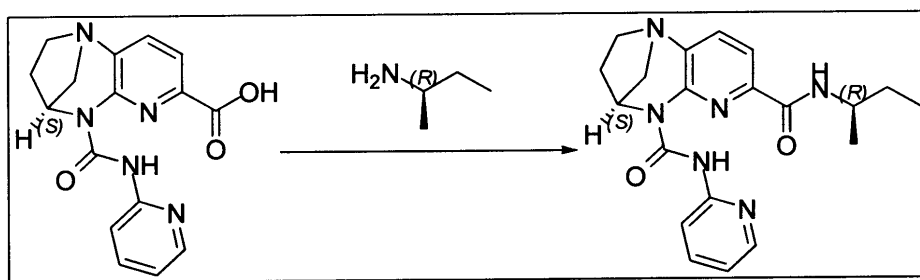
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 13.11 (s, 1H), 8.31 (br d, $J=3.51$ Hz, 1H), 8.10 (br d, $J=8.11$ Hz, 1H), 7.64–7.89 (m, 4H), 6.97–7.23 (m, 1H), 5.47 (br d, $J=2.63$ Hz, 1H), 4.23 (dq, $J=14.17, 6.82$ Hz, 1H), 3.01–3.22 (m, 3H), 2.92–3.01 (m, 1H), 2.09–2.29 (m, 1H), 1.93 (dt, $J=13.48, 6.85$ Hz, 1H), 1.28 (dd, $J=6.36, 4.17$ Hz, 6H).

【0670】

実施例 33

(4S)-N7-((R)-sec-ブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 3 4 2】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中懸濁液に、窒素下0℃でDIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)、HATU(701 mg、1.844 mmol)および(R)-ブタン-2-アミン(81 mg、1.107 mmol)を添加し、室温で4時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f=0.4)。反応混合物を冷水(80 mL)でクエンチし、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、DCM中5%メタノール)、引き続いて分取HPLC(カラム:XBridge C18(75×4.6 mm、3.5 μ)移動相-A:0.01 M重炭酸アンモニウム、B:CAN; 勾配-時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、8/95、12/95、12.1/5、15/5; 温度:周囲; 流量:1.0 mL/分; 希釈液:アセトニトリル)によって精製すると、(4S)-N7-((R)-sec-ブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(110 mg、0.289 mmol、収率31.3%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):381.1[M+H]⁺、R_t=2.14分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.13(s, 1H), 8.29(br d, J=3.95 Hz, 1H), 8.10(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.79-7.97(m, 1H), 7.64-7.79(m, 3H), 7.14(dd, J=6.58, 5.04 Hz, 1H), 5.47(dd, J=5.70, 2.85 Hz, 1H), 4.06(dt, J=14.52, 7.10 Hz, 1H), 3.29(s, 4H), 2.09-2.30(m, 1H), 1.94(dt, J=13.59, 7.02 Hz, 1H), 1.55-1.79(m, 2H), 1.26(d, J=6.58 Hz, 3H), 0.98-1.18(m, 3H)。

30

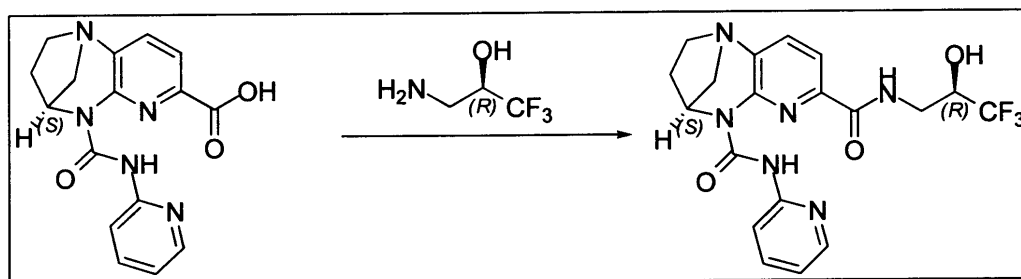
【0671】

実施例 34

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

40

【化 3 4 3】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中懸濁液に、窒素下0℃でHATU(701 mg、1.844 mmol)、DIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)および(R)-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(143 mg、1.107 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f値:0.3)。反応混合物を冷水(80 mL)でクエンチし、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液EtOAc)によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(175 mg、0.400 mmol、収率43.4%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):437.05 [M+H]⁺、R_t=1.83分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.33(s, 1H), 8.44(br t, J=6.03 Hz, 1H), 8.29(dd, J=4.93, 0.99 Hz, 1H), 8.04(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.80-7.95(m, 1H), 7.62-7.78(m, 2H), 7.14(ddd, J=7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 6.51(d, J=6.58 Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.13-4.37(m, 1H), 3.77(dt, J=13.98, 5.40 Hz, 1H), 3.54(dt, J=13.81, 6.91 Hz, 1H), 3.05-3.28(m, 3H), 2.83-3.03(m, 1H), 2.19-2.3(m, 1H), 1.85-2.02(m, 1H)。

30

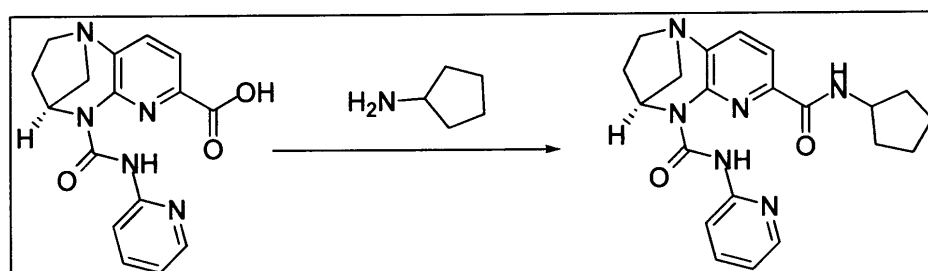
【0672】

実施例 35

(4S)-N7-シクロペンチル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

40

【化 3 4 4】



50

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のDMF(4 mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でDIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)、HATU(1169 mg、3.07 mmol)およびシクロペンタンアミン(157 mg、1.844 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.2)。反応混合物を冷水(80 mL)でクエンチし、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液EtOAc)によって精製すると、(4S)-N7-シクロペンチル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(162 mg、0.411 mmol、収率26.7%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):393.10[M+H]⁺、R_t=2.21分。

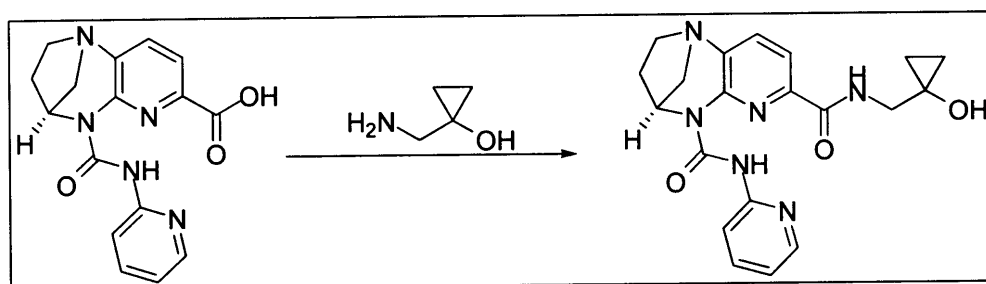
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ ppm 12.99(s, 1H), 8.18-8.32(m, 1H), 8.11(dt, J=8.39, 0.96 Hz, 1H), 7.78-7.92(m, 2H), 7.62-7.78(m, 2H), 7.14(ddd, J=7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.48(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.34(dq, J=14.74, 7.29 Hz, 1H), 3.02-3.22(m, 3H), 2.89-3.01(m, 1H), 2.23(ddd, J=13.70, 9.87, 6.03, 3.73 Hz, 1H), 1.86-2.04(m, 3H), 1.55-1.81(m, 6H)。

【0673】

実施例36

(4S)-N7-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化345】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350 mg、1.076 mmol)のDMF(3 mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でDIPEA(0.564 mL、3.23 mmol)、HATU(818 mg、2.152 mmol)および1-(アミノメチル)シクロプロパノール(103 mg、1.183 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.2)。反応混合物を冷水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(2×80 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をアセトニトリルを用いて研和し、次いで、固体を分離し、凍結乾燥すると、(4S)-N7-((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(160 mg、0.404 mmol、収率37.5%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):3

95.03 [M+H]⁺、Rt=1.5分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.94 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.12 Hz, 1H), 8.19 (d, J=5.19 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.80 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.56 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=7.34, 5.04, 0.99 Hz, 1H), 5.65 (dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 3.60–3.76 (m, 2H), 3.10–3.31 (m, 3H), 2.93–3.08 (m, 1H), 2.21–2.44 (m, 1H), 1.98–2.19 (m, 1H), 0.65–0.77 (m, 2H), –0.04–0.076 (m, 2H).

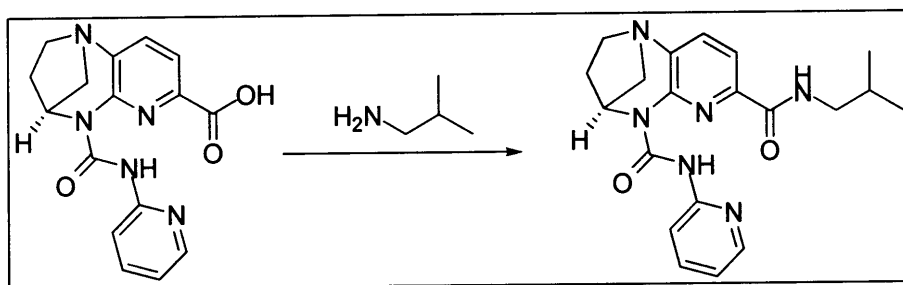
10

【0674】

実施例 37

(4S)-N7-イソブチル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化346】



20

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中懸濁液に、窒素下0℃でDIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)、HATU(701 mg、1.844 mmol)および2-メチルプロパン-1-アミン(67.4 mg、0.922 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。Rf値:0.2)。反応混合物を冷水(50 mL)でクエンチし、EtOAc(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液EtOAc)によって精製すると、(4S)-N7-イソブチル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(210 mg、0.544 mmol、収率59.0%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):381.10 [M+H]⁺、Rt=2.13分。

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.43–13.63 (m, 1H), 8.14–8.25 (m, 2H), 8.12 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.91 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.68–7.75 (m, 1H), 7.65 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J=7.29, 4.99, 0.88 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=6.03, 3.18 Hz, 1H), 3.36–3.42 (m, 2H), 3.10–3.31 (m, 3H), 3.01 (dd, J=12.17, 3.18 Hz, 1H), 2.27–2.37 (m, 1H), 2.01–2.14 (m, 2H), 1.00 (d, J=6.80 Hz, 6H)。

40

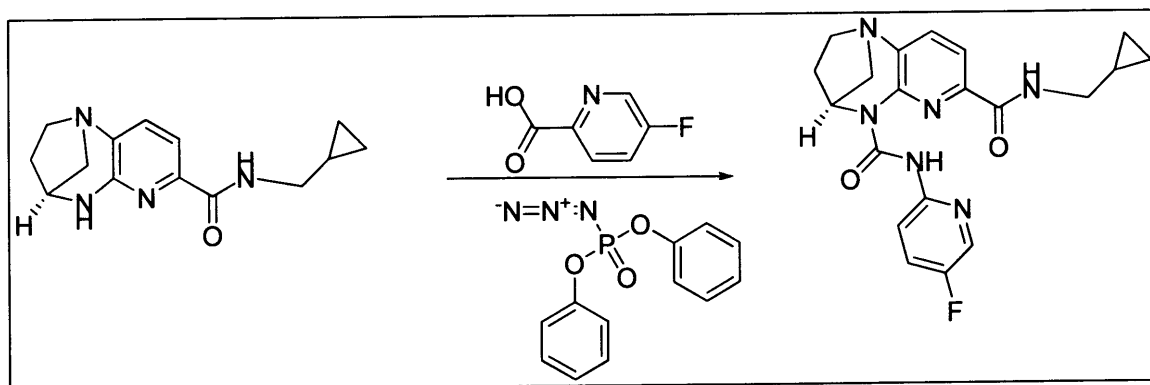
【0675】

実施例 38

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イ

50

ル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成
【化 3 4 7】



10

5-フルオロピコリン酸 (410 mg、2.90 mmol) のクロホルム (50 mL) 中攪拌溶液に、TEA (0.809 mL、5.81 mmol) およびジフェニルホスホロアジデート (1065 mg、3.87 mmol) を窒素雰囲気下室温で添加し、反応混合物を室温で10時間攪拌し、次いで、(4S)-N-(シクロプロピルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (500 mg、1.936 mmol) を反応混合物に添加し、反応混合物を70℃で18時間攪拌した。(TLC DCM中10% MeOH R_f: 0.4; UV活性)。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離液: DCM中5% MeOH) によって精製して、淡黄色粘性化合物を得て、これを分取HPLC (条件: MP-A: 10 mM重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Kromasil フェニル (150×25) 10 μm 方法: イソクラティック (A:B) = 50:50 流量: 20 mL/分 溶解度: ACN) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N-7-(シクロプロピルメチル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミド (75 mg、0.187 mmol、収率9.66%) が淡褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 397.08 [M+H]⁺、R_t = 2.21分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.30 (s, 1H), 8.32 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 8.24-7.98 (m, 2H), 7.82 (td, J = 8.71, 2.96 Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 6.03, 2.96 Hz, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.24-3.03 (m, 3H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 1H), 1.93 (dt, J = 13.98, 7.15 Hz, 1H), 1.20-1.02 (m, 1H), 0.50-0.37 (m, 2H), 0.35-0.14 (m, 2H)。

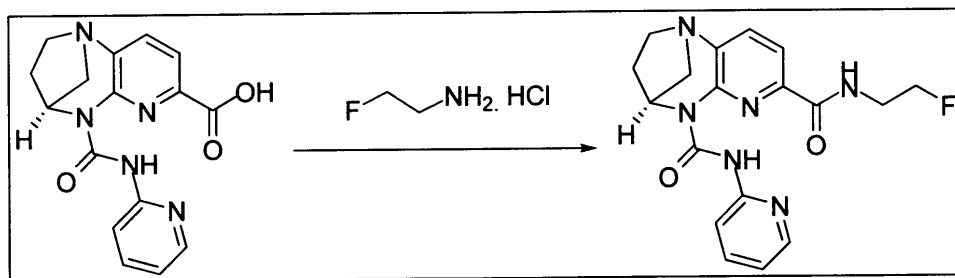
40

【0676】

実施例 39

(4S)-N7-(2-フルオロエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成:

【化 3 4 8】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中溶液に、窒素下室温でHATU(701 mg、1.844 mmol)、DIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)および2-フルオロエタンアミン塩酸塩(92 mg、0.922 mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f値:0.40)。反応混合物を氷水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、石油エーテル中90%EtOAcを使用)によって精製すると、(4S)-N7-(2-フルオロエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(145 mg、0.388 mmol、収率42.1%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):371.07[M+H]⁺、R_t=1.65分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.62(s, 1H), 8.48(br s, 1H), 8.18-8.36(m, 1H), 8.09(dt, J=8.33, 0.88 Hz, 1H), 7.88(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.71(t, J=7.86 Hz, 1H), 7.65(d, J=7.57 Hz, 1H), 7.01(ddd, J=7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.61(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.73(t, J=5.15 Hz, 1H), 4.61(t, J=5.04 Hz, 1H), 3.81-3.98(m, 2H), 3.07-3.30(m, 3H), 2.88-3.07(m, 1H), 2.19-2.40(m, 1H), 1.94-2.18(m, 1H)。

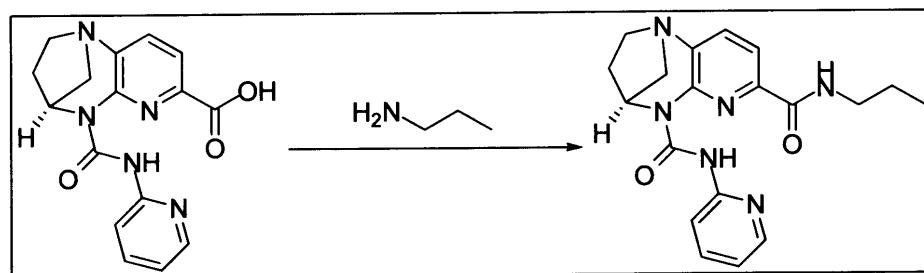
30

【0677】

実施例 40

(4S)-N7-プロピル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 3 4 9】



40

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300

50

mg、0.922 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、窒素下室温で HATU (701 mg、1.844 mmol)、DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol) およびプロパン-1-アミン (54.5 mg、0.922 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 10% メタノール。R_f 値: 0.60)。反応混合物を氷水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、石油エーテル中 90% EtOAc を使用) によって精製すると、所望の化合物 (4S)-N7-プロピル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (118 mg、0.312 mmol、収率 33.9%) が淡黄色固体として得られた。LC-MS (m/z): 367.11 [M+H]⁺、R_t=1.95 分。

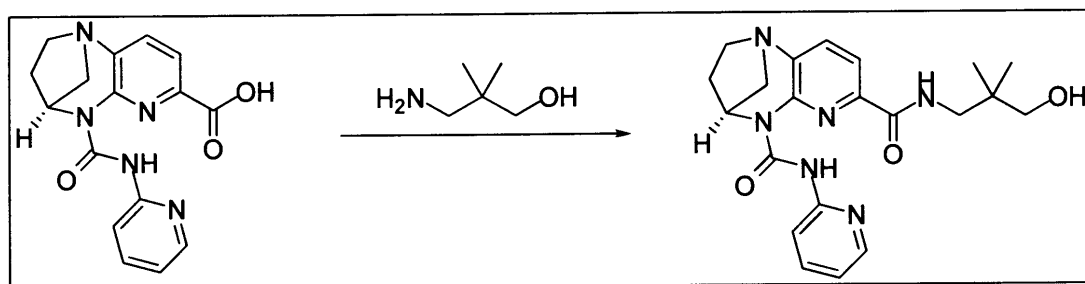
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.55 (s, 1H), 8.23 (dd, J=4.93, 1.21 Hz, 1H), 8.07-8.18 (m, 2H), 7.90 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.71 (t, J=7.76 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.63 Hz, 1H), 7.01 (td, J=6.14, 0.88 Hz, 1H), 5.62 (dd, J=5.92, 3.29 Hz, 1H), 3.45-3.61 (m, 2H), 3.07-3.30 (m, 3H), 2.96-3.06 (m, 1H), 2.19-2.44 (m, 1H), 1.92-2.17 (m, 1H), 1.64-1.87 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.45 Hz, 3H)。

【0678】

実施例 41

(4S)-N7-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化350】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、窒素下室温で HATU (491 mg、1.291 mmol)、DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol) および 3-アミノ-2,2-ジメチルプロパン-1-オール (95 mg、0.922 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 10% メタノール。R_f 値: 0.40)。反応混合物を氷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (25 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、石油エーテル中 95% EtOAc を使用)、引き続いて分取 HPLC (カラム: Xbridge (19×150) mm 5 μ; 移動相 A: 5 mmol 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B: アセトニトリル; 方法: 0/20、10/50; 流量: 20 mL/分; 溶解度: MeOH+アセトニトリル) によって精製すると、(4S)-N7-(3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)

－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－5, 7 (2H)－ジカルボキサミド (95 mg、0.231 mmol、収率25.06%) が白色固体として得られた、LC-MS (m/z) : 411.16 [M+H]⁺、Rt = 1.82分。

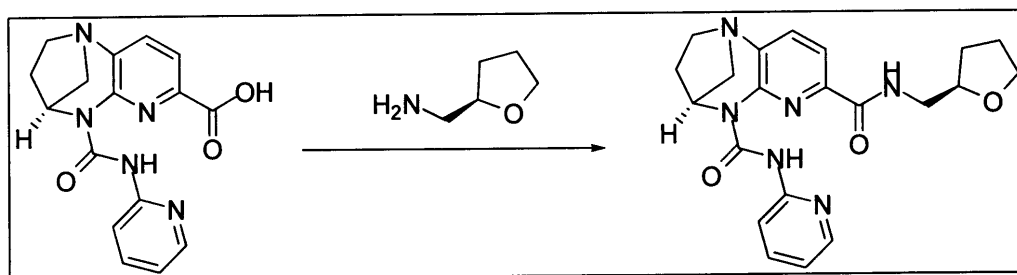
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.31 (s, 1H), 8.47 (br t, J = 5.92 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.06 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 7.84 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.64 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 6.11 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 7.34 Hz, 1H), 3.35–3.55 (m, 2H), 3.11–3.31 (m, 5H), 2.96–3.08 (m, 1H), 2.20–2.42 (m, 1H), 1.97–2.18 (m, 1H), 0.99 (d, J = 3.29 Hz, 6H) .

【0679】

実施例 42

(4S)－N5－(ピリジン－2－イル)－N7－((R)－テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－5, 7 (2H)－ジカルボキサミドの合成：

【化351】



(4S)－5－(ピリジン－2－イルカルバモイル)－2, 3, 4, 5－テトラヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－7－カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) のN, N－ジメチルホルムアミド (DMF) (3 mL) 中溶液に、窒素下室温でDIPEA (0.483 mL、2.77 mmol)、HATU (701 mg、1.844 mmol) および(R)－(テトラヒドロフラン－2－イル)メタンアミン (0.236 mL、1.844 mmol)、16時間攪拌した。(TLC系：DCM中10%メタノール。Rf値：0.40)。反応混合物を氷水 (50 mL) で希釈し、ETOAc (2×80 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン中90%酢酸エチル)、引き続いて分取HPLC (カラム：Durasheelフェニルヘキシル (21.1×150) mm 10 μ; 移動相A：5 mmol 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相－B：アセトニトリル; 方法：T/%B = 0/10、10/50、12/50、12.5/100、12/100、12.5/47; 流速：19 mL/分; 溶解度：MeOH + アセトニトリル + THF) によって精製すると、所望の生成物 (4S)－N5－(ピリジン－2－イル)－N7－((R)－テトラヒドロフラン－2－イル)メチル)－3, 4－ジヒドロ－1, 4－メタノピリド [2, 3－b] [1, 4] ジアゼピン－5, 7 (2H)－ジカルボキサミド (125 mg、0.298 mmol、収率32.4%) が白色固体として得られた、LC-MS (m/z) : 409.12 [M+H]⁺、Rt = 1.71分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.57 (s, 1H), 8.19–8.43 (m, 2H), 8.09 (dt, J = 8.33, 0.99 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.58–7.78 (m, 2H), 6.9

1.07 (m, 1H), 5.62 (dd, $J=5.92$, 3.07 Hz, 1H), 4.18–4.43 (m, 1H), 3.87 (ddd, $J=8.28$, 7.07 , 6.14 Hz, 1H), 3.67–3.79 (m, 2H), 3.60 (dt, $J=13.54$, 6.28 Hz, 1H), 3.08–3.32 (m, 3H), 2.94–3.07 (m, 1H), 2.18–2.47 (m, 1H), 1.83–2.09 (m, 4H), 1.62–1.79 (m, 1H).

【0680】

実施例 43

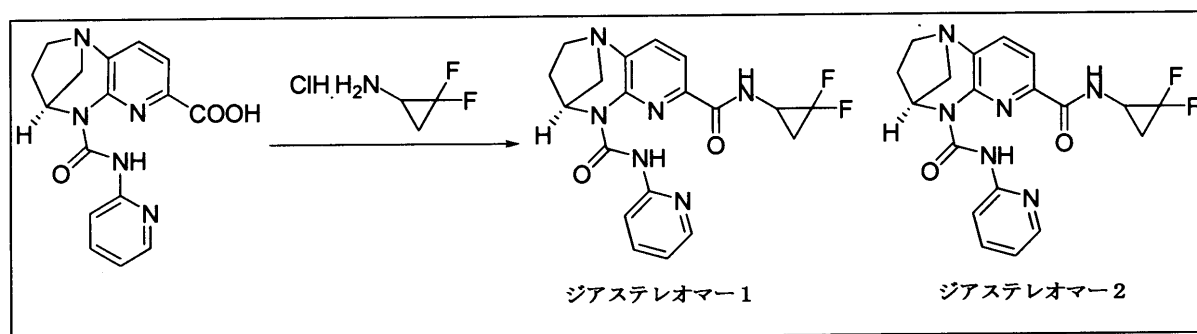
(ピーク1)

実施例 44

(ピーク2)

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化352】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(800mg、2.459mmol)のDMF(10mL)中溶液に、窒素下室温でDIPEA(2.147mL、12.30mmol)、HATU(1870mg、4.92mmol)および2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(319mg、2.459mmol)を添加し、16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水(40mL)でクエンチし、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、石油エーテル中80%EtOAcを使用)によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルSFC精製(カラム:Chiralpak AD-H(250×30)mm、%CO₂:55.0%、共溶媒:45.0%(100%メタノール)、総流量:90.0g/分、背圧:100bar、UV:262nm、スタック時間:2.6分、充填/注入:14.0mg、溶解度:MeOH+アセトニトリル、機器の詳細:Thar SFC-200 NEW-2)によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する2種の単一ジアステレオマーが得られた。

ピーク1:白色固体として、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.373mmol、収率15.19%)。(TLC系:DCM中10%メタノール。 R_f 値:0.50)。LC-MS(m/z):401.04 [$M+H$]⁺、 R_t =1.90分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.38(s, 1H), 8.19–8.34(m, 2H), 8.03–8.19(m, 1H), 7.90(d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.73(t, $J=7.86$ Hz, 1H), 7.66(d, $J=8.11$ Hz, 1H), 6.92–7.14(m, 1H), 5.62(dd, $J=5.9$

10

20

30

40

50

2, 3. 07 Hz, 1 H), 3. 38–3. 65 (m, 1 H), 3. 08–3. 31 (m, 3 H), 2. 92–3. 07 (m, 1 H), 2. 19–2. 44 (m, 1 H), 1. 87–2. 12 (m, 2 H), 1. 66–1. 86 (m, 1 H).

ピーク 2：白色固体として、(4 S)–N7–(2, 2–ジフルオロシクロプロピル)–N5–(ピリジン–2–イル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–5, 7 (2 H)–ジカルボキサミド (145 mg、0. 358 mmol、収率 14. 57%)。 (TLC 系：DCM 中 10% メタノール。R_f 値：0. 50)。C₁₉H₁₈F₂N₆O₂ について計算した LC–MS：(m/z) 401. 04 [M+H]⁺、R_t = 1. 91 分。

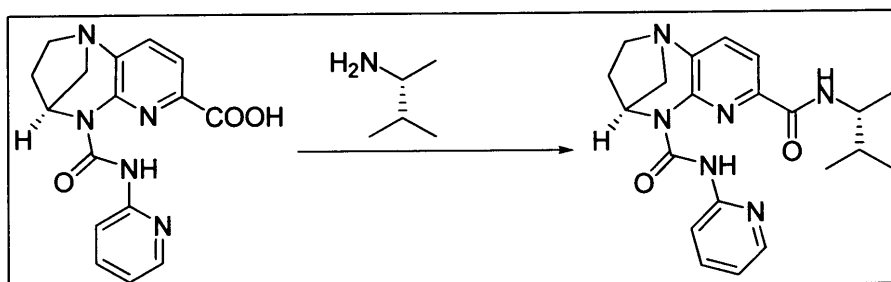
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13. 40 (s, 1 H), 8. 27 (dt, J = 4. 99, 0. 90 Hz, 2 H), 8. 12 (d, J = 8. 33 Hz, 1 H), 7. 91 (d, J = 7. 89 Hz, 1 H), 7. 72 (t, J = 7. 90 Hz, 1 H), 7. 66 (d, J = 8. 08 Hz, 1 H), 6. 97–7. 24 (m, 1 H), 5. 63 (dd, J = 6. 03, 3. 18 Hz, 1 H), 3. 40–3. 68 (m, 1 H), 3. 08–3. 30 (m, 3 H), 2. 95–3. 07 (m, 1 H), 2. 19–2. 43 (m, 1 H), 1. 87–2. 11 (m, 2 H), 1. 63–1. 84 (m, 1 H).

【0681】

実施例 45

(4 S)–N7–((R)–3–メチルブタン–2–イル)–N5–(ピリジン–2–イル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–5, 7 (2 H)–ジカルボキサミドの合成：

【化353】



(4 S)–5–(ピリジン–2–イルカルバモイル)–2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–7–カルボン酸 (300 mg、0. 922 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、窒素下室温で HATU (701 mg、1. 844 mmol)、DIPEA (0. 805 mL、4. 61 mmol)、引き続き (R)–3–メチルブタン–2–アミン (80 mg、0. 922 mmol) を添加し、室温で 8 時間攪拌した。 (TLC 系：DCM 中 5% メタノール。R_f 値：0. 4)。反応混合物を氷水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×35 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、ヘキサン中 85% 酢酸エチルを使用)、引き続き分取 HPLC (カラム：Xterra C18 (19×250) mm 10 μ; 移動相 A：5 mmol 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B：アセトニトリル; 方法 35: 65; 流量：18 mL/分; 溶解度：アセトニトリル) によって精製すると、(4 S)–N7–((R)–3–メチルブタン–2–イル)–N5–(ピリジン–2–イル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–5, 7 (2 H)–ジカルボキサミド (162 mg、0. 411 mmol、収率 44. 5%) が白色固体として得られた、LC–MS (m/z) : 395. 18 [M+H]⁺、R_t = 2. 31 分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13. 17 (s, 1 H), 8

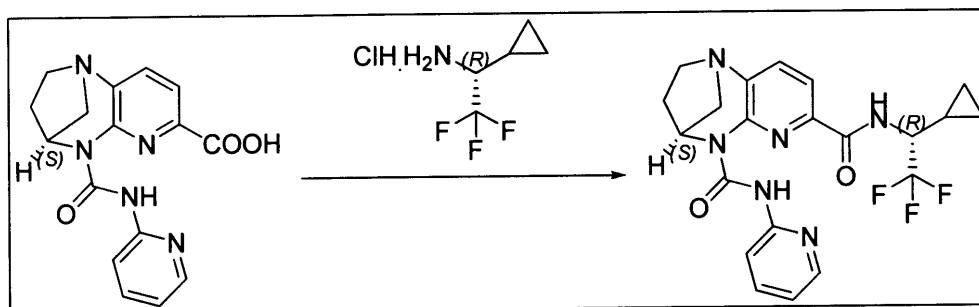
. 05-8.31 (m, 2H), 7.91 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.55-7.76 (m, 3H), 6.99 (t, $J=6.16$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J=6.03$, 3.18 Hz, 1H), 4.09 (dq, $J=9.21$, 6.91, 6.91, 6.91 Hz, 1H), 3.05-3.28 (m, 3H), 2.88-3.03 (m, 1H), 2.29 (dddd, $J=14.09$, 9.92, 6.03, 4.17 Hz, 1H), 1.85-2.09 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.80$ Hz, 3H), 0.96 (dd, $J=15.68$, 6.69 Hz, 6H).

【0682】

実施例 46

(4S)-N7-((R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成：

【化354】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、窒素下室温で HATU (701 mg、1.844 mmol)、DIPEA (0.805 mL、4.61 mmol) および (R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (162 mg、0.922 mmol) を添加し、8 時間攪拌した。(TLC 系：DCM 中 5% メタノール。Rf 値：0.4)。反応混合物を氷水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、ヘキサン中 85% 酢酸エチルを使用)、引き続いて分取 HPLC (カラム：Xbridge (19 × 150) mm 10 μm; 移動相 A：5 mmol 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B：アセトニトリル; 方法 45:55; 流量：18 mL/分; 溶解度：アセトニトリル) によって精製すると、(4S)-N7-((R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (158 mg、0.354 mmol、収率 38.4%) が白色固体として得られた、LC-MS (m/z)：447.05 [M+H]⁺、Rt = 2.40 分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.32 (s, 1H), 8.19-8.27 (m, 2H), 8.10-8.19 (m, 1H), 7.95 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.60-7.79 (m, 2H), 7.01 (ddd, $J=7.34$, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.53-5.78 (m, 1H), 4.03-4.30 (m, 1H), 3.08-3.31 (m, 3H), 2.93-3.08 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 1H), 1.90-2.14 (m, 1H), 1.41-1.57 (m, 1H), 0.75-0.91 (m, 1H), 0.51-0.71 (m, 2H), 0.30-0.51 (m, 1H).

【0683】

10

20

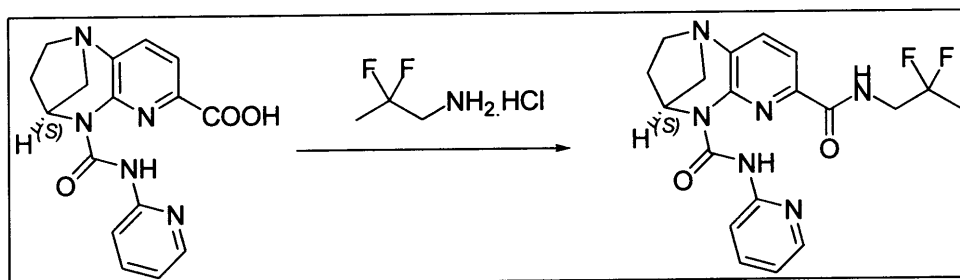
30

40

50

実施例 47

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成：
【化355】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中溶液に、窒素下室温でHATU(701 mg、1.844 mmol)、DIPEA(0.805 mL、4.61 mmol)および2,2-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩(121 mg、0.922 mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系：DCM中5%メタノール。R_f値：0.4)。反応混合物を氷水(20 mL)で希釈し、EtOAc(2×25 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、ヘキサン中80%EtOAcを使用)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-(2,2-ジフルオロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(140 mg、0.347 mmol、収率37.6%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z)：403.10[M+H]⁺、R_t=1.88分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)：δ ppm 13.37(s, 1H), 8.51(br t, J=6.58 Hz, 1H), 8.23-8.41(m, 1H), 8.01(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.84(td, J=7.84, 1.86 Hz, 1H), 7.67-7.79(m, 2H), 7.11(ddd, J=7.29, 4.99, 1.10 Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 3.91(td, J=14.41, 6.91 Hz, 2H), 3.04-3.26(m, 3H), 2.89-3.03(m, 1H), 2.15-2.39(m, 1H), 1.94(dt, J=14.03, 7.02 Hz, 1H), 1.68(t, J=18.96 Hz, 3H)。

30

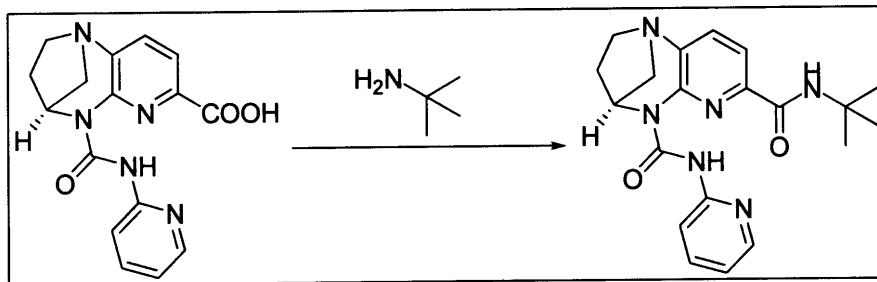
【0684】

実施例 48

(4S)-N7-(tert-ブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成：

40

【化 3 5 6】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(280 mg、0.861 mmol)のDMF(3 mL)中溶液に、窒素下室温でHATU(655 mg、1.721 mmol)、DIPEA(0.601 mL、3.44 mmol)および2-メチルプロパン-2-アミン(62.9 mg、0.861 mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。 R_f 値:0.35)。反応混合物を氷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、ヘキサン中80%EtOAcを使用)によって精製すると、(4S)-N7-(tert-butyl)-N5-((pyridin-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin-5,7(2H)-ジカルボキサミド(206 mg、0.538 mmol、収率62.5%)が淡黄色固体として得られた。LC-MS(m/z):381.10 [$M+H$]⁺、 R_t =1.75分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.74(s, 1H), 8.22(d, J =4.98 Hz, 1H), 8.18(d, J =8.33 Hz, 1H), 7.90(d, J =7.89 Hz, 1H), 7.70(t, J =7.50 Hz, 1H), 7.64(d, J =7.56 Hz, 1H), 7.31-7.45(m, 1H), 7.01(ddd, J =7.29, 4.88, 0.99 Hz, 1H), 5.68(ddd, J =5.92, 3.29 Hz, 1H), 3.06-3.30(m, 3H), 2.94-3.05(m, 1H), 2.22-2.38(m, 1H), 1.87-2.11(m, 1H), 1.51-1.67(m, 9H)。

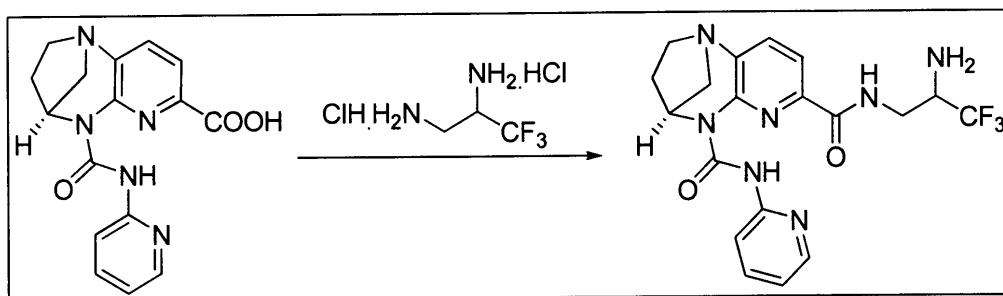
30

【0685】

実施例 49

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-((ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 3 5 7】



40

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のDMF(5 mL)中溶液に、窒素下室温でDIPEA(1

50

． 3 4 2 m L、7． 6 8 m m o l）、H A T U（1 1 6 9 m g、3． 0 7 m m o l）および 3， 3， 3－トリフルオロプロパン－1， 2－ジアミンニ塩酸塩（3 0 9 m g、1． 5 3 7 m m o l）を添加し、室温で 1 6 時間攪拌した。（T L C 系：D C M 中 5 % メタノール。R_f 値：0． 4 0）。反応混合物を氷水（2 0 m L）で希釈し、E t O A c（2 × 3 0 m L）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（2 0 m L）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、D C M 中 5 % メタノールを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーをキラル H P L C 精製（カラム：C h i r a l p a k－I C（2 5 0 × 3 0）m m、5 μ；移動相 A：n－ヘキサン、B：E t O H；方法イソクラティック：6 5：3 5；流量：4 1 m g／注入；機器の詳細：製造／モデル：Y M C p r e p－0 1）によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する 2 種の単一ジアステレオマーが得られた。

ピーク 2：白色固体として、（4 S）－N 7－（2－アミノ－3， 3， 3－トリフルオロプロピル）－N 5－（ピリジン－2－イル）－3， 4－ジヒドロ－1， 4－メタノピリド [2， 3－b] [1， 4] ジアゼピン－5， 7（2 H）－ジカルボキサミド（1 0 5 m g、0． 2 3 7 m m o l、収率 1 5． 4 2 %）。L C－M S（m/z）：4 3 6． 0 1 8 [M+H]⁺、R_t = 1． 5 1 分。

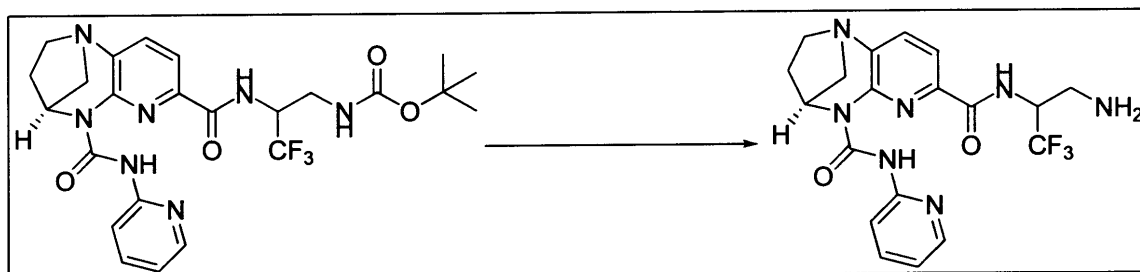
¹ H N M R（4 0 0 M H z，C D C l₃）：δ p p m 1 3． 4 6（s，1 H），8． 1 9－8． 3 8（m，2 H），8． 1 4（d，J = 8． 3 3 H z，1 H），7． 8 8（d，J = 7． 8 9 H z，1 H），7． 7 3（t，J = 7． 7 9 H z，1 H），7． 6 7（d，J = 7． 5 6 H z，1 H），6． 9 3－7． 1 4（m，1 H），5． 6 2（dd，J = 5． 9 2，3． 2 9 H z，1 H），3． 8 0－4． 0 0（m，1 H），3． 4 9－3． 7 5（m，2 H），3． 0 9－3． 3 1（m，3 H），2． 9 8－3． 0 7（m，1 H），2． 2 0－2． 4 3（m，1 H），1． 9 7－2． 1 8（m，1 H），1． 4 8－1． 6 6（m，2 H）。

【0 6 8 6】

実施例 5 0

（4 S）－N 7－（3－アミノ－1， 1， 1－トリフルオロプロパン－2－イル）－N 5－（ピリジン－2－イル）－3， 4－ジヒドロ－1， 4－メタノピリド [2， 3－b] [1， 4] ジアゼピン－5， 7（2 H）－ジカルボキサミドの合成：

【化 3 5 8】



t e r t－ブチル（3， 3， 3－トリフルオロ－2－（（4 S）－5－（ピリジン－2－イルカルバモイル）－2， 3， 4， 5－テトラヒドロ－1， 4－メタノピリド [2， 3－b] [1， 4] ジアゼピン－7－カルボキサミド）プロピル）カルバメート（1． 1 g、2． 0 5 4 m m o l）の 1， 4－ジオキサン（1 5 m L）中溶液に、窒素下室温で 4 M H C l 溶液（1 0 m L、4 0． 0 m m o l）を添加し、1 6 時間攪拌した。（T L C 系：D C M 中 5 % メタノール。R_f 値：0． 5 0）。反応混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（1 5 m L）で塩基性化し、次いで、D C M（2 × 5 0 m L）で抽出した。合わせた有機層を N a₂ S O₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、D C M 中 5 % M e O H を使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオ

マー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルSFC精製（カラム：Chiracel OD-H（250×21）mm、%CO₂：65.0%、共溶媒：35.0%（100%メタノール）、総流量：60.0g/分、背圧：100bar、UV：261nm、スタック時間：2.0分、充填/注入：4.0mg、溶解度：MeOH、機器の詳細：Thar SFC-80）によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する2種の単一ジアステレオマーが得られた。

ピーク1：灰白色固体として（4S）-N7-（3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-N5-（ピリジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（190mg、0.436mmol、収率21.24%）が得られた。LC-MS（m/z）：436.011 [M+H]⁺、Rt=1.42分。

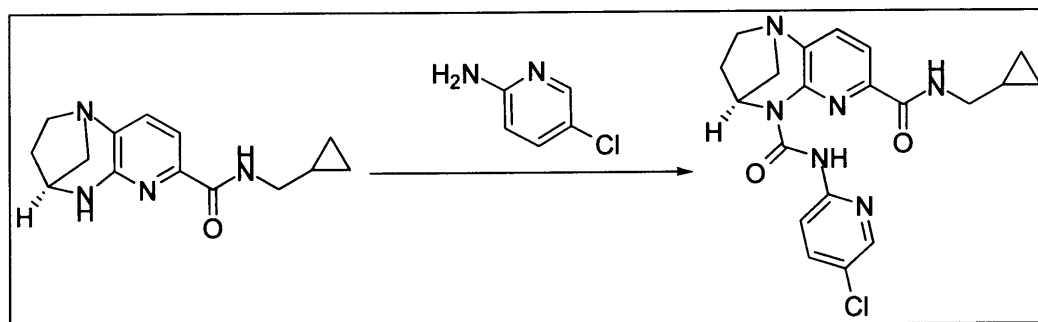
¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ ppm 12.90（s, 1H）, 8.17-8.39（m, 2H）, 8.10（d, J=8.55Hz, 1H）, 7.84（td, J=7.84, 1.86Hz, 1H）, 7.67-7.79（m, 2H）, 7.12（ddd, J=7.23, 4.93, 0.99Hz, 1H）, 5.50（dd, J=6.03, 2.96Hz, 1H）, 4.77（br d, J=7.45Hz, 1H）, 2.96-3.23（m, 6H）, 2.14-2.34（m, 1H）, 1.85-2.01（m, 1H）, 1.75-1.85（m, 2H）。

【0687】

実施例 51

（4S）-N5-（5-クロロピリジン-2-イル）-N7-（シクロプロピルメチル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミドの合成：

【化359】



（4S）-N-（シクロプロピルメチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド（600mg、2.323mmol）のTHF（30mL）中攪拌溶液に、DIPEA（2.028mL、11.61mmol）およびトリホスゲン（551mg、1.858mmol）を添加し、30分間攪拌した。次いで、5-クロロピリジン-2-アミン（299mg、2.323mmol）を反応混合物に添加し、3時間攪拌した。（TLC系：DCM中5%メタノール、R_f：0.2）。反応物を冷水（40mL）に注ぎ入れ、酢酸エチル（2×50mL）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（30mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、DCM中3%メタノール使用）、引き続いて分取HPLC（カラム：Xbridge（19×150）mm10μ；移動相A：5mmol重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相B：アセトニトリル；方法：0/10～2/25/10/55；溶解度：MeOH+THF）によって精製すると、所望の生成物（4S）-N5-（5-クロロピリジン-2-イル）-N7-（シクロプロピルメチル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（150mg、0.354mmol、収率15.23%）が灰白

色固体として得られた。LC-MS (m/z) : 413.10 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 2.44$ 分。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ ppm 13.56 (s, 1H), 8.09–8.22 (m, 2H), 7.88–8.04 (m, 2H), 7.59–7.75 (m, 2H), 5.62 (dd, $J = 5.81, 3.18$ Hz, 1H), 3.35–3.53 (m, 2H), 3.07–3.32 (m, 3H), 2.91–3.07 (m, 1H), 2.23–2.48 (m, 1H), 1.87–2.13 (m, 1H), 1.13–1.30 (m, 1H), 0.46–0.59 (m, 2H), 0.28–0.40 (m, 2H).

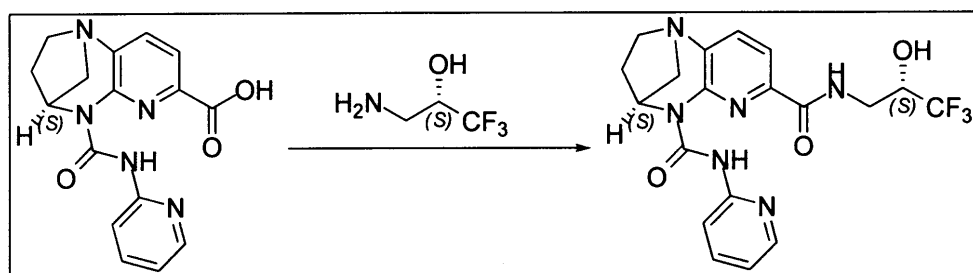
【0688】

10

実施例 5 2

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化360】



20

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) の DMF (3 mL) 中溶液に、窒素下室温で HATU (701 mg、1.844 mmol)、DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol) および (S)-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (119 mg、0.922 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 10% メタノール。 R_f 値: 0.3)。反応混合物を冷水 (30 mL) に注ぎ入れ、次いで、15 分間攪拌し、生成した固体を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させて粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 6% メタノールを使用) によって精製すると、所望の化合物 (4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (140 mg、0.320 mmol、収率 34.7%) が白色固体として得られた、LC-MS (m/z) : 437.00 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 1.82$ 分。

30

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) : δ ppm 13.34 (s, 1H), 8.41 (br t, $J = 5.81$ Hz, 1H), 8.18–8.34 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.89, 1.97$ Hz, 1H), 7.64–7.79 (m, 2H), 7.14 (dddd, $J = 7.34, 4.93, 0.88$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 6.36$ Hz, 1H), 5.44 (dd, $J = 5.92, 2.85$ Hz, 1H), 4.19–4.35 (m, 1H), 3.76 (dt, $J = 13.65, 5.34$ Hz, 1H), 3.56 (dt, $J = 14.09, 6.88$ Hz, 1H), 3.05–3.28 (m, 3H), 2.83–3.03 (m, 1H), 2.19–2.47 (m, 1H), 1.93 (dt, $J = 13.98, 7.15$ Hz, 1H).

40

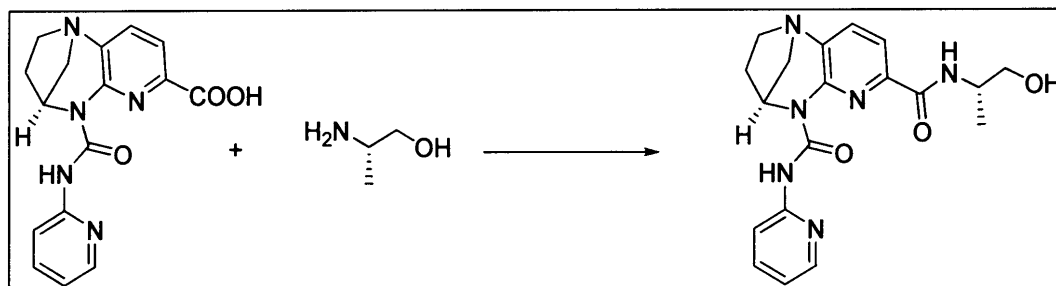
【0689】

実施例 5 3

50

(4S)-N7-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化361】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)中攪拌溶液に、窒素下室温で(S)-2-アミノプロパン-1-オール(173 mg、2.305 mmol)、HATU(877 mg、2.305 mmol)およびDIPEA(0.537 mL、3.07 mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC溶出系:DCM中10% MeOH; R_f = 0.3; UV活性)。反応混合物を水(25 mL)でクエンチし、EtOAc(2×50 mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(C-18 逆相カラムを用いるGRACE、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:MeOH、溶離液A中15%B)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N7-((S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(120 mg、0.299 mmol、収率19.46%)が白色固体として得られたLCMS(m/z):383.09 [M+H]⁺、 R_t = 1.52分。

20

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.78(s, 1H), 8.28(d, J = 5.27 Hz, 2H), 7.89(d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.71-7.78(m, 1H), 7.67(d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.54-7.61(m, 1H), 7.04(ddd, J = 7.34, 5.04, 0.99 Hz, 1H), 5.71(dd, J = 6.14, 3.29 Hz, 1H), 4.34-4.45(m, 1H), 3.84-4.00(m, 2H), 3.64-3.84(m, 1H), 3.09-3.32(m, 3H), 2.98-3.05(m, 1H), 2.33(ddd, J = 14.11, 10.00, 6.14, 3.95 Hz, 1H), 1.98-2.09(m, 1H), 1.35(d, J = 6.80 Hz, 3H)

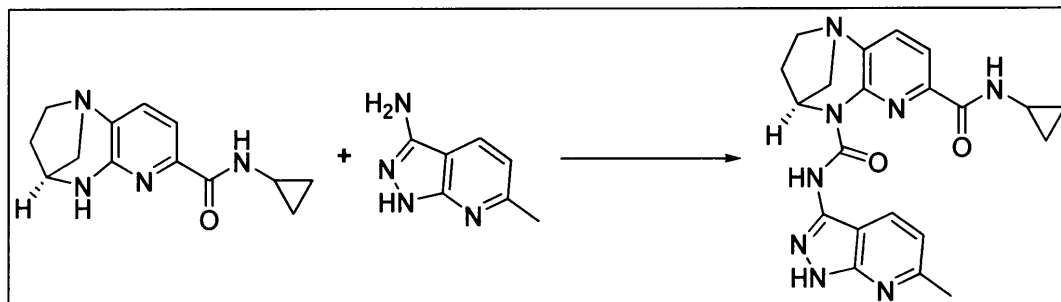
40

【0690】

実施例54

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 3 6 2】



10

(4S)-N-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(500mg、2.047mmol)のTHF(25mL)中攪拌溶液に、室温でトリホスゲン(364mg、1.228mmol)およびDIPEA(1.787mL、10.23mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(303mg、2.047mmol)を添加し、反応混合物を16時間60℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)でクエンチし、EtOAc(2×50mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(中性アルミナ、溶離液：ヘキサン中20%酢酸エチル)によって精製すると、

20

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(340mg、0.791mmol、収率38.6%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):419.16[M+H]⁺、R_t=1.63分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.13(s, 1H), 10.92(s, 1H), 8.73(d, J=8.33Hz, 1H), 7.90(d, J=7.89Hz, 1H), 7.66(d, J=7.89Hz, 1H), 7.38-7.58(m, 1H), 7.04(d, J=8.33Hz, 1H), 5.66(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 3.13-3.33(m, 3H), 2.99-3.11(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.25-2.41(m, 1H), 1.97-2.17(m, 1H), 0.78-0.95(m, 4H)。

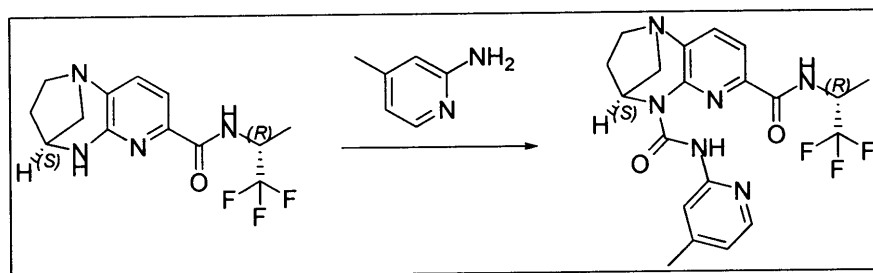
30

【0691】

実施例 55

(4S)-N5-(4-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 6 3】



40

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7

50

ーカルボキサミド (1 g、3.33 mmol) の THF (100 mL) 中攪拌溶液に、0 °C でトリエチルアミン (2.79 mL、19.98 mmol)、引き続いてトリホスゲン (0.988 g、3.33 mmol) を添加し、得られた黄色溶液を室温で10分間攪拌した。反応混合物に、0 °C で4-メチルピリジン-2-アミン (1.080 g、9.99 mmol) の THF 中溶液を添加し、24時間70 °C に加熱した。(TLC 溶離液: DCM 中10%メタノール: Rf: 0.4; UV 活性)。反応物を室温に冷却し、混合物を水 (100 mL) と EtOAc (300 mL) に分配した。有機層を分離し、食塩水 (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗褐色固体を得た。粗化合物を分取 HPLC (カラム: XBridge C18 (75 × 4.6 mm、3.5 μm); MP-A: 5 mM 重炭酸アンモニウム、MP-B: アセトニトリル; 方法 (T/%B): 0/5、0.8/5、5/50、9/98.12/98、12.1/5、15/5; 流量: 0.8 mL/分; 溶解度: アセトニトリル) によって精製すると、(4S)-N5-(4-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (235 mg、0.541 mmol、収率 16.24%) が灰白色のふわふわした固体として得られた。LC-MS (m/z): 435.10 [M+H]⁺、Rt = 2.17 分。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.20 (s, 1H), 8.02–8.16 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.62 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.15, 0.77 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 5.92, 3.29 Hz, 1H), 4.98–5.15 (m, 1H), 3.09–3.31 (m, 3H), 2.93–3.07 (m, 1H), 2.29–2.40 (m, 4H), 1.91–2.16 (m, 1H), 1.52–1.66 (m, 3H)。

20

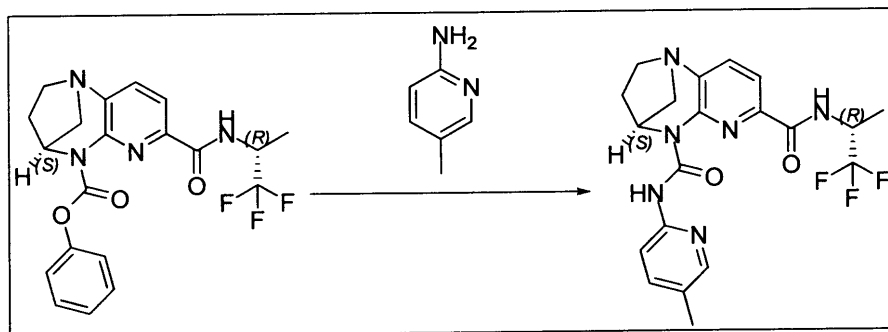
【0692】

実施例 56

(4S)-N5-(5-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化364】

30



40

5-メチルピリジン-2-アミン (309 mg、2.85 mmol) の THF (80 mL) 中攪拌溶液に、窒素下-78 °C で LiHMDS (2.85 mL、2.85 mmol) を滴加し、30分間攪拌した。次いで、(4S)-フェニル-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5 (2H)-カルボキシレート (600 mg、1.427 mmol) を-78 °C で添加し、得られた反応混合物を-78 °C で1時間および室温で6時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中5%メタノール Rf: 0.3; UV 活性)。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾

50

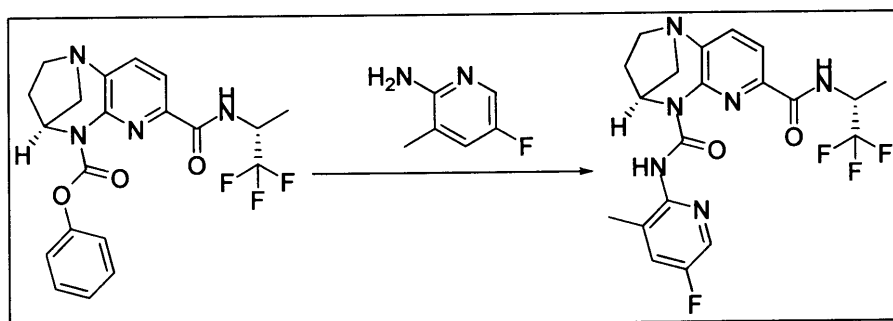
過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLC（カラム：XBridge C-18（75×4.6mm、3.5μ）；MP-A：5mM重炭酸アンモニウム（水溶液）、MP-B：アセトニトリル；方法（T/%B）：0/5、0.8/5、5/50、9/98.12/98、12.1/5、15/5；流量：0.8ml/分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（4S）-N5-（5-メチルピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（228mg、0.523mmol、収率36.6%）が淡褐色固体として得られた。LC-MS（m/z）：435.14 [M+H]⁺、Rt=2.31分。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.13（s, 1H）, 7.91-8.11（m, 4H）, 7.66（d, J=7.89Hz, 1H）, 7.54（dd, J=8.33, 2.19Hz, 1H）, 5.65（dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H）, 4.98-5.14（m, 1H）, 3.17-3.29（m, 2H）, 3.08-3.14（m, 1H）, 2.99-3.06（m, 1H）, 2.24-2.39（m, 4H）, 1.98-2.21（m, 1H）, 1.52-1.66（m, 3H）。

【0693】

実施例57

（4S）-N5-（5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミドの合成【化365】



5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-アミン（396mg、3.14mmol）のTHF（50mL）中攪拌溶液に、窒素下-78℃でLiHMDS（3.57mL、3.57mmol）を滴加し、30分間攪拌した。次いで、（4S）-フェニル-7-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）カルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5（2H）-カルボキシレート（600mg、1.427mmol）を-78℃で添加し、得られた反応混合物を室温にゆっくり加温し、6時間攪拌した。（TLC溶離液：DCM中5%メタノール Rf：0.3；UV活性）。反応混合物をNH₄Cl水溶液（50mL）でクエンチし、水層をEtOAc（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLC（カラム：XBridge C-18（250×4.6mm、5μ）；移動相-A：5mM重炭酸アンモニウム、移動相-B：アセトニトリル；方法（T/%B）：0/10、1/10、10/60、15/60、18/98、20/98、20.1/10、25/10；流量：1.0mL/分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（4S）-N5-（5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（85mg、0.187mmol、収率13.09%）が灰白色固体として得られた。LC-MS（m/z）：453.15 [M+H]⁺、Rt=2.01分。

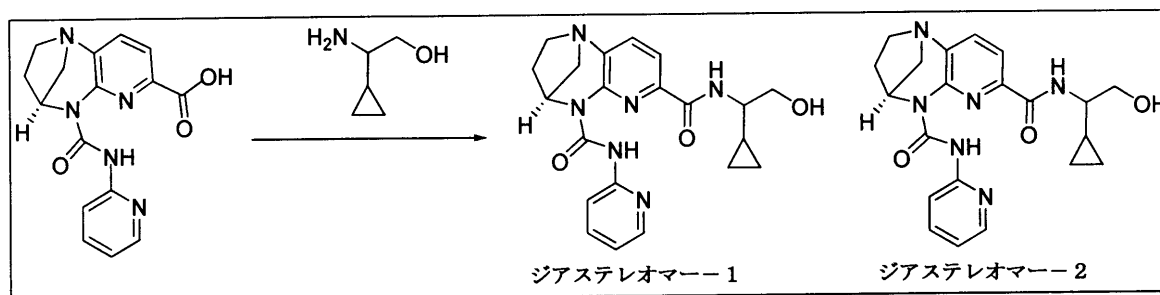
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 12.20 (s, 1H), 8.07 (d, $J=2.63$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.56–7.74 (m, 2H), 7.28–7.41 (m, 1H), 5.50 (dd, $J=5.92, 3.29$ Hz, 1H), 4.87–5.04 (m, 1H), 3.11–3.34 (m, 3H), 3.02 (dd, $J=12.06, 3.29$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (qd, $J=9.87, 4.38$ Hz, 1H), 1.95–2.18 (m, 1H), 1.37 (d, $J=7.23$ Hz, 3H).

【0694】

実施例 58

(4S)-N7-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化366】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (800 mg、2.459 mmol) の DMF (15 mL) 中攪拌懸濁液に、窒素下室温で DIPEA (1.288 mL、7.38 mmol)、HATU (1870 mg、4.92 mmol) を添加し、10 分間攪拌した。2-アミノ-2-シクロプロピルエタノール (298 mg、2.95 mmol) を上記反応混合物に添加し、16 時間攪拌した。(TLC 溶離液 : DCM 中 5% メタノール Rf : 0.4 ; UV 活性)。反応物を冷水 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (2×300 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 5% メタノールを使用) によって精製して、所望の化合物 800 mg (HPLC-94%) を高粘性液体として得た。さらに、ジアステレオマー混合物を分取キラル SFC (Thar SFC-200NEW-2 ; Chiralcel OX-H (250×30) mm、5 μ ; %CO₂-50.0% ; %共溶媒-50.0% (メタノール) ; 総流量-100.0 g/分 ; 背圧-100.0 bar ; UV-261 nm ; スタック時間-9.0 分 ; 充填/注入 : 45.0 mg ; 溶解度 : メタノール) によって分離すると、2 種の単一の未知のジアステレオマーが得られた。

ピーク-1 : SFC からの回収画分を濃縮し、残渣をジエチルエーテルを用いて研和すると、所望の化合物 (4S)-N7-(1-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (115 mg、0.280 mmol、収率 11.39%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z) : 409.18 [M+H]⁺、Rt = 1.71 分。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 12.83 (s, 1H), 8.18–8.31 (m, 2H), 7.88 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.62–7.80 (m, 3H), 6.96–7.15 (m, 1H), 5.73 (dd, $J=6.14, 3.29$ Hz, 1H), 3.80–4.05 (m, 3H), 3.54–3.74 (m, 1H), 3.08–3.31 (m, 3H), 2.92–3.07 (m, 1H), 2.33 (dddd, $J=14.11, 9.95, 6.08, 3.84$ Hz, 1H), 1.95

− 2. 17 (m, 1H), 1. 12 − 1. 32 (m, 1H), 0. 57 − 0. 65 (m, 1H), 0. 35 − 0. 54 (m, 3H).

【0695】

実施例 59

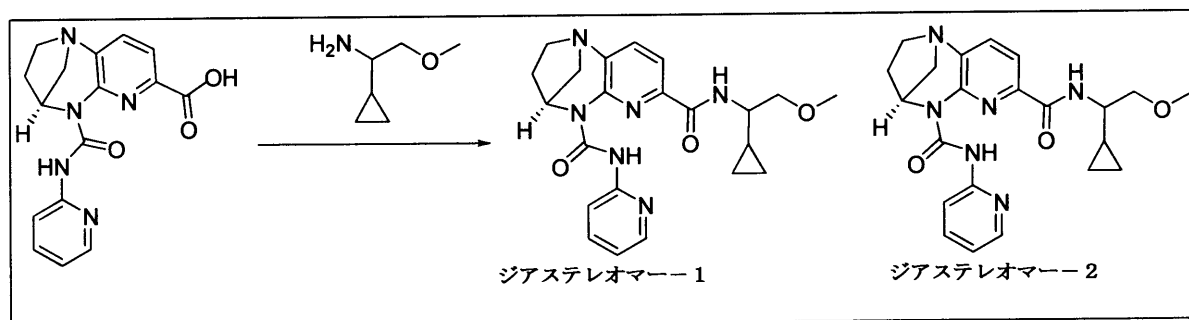
(ピーク 1)

実施例 60

(ピーク 2)

(4S) − N7 − (1 − シクロプロピル − 2 − メトキシエチル) − N5 − (ピリジン − 2 − イル) − 3, 4 − ジヒドロ − 1, 4 − メタノピリド [2, 3 − b] [1, 4] ジアゼピン − 5, 7 (2H) − ジカルボキサミドの合成

【化367】



(4S) − 5 − (ピリジン − 2 − イルカルバモイル) − 2, 3, 4, 5 − テトラヒドロ − 1, 4 − メタノピリド [2, 3 − b] [1, 4] ジアゼピン − 7 − カルボン酸 (800 mg、2. 459 mmol) の DMF (15 ml) 中懸濁液に、窒素下室温で DIPEA (1. 288 mL、7. 38 mmol)、HATU (1870 mg、4. 92 mmol) を添加し、10 分間攪拌した。1 − シクロプロピル − 2 − メトキシエタンアミン (340 mg、2. 95 mmol) を上記反応混合物に添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液：DCM 中 5% メタノール、Rf：0. 5；UV 活性)。反応物を冷水でクエンチし、EtOAc (2 × 300 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 5% メタノールを使用) によって精製して、所望の化合物 760 mg (HPLC − 96%) を粘性液体として得た。さらに、ジアステレオマー混合物を分取キラル SFC (Thar SFC − 200 NEW − 2； Chiralcel OD − H (250 × 21) mm、5 μ； % CO₂ − 60. 0%； % 共溶媒 − 40. 0% (メタノール)；総流量 − 600. 0 g/分；背圧 − 100. 0 bar；UV − 261 nm；スタック時間 − 0 分；充填/注入：14. 0 mg；溶解度：メタノール) によって分離すると、2 種の単一の未知のジアステレオマーが得られた。

ピーク 1：SFC からの回収画分を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄すると、所望の化合物 (4S) − N7 − (1 − シクロプロピル − 2 − メトキシエチル) − N5 − (ピリジン − 2 − イル) − 3, 4 − ジヒドロ − 1, 4 − メタノピリド [2, 3 − b] [1, 4] ジアゼピン − 5, 7 (2H) − ジカルボキサミド (105 mg、0. 247 mmol、収率 10. 05%) が灰白色固体として得られた。LC − MS：423. 15 [M + H]⁺、Rt = 2. 01 分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO − d₆)：δ ppm 13. 19 (s, 1H), 8. 29 (br d, J = 4. 17 Hz, 1H), 8. 09 (d, J = 8. 33 Hz, 1H), 7. 80 − 7. 96 (m, 2H), 7. 66 − 7. 80 (m, 2H), 7. 10 − 7. 23 (m, 1H), 5. 47 (br dd, J = 5. 59, 2. 74 Hz, 1H), 3. 53 − 3. 80 (m, 3H), 3. 04 − 3. 23 (m, 6H), 2. 97 (dd, J = 11. 84, 3. 07 Hz, 1H), 2. 11 − 2. 30 (m, 1H), 1. 96 (dt, J = 13. 92, 7. 07 Hz, 1H), 1. 10 (ddd, J = 12. 96,

7.99, 7.99, 5.04 Hz, 1H), 0.45–0.61 (m, 1H), 0.21–0.44 (m, 3H).

ピーク-2: SFCからの回収画分を濃縮すると、所望の化合物(4S)-N7-(1-シクロプロピル-2-メトキシエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(132mg、0.311mmol、収率12.63%)が灰白色固体として得られた。 $C_{22}H_{26}N_6O_3$ について計算したLC-MS: (m/z) 423.15 [M+H]⁺、Rt=1.99分。

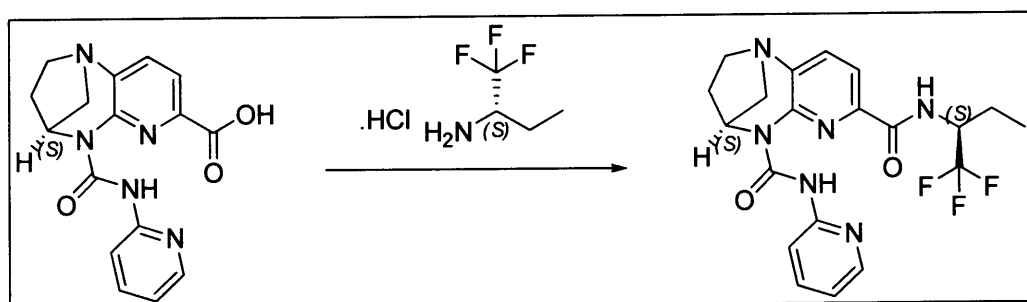
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.16 (s, 1H), 8.30 (dt, J=4.93, 0.93 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.80–7.95 (m, 2H), 7.65–7.80 (m, 2H), 7.15 (ddd, J=7.29, 4.99, 0.88 Hz, 1H), 5.47 (dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.55–3.78 (m, 3H), 3.06–3.28 (m, 6H), 2.92–3.02 (m, 1H), 2.23 (dddd, J=13.70, 9.87, 6.03, 3.95 Hz, 1H), 1.95 (dt, J=13.76, 7.04 Hz, 1H), 0.98–1.20 (m, 1H), 0.47–0.60 (m, 1H), 0.26–0.44 (m, 3H).

【0696】

実施例61

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化368】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(7g、21.52mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(60mL)中攪拌溶液に、HATU(16.36g、43.0mmol)およびDIPEA(18.79mL、108mmol)を室温で添加した。次いで、(S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-アミン塩酸塩(4.22g、25.8mmol)を添加し、反応混合物を28℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液: EtOAc中5% MeOH、Rf: 0.6)。反応混合物を水(60mL)で希釈し、EtOAc(2×120mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離液: 酢酸エチル中2%メタノール)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(5g、11.44mmol、収率53.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 435.10 [M+H]⁺、Rt=2.39分。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.25 (s, 1H), 8

. 22 (d, $J = 3.95 \text{ Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.55 \text{ Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95–7.84 (m, 1H), 7.76–7.63 (m, 2H), 7.06–6.98 (m, 1H), 5.65 (dd, $J = 5.92$, 3.07 Hz , 1H), 4.89–4.75 (m, 1H), 3.30–3.17 (m, 2H), 3.16–3.10 (m, 1H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.13–1.95 (m, 3H), 1.05 (t, $J = 7.34 \text{ Hz}$, 3H).

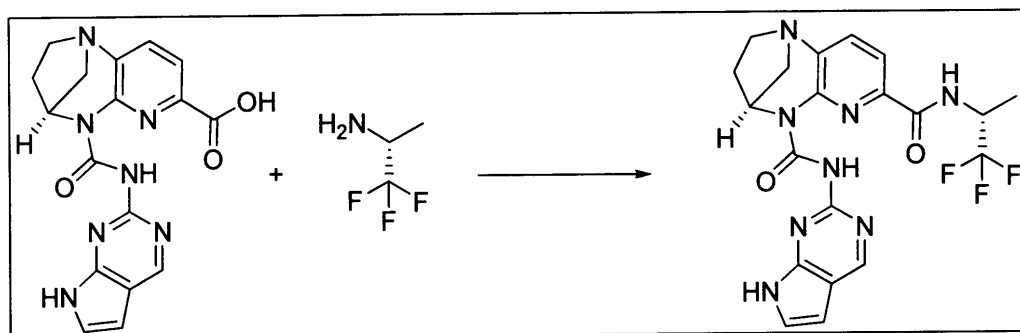
【0697】

実施例 62

(4S)-N5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メ
タノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの
合成

10

【化369】



20

(4S)-5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (400 mg, 1.095 mmol) の DMF 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で (S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン (186 mg, 1.642 mmol) (20 mL)、DIPEA (0.765 mL, 4.38 mmol) および HATU (624 mg, 1.642 mmol) を添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: ヘキサン中 100% EtOAc、Rf: 0.3)。反応混合物を氷冷水 (40 mL) と EtOAc (100 mL) に分配し、有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、DCM 中 4% MeOH 溶離液) によって精製すると、(4S)-N5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (245 mg, 0.527 mmol、収率 48.2%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 461.13 [$M+H$]⁺、 $R_t = 1.59$ 分。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.62 (s, 1H), 11.32 (br s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.21 (br d, $J = 9.43 \text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 7.89 \text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 7.89 \text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 3.51$, 2.41 Hz , 1H), 6.54 (dd, $J = 3.73$, 1.75 Hz , 1H), 5.76 (dd, $J = 5.70$, 3.07 Hz , 1H), 5.00–5.23 (m, 1H), 3.10–3.40 (m, 3H), 3.00–3.10 (m, 1H), 2.32–2.48 (m, 1H), 2.09–2.22 (m, 1H), 1.57–1.65 (m, 3H).

40

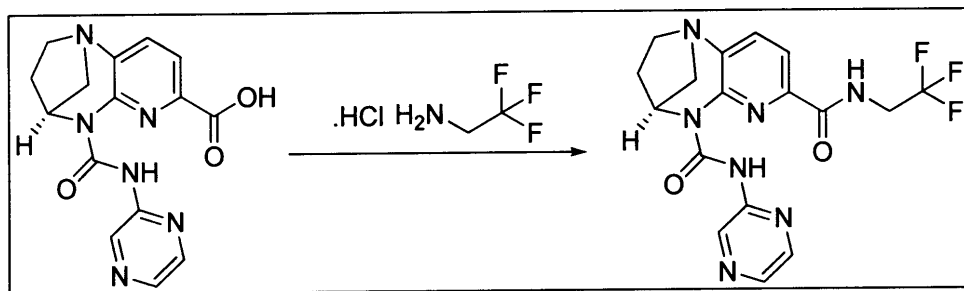
【0698】

実施例 63

(4S)-N5-(ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド

50

) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成
【化370】



10

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (25 g、77 mmol) の DMF (300 mL) 中攪拌溶液に、HATU (43.7 g、115 mmol)、DIPEA (26.8 mL、153 mmol) および 2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩 (15.57 g、115 mmol) を室温で添加し、16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: ニート酢酸エチル: Rf: 0.3)。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離液: 酢酸エチル中 2% MeOH) によって精製すると、所望の化合物 (4S)-N-5-(ピラジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (22 g、53.9 mmol、収率 70.4%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 408.1 [M+H]⁺、Rt = 1.86 分。

20

Pd 捕捉剤処理: 得られた生成物 (22.5 g) を、70 °C で 4 時間、エタノール (1.5 L) 中 Pd 捕捉剤 (13 g、シリコーン樹脂) で処理し、次いで、これを高温 (約 50 °C) 条件で濾過し、溶媒を真空中で除去すると、必要な生成物が得られた。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.63 (s, 1H), 9.49 (d, J = 1.32 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 8.14-8.03 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.37-2.93 (m, 4H), 2.46-2.24 (m, 1H), 2.14-1.94 (m, 1H)。

30

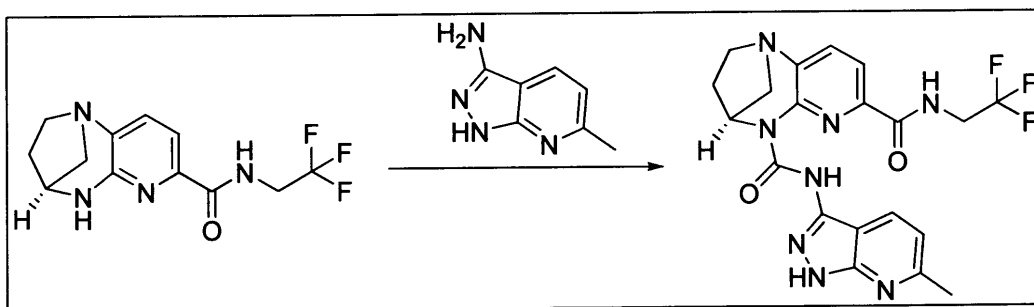
【0699】

実施例 64

(4S)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 7 1】



10

(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド((テトラヒドロフラン(THF、200 mL)中22 g、77 mmol)の攪拌溶液に、トリホスゲン(13.68 g、46.1 mmol)およびDIPEA(67.1 mL、384 mmol)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で30分間攪拌し、6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(17.08 g、115 mmol)を添加し、80℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5% MeOH:R_f=0.4)。反応混合物を冷水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×300 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:石油エーテル中80% EtOAc)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(25 g、54.2 mmol、収率70.6%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):461.17 [M+H]⁺、RT=1.75。

20

Pd捕捉剤処理:得られた生成物を、70℃で4時間、エタノール(1.5 L)中Pd捕捉剤(13 g、シリコーン樹脂)で処理し、次いで、これを高温(約50℃)条件で濾過し、溶媒を真空中で除去すると、必要な生成物が得られた。

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.25(s, 1H), 10.71(br s, 1H), 8.76(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.97-7.88(m, 2H), 7.69(d, J=7.67 Hz, 1H), 7.04(d, J=8.55 Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.33-4.14(m, 2H), 3.32-3.14(m, 3H), 3.09-3.01(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.42-2.30(m, 1H), 2.11(dt, J=14.20, 6.82 Hz, 1H)。

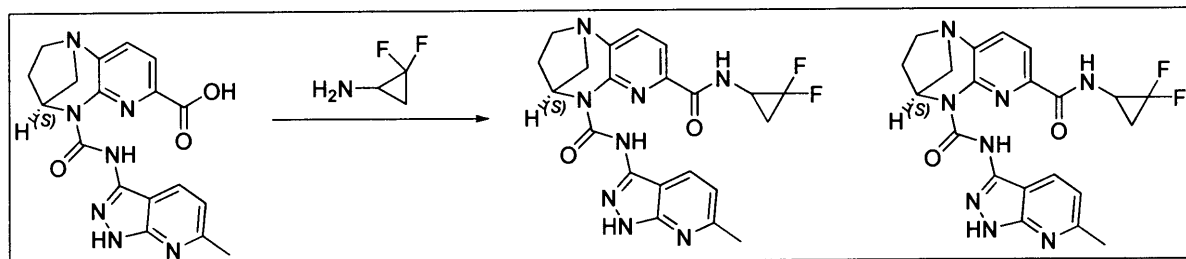
【0700】

実施例65

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 7 2】



(4S) - 5 - ((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (500 mg、1.318 mmol) の DMF (15 mL) 中攪拌溶液に、HATU (601 mg、1.582 mmol)、DIPEA (0.460 mL、2.64 mmol) および 2, 2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩 (188 mg、1.450 mmol) を室温で添加し、16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 10% MeOH: R_f = 0.4)。反応混合物を氷水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物 (N36233-72-A1) 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 (100 ~ 200 シリカゲル、溶離液として DCM 中 2% メタノールの勾配混合物を使用) によって精製すると、(4S) - N7 - (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - N5 - (6-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物が得られた。この混合物を再び SFC (条件: Chiralcel OD-H (250 × 30) mm、5 μ 、% CO₂: 50.0%、共溶媒: 50.0% (100% メタノール)、総流量: 90.0 g/分、背圧: 100.0 bar、UV: 210 nm、スタック時間: 6.0 分、充填/注入: 10.0 mg、溶解度: メタノール + ACN、総注入回数: 80) によって精製し、ピークをピーク I (最も速い溶出液) (4S) - N7 - (2, 2-ジフルオロシクロプロピル) - N5 - (6-メチル-1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-3-イル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド (200 mg、0.438 mmol、収率 33.2%) として淡褐色固体として分離した。LCMS (m/z): 455.12 [M+H]⁺、Rt: 1.7 分。

ピーク-I (最も速い溶出液):

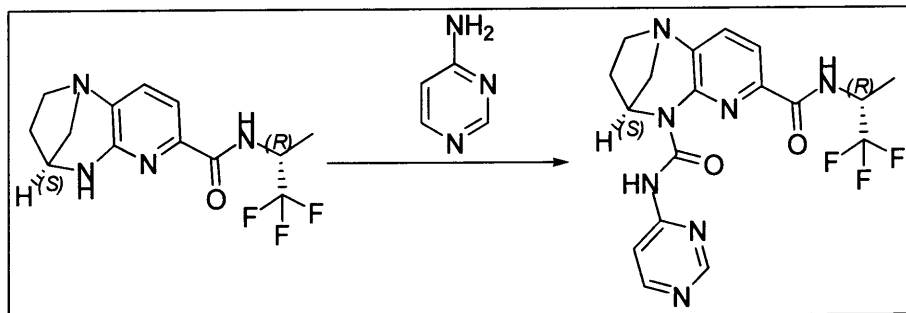
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.14 (s, 1H), 10.28 (brs, 1H), 8.72 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 5.70, 3.07 Hz, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 1H), 3.33 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 1H), 1.90 (ddd, J = 13.02, 9.50, 9.50, 6.36 Hz, 1H), 1.78 (ddt, J = 14.20, 8.71, 5.43, 5.43 Hz, 1H)。

【0701】

実施例 66

(4S) - N5 - (ピリミジン-4-イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 7 3】



10

(4*S*)-*N*-(*(R)*-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(700mg、2.331mmol)のTHF(30mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でトリホスゲン(692mg、2.331mmol)、TEA(1.625mL、11.66mmol)を添加し、45分間攪拌した。次いでピリミジン-4-アミン(333mg、3.50mmol)を添加し、得られた反応混合物を65℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を水(40mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液ヘキサン中85%EtOAc)によって精製すると、所望の生成物(4*S*)-*N*5-(ピリミジン-4-イル)-*N*7-(*(R)*-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-5,7(2*H*)-ジカルボキサミド(160mg、0.380mmol、収率16.28%)が白色固体として得られた。LC-MS(*m/z*):422.03[M+H]⁺、R_t=1.89分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.50(s, 1H), 8.82(d, *J*=1.10Hz, 1H), 8.64(d, *J*=5.70Hz, 1H), 8.11(dd, *J*=5.70, 1.32Hz, 1H), 8.00(d, *J*=7.89Hz, 1H), 7.79(br d, *J*=9.65Hz, 1H), 7.72(d, *J*=7.89Hz, 1H), 5.64(dd, *J*=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.96-5.15(m, 1H), 3.18-3.32(m, 2H), 3.12(d, *J*=12.06Hz, 1H), 3.03(dd, *J*=12.28, 3.07Hz, 1H), 2.20-2.43(m, 1H), 1.85-2.13(m, 1H), 1.54-1.63(m, 3H)

30

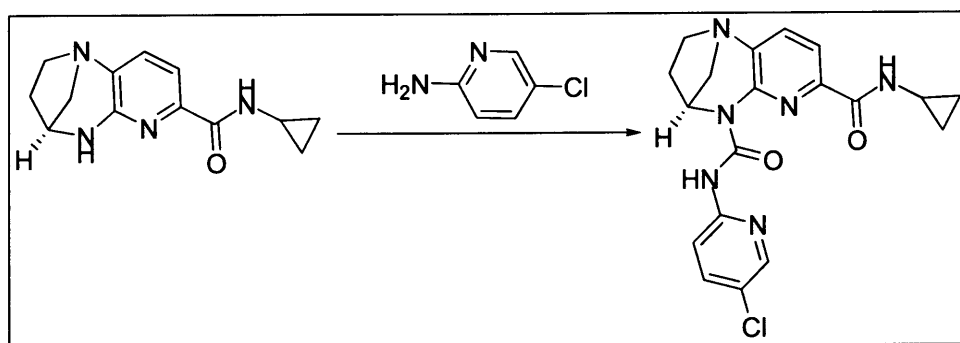
【0702】

実施例67

(4*S*)-*N*5-(5-クロロピリジン-2-イル)-*N*7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-5,7(2*H*)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 7 4】



10

(4S)-N-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(600mg、2.456mmol)のTHF(20mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でトリホスゲン(729mg、2.456mmol)、TEA(1.027mL、7.37mmol)を添加し、45分間攪拌した。次いで、5-クロロピリジン-2-アミン(379mg、2.95mmol)のTHF(5mL)中溶液を添加し、得られた反応混合物を65℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.5;UV活性)。反応混合物を水(25mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液:DCM中2.2%MeOH)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、(4S)-N5-(5-クロロピリジン-2-イル)-N7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(310mg、0.777mmol、収率31.6%)が白色固体として得られた。LC-MS(m/z):399.06[M+H]⁺、R_t=2.25分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.29-13.51(m, 1H), 8.25(d, J=2.41Hz, 1H), 8.15(d, J=8.77Hz, 1H), 7.92(d, J=7.89Hz, 1H), 7.60-7.83(m, 3H), 5.62(dd, J=6.03, 3.18Hz, 1H), 3.17-3.29(m, 2H), 2.98-3.13(m, 3H), 2.19-2.39(m, 1H), 1.92-2.17(m, 1H), 0.72-1.01(m, 4H)

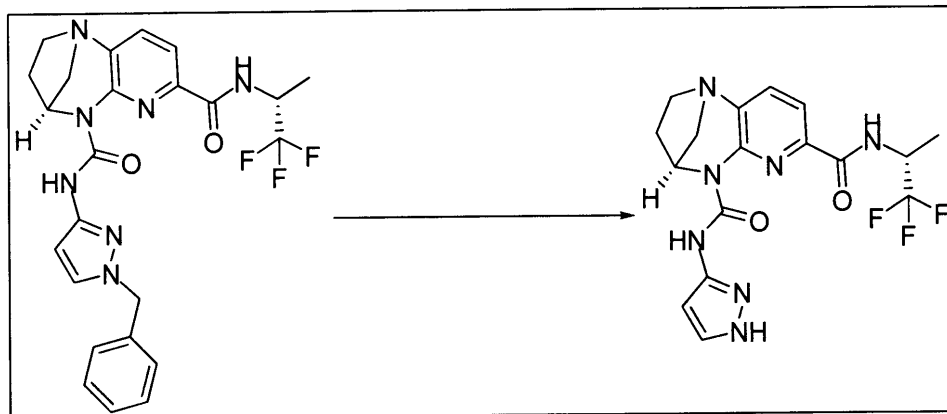
30

【0703】

実施例68

(4S)-N5-(1H-ピラゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 7 5】



10

20

30

(4S)-N5-(1-ベンジル-1H-ピラゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(250 mg、0.501 mmol)のエタノール(5 mL)中攪拌溶液に、20%水酸化パラジウム/炭素(176 mg、0.250 mmol)を添加し、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.3;UV活性)。反応混合物をcelite床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液DCM中4%MeOH)、引き続いて分取HPLC(カラム:XBridge C18(250×4.6 mm、5 μ;移動相:A:5 mM重炭酸アンモニウム、B:MeOH:CAN;勾配:時間/%B:0/10、1/10、10/60、15/60、18/98、20/98、20.1/10、25/10;温度:周囲;流量:1.0 mL/分;希釈液:アセトニトリル)によって精製すると、所望の化合物(4S)-N5-(1H-ピラゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(27 mg、0.065 mmol、収率13.07%)が灰白色固体として得られた。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.62 (br s, 1H), 9.60 (br s, 1H), 7.88 (m, J=7.89 Hz, 1H), 7.66 (m, J=7.89 Hz, 1H), 7.36-7.53 (m, 2H), 6.65 (br s, 1H), 5.57-5.83 (m, 1H), 4.97 (dq, J=16.74, 7.21 Hz, 1H), 3.06-3.31 (m, 3H), 2.82-3.06 (m, 1H), 2.20-2.45 (m, 1H), 1.97-2.14 (m, 1H), 1.57 (br d, J=7.02 Hz, 3H)。

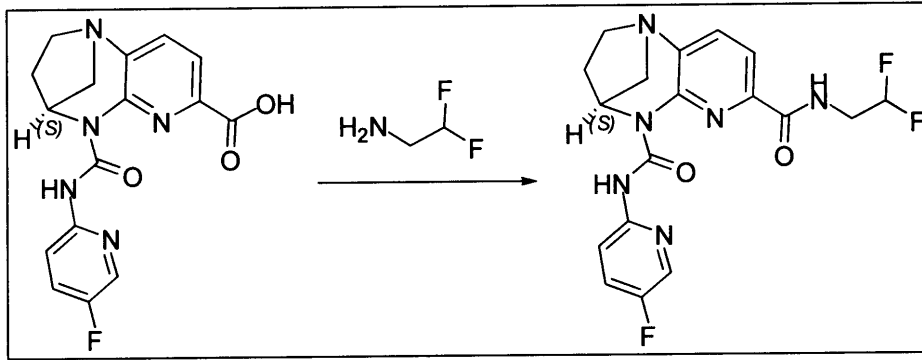
【0704】

実施例 69

40

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロエチル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 7 6】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500mg、1.456mmol)のDMF(8mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でHATU(1108mg、2.91mmol)、TEA(0.609mL、4.37mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、2,2-ジフルオロエタンアミン(177mg、2.185mmol)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.4;UV活性)。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、得られた固体を濾過し、水(10mL)で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル(2×10mL)を用いて研和すると、所望の(4S)-N7-(2,2-ジフルオロエチル)-N5-((5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(280mg、0.687mmol、収率47.2%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):407.06[M+H]⁺、R_t=2.06分。

20

¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 13.48-13.72(m,1H),8.18-8.44(m,1H),8.07-8.18(m,2H),7.89(d,J=7.89Hz,1H),7.67(d,J=7.89Hz,1H),7.36-7.58(m,1H),6.14-5.60(m,1H),5.60(dd,J=5.92,3.07Hz,1H),3.83-4.01(m,2H),3.08-3.32(m,3H),2.99-3.07(m,1H),2.20-2.45(m,1H),1.95-2.14(m,1H)。

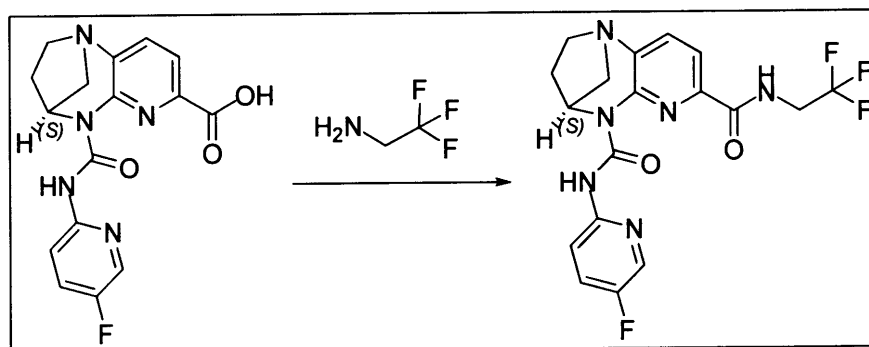
30

【0705】

実施例70

(4S)-N5-((5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 7 7】



40

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,

50

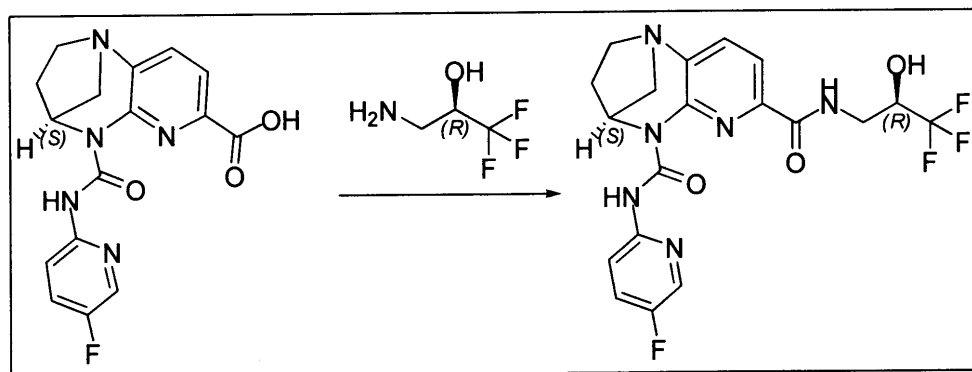
5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (400 mg、1.165 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で HATU (886 mg、2.330 mmol)、TEA (0.487 mL、3.50 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロエタナミン (115 mg、1.165 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: R_f = 0.4; UV 活性)。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル (2 × 10 mL) を用いて研和すると、所望の (4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (190 mg、0.448 mmol、収率 38.4%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 425.09 $[M+H]^+$ 、 R_t = 2.25 分。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13.57 (s, 1H), 8.32 (br t, J = 5.70 Hz, 1H), 8.11–8.15 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.36–7.58 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.13–4.29 (m, 2H), 3.08–3.32 (m, 3H), 2.97–3.08 (m, 1H), 2.21–2.46 (m, 1H), 1.97–2.14 (m, 1H).

【0706】

実施例 71

(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成
【化 378】



(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (400 mg、1.165 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で HATU (886 mg、2.330 mmol)、TEA (0.487 mL、3.50 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。次いで、(R)-3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (150 mg、1.165 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: R_f = 0.4; UV 活性)。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル (2 × 10 mL) を用いて研和すると、所望の (4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (255 mg、0.559 mmol、収率 48.0%) が灰白色固体として得られた。LC

—MS (m/z) : 455. 23 [M+H]⁺、Rt = 2. 05 分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13. 10 (s, 1H), 8. 23 (dd, J = 9. 21, 4. 17 Hz, 1H), 8. 08 (d, J = 2. 85 Hz, 1H), 8. 02 (br s, 1H), 7. 82 (d, J = 7. 67 Hz, 1H), 7. 67 (d, J = 7. 67 Hz, 1H), 7. 51 (ddd, J = 9. 21, 7. 45, 3. 07 Hz, 1H), 5. 48–5. 69 (m, 2H), 4. 17–4. 34 (m, 1H), 4. 06 (ddd, J = 14. 09, 6. 96, 2. 85 Hz, 1H), 3. 64 (ddd, J = 13. 98, 8. 60, 5. 04 Hz, 1H), 3. 18–3. 34 (m, 2H), 3. 13 (br d, J = 12. 28 Hz, 1H), 3. 04 (dd, J = 12. 28, 3. 07 Hz, 1H), 2. 23–2. 42 (m, 1H), 1. 98–2. 20 (m, 1H).

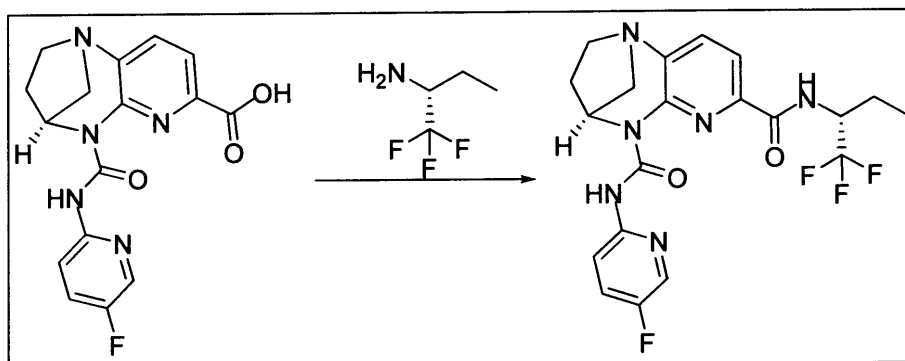
10

【0707】

実施例 72

(4S)–N5–(5–フルオロピリジン–2–イル)–N7–((R)–1, 1, 1–トリフルオロブタン–2–イル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–5, 7 (2H)–ジカルボキサミドの合成

【化379】



20

(4S)–5–((5–フルオロピリジン–2–イル)カルバモイル)–2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–7–カルボン酸 (400 mg、1. 165 mmol) の DMF (8 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で HATU (886 mg、2. 330 mmol)、TEA (0. 487 mL、3. 50 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。次いで、(R)–1, 1, 1–トリフルオロブタン–2–アミン (148 mg、1. 165 mmol) を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: R_f = 0. 4; UV 活性)。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル (2 × 10 mL) を用いて研和すると、所望の (4S)–N5–(5–フルオロピリジン–2–イル)–N7–((R)–1, 1, 1–トリフルオロブタン–2–イル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド [2, 3–b] [1, 4] ジアゼピン–5, 7 (2H)–ジカルボキサミド (240 mg、0. 516 mmol、収率 44. 3%) が灰白色固体として得られた LC–MS (m/z) : 453. 17 [M+H]⁺、Rt = 2. 52 分。

30

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13. 25 (s, 1H), 8. 19 (dd, J = 9. 10, 4. 06 Hz, 1H), 8. 07 (d, J = 2. 85 Hz, 1H), 7. 96 (d, J = 7. 89 Hz, 1H), 7. 65–7. 79 (m, 2H), 7. 36–7. 53 (m, 1H), 5. 65 (dd, J = 5. 92, 3. 07 Hz, 1H), 4. 77–4. 91 (m, 1H), 3. 09–3. 32 (m, 3H), 2. 99–3. 07 (m, 1H), 2. 23–2. 47 (m, 1H), 2. 01–2. 18 (m, 2H), 1. 92 (ddq, J = 14. 18, 10. 98, 7. 33, 7. 33, 7. 33

50

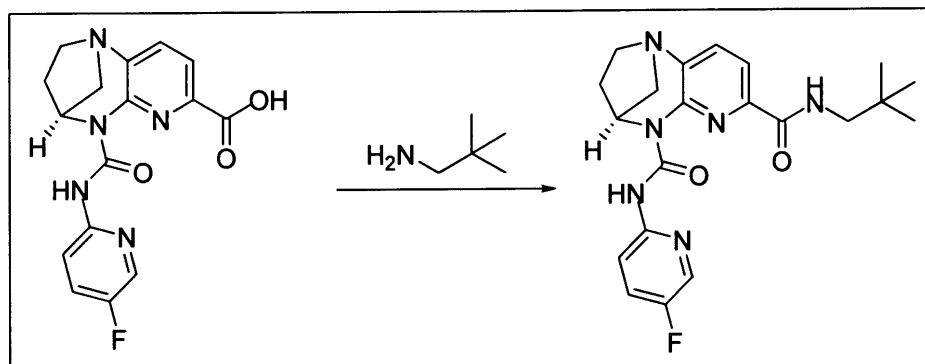
H z, 1 H), 1.05 (t, J = 7.45 Hz, 3 H).

【0708】

実施例 73

(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-ネオペンチル-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化380】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400 mg、1.165 mmol)のDMF(8 mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でHATU(886 mg、2.330 mmol)、DIPEA(0.610 mL、3.50 mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(122 mg、1.398 mmol)を添加し、反応混合物を16時間維持攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH;R_f=0.4;UV活性)。反応混合物を水(20 mL)でクエンチし、得られた固体を濾過し、水(10 mL)で洗浄し、乾燥させて粗化合物を得た。粗化合物を分取HPLC(カラム:XBridge C18(250×4.6 mm、5 μ)移動相:A:5 mM重炭酸アンモニウム

20

B:ACN 勾配:時間/%B:0/10、1/10、10/60、15/60、18/98、20/98、20.1/10、25/10;カラム温度:周囲、流量:1.0 mL/分 希釈液:ACN)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-ネオペンチル-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(130 mg、0.315 mmol、収率27.0%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):413.19[M+H]⁺、R_t=2.49分。

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):δ ppm 13.34(s, 1H), 8.06-8.21(m, 2H), 7.79-7.99(m, 2H), 7.66(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.36-7.57(m, 1H), 5.64(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.39(qd, J=13.52, 6.80 Hz, 2H), 3.11-3.30(m, 3H), 2.96-3.07(m, 1H), 2.33(dddd, J=14.11, 9.78, 5.81, 4.28 Hz, 1H), 1.99-2.12(m, 1H), 0.91-1.01(m, 9H)。

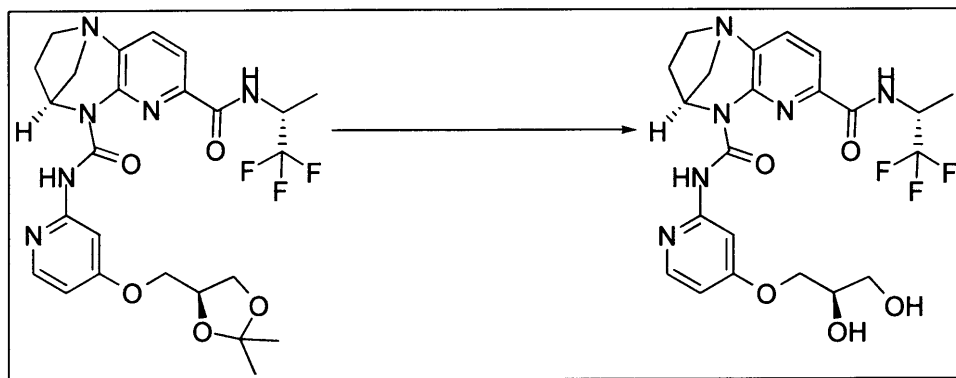
40

【0709】

実施例 74

(4S)-N5-(4-(((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 8 1】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-カルボキサミド(10 g、18.16 mmol)のメタノール(50 mL)中攪拌溶液に、2 M HCl(9.08 mL、18.16 mmol)を添加し、室温で3時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5% MeOH: R_f = 0.2; UV活性)。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、残渣を飽和NaHCO₃(30 mL)を用いて塩基性化した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、石油エーテル(100 mL)を用いて研和すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(9 g、17.39 mmol、収率96%)が白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 510.09 [M]⁺、 R_t = 1.83分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 13.01-13.10(m, 1H), 8.17(br d, J = 9.21 Hz, 1H), 8.06(d, J = 5.92 Hz, 1H), 7.72-7.89(m, 2H), 7.68(d, J = 2.41 Hz, 1H), 6.74(dd, J = 5.81, 2.30 Hz, 1H), 5.46(dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.86-5.09(m, 2H), 4.73(br s, 1H), 4.12(dd, J = 9.87, 3.95 Hz, 1H), 3.97(dd, J = 9.87, 6.36 Hz, 1H), 3.83(br s, 1H), 3.40-3.51(m, 2H), 3.04-3.28(m, 3H), 2.93-3.03(m, 1H), 2.13-2.38(m, 1H), 1.96(dt, J = 13.87, 7.21 Hz, 1H), 1.53(d, J = 7.23 Hz, 3H)。

30

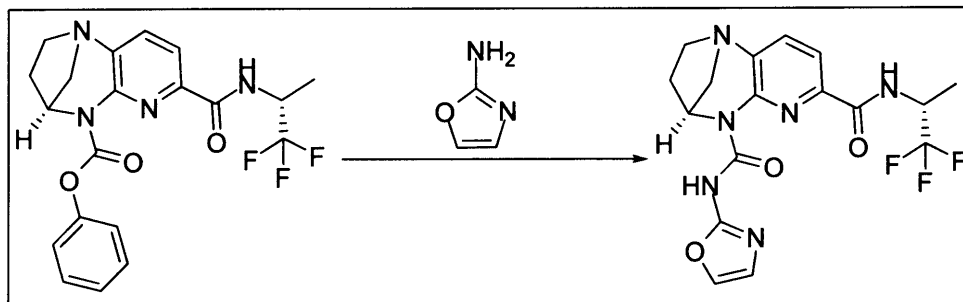
【0710】

実施例 75

(4S)-N5-(オキサゾール-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 8 2】



10

オキサゾール-2-アミン (150 mg、1.784 mmol) の THF (15 mL) 中攪拌溶液に、アルゴン下-78℃で、LiHMDS (2.379 mL、2.379 mmol、THF 中 1 M 溶液) を滴下し、-78℃で 30 分間攪拌した。次いで、(4S)-フェニル 7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5 (2H)-カルボキシレート (500 mg、1.189 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を添加した。(TLC 溶離液: DCM 5% MeOH; R_f = 0.2; UV 活性)。得られた反応混合物を-78℃で 1 時間および室温で 6 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液 DCM 中 2.8% MeOH)、引き続いて分取 HPLC (カラム: Kromasil フェニル (150×25) mm 10 μ; 移動相 A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相 B: アセトニトリル; 方法 (A:B) 60:40; 流量: 20 mL/分; 溶解度: アセトニトリル+MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(オキサゾール-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (150 mg、0.364 mmol、収率 30.6%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 411.09 [$M+H$]⁺、 R_t = 1.69 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.47 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12–7.25 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.65 (dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.89–5.02 (m, 1H), 3.15–3.31 (m, 2H), 2.97–3.14 (m, 2H), 2.34 (ddt, J = 14.44, 8.96, 5.51, 5.51 Hz, 1H), 1.96–2.18 (m, 1H), 1.48–1.62 (m, 3H)。

30

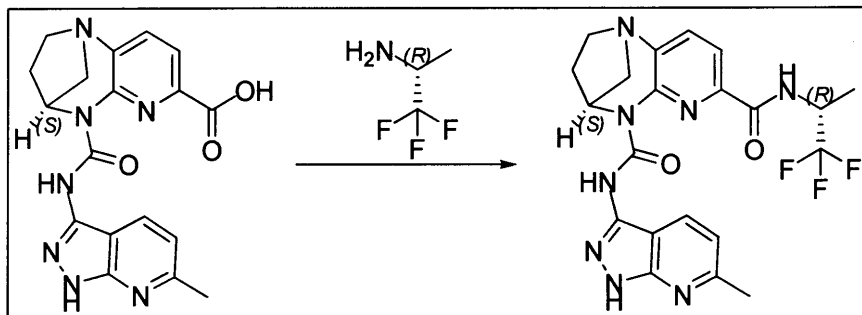
【0711】

実施例 76

(4S)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ [3,4-b] ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 8 3】



10

(4S)-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(750mg、1.977mmol)のDMF(25mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(2255mg、5.93mmol)、DIPEA(1.036mL、5.93mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(224mg、1.977mmol)を添加し、反応混合物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.3)。反応混合物を室温に冷却し、水(50mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2.8%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(85mg、0.179mmol、収率9.05%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):475.1[M+H]⁺、R_t=1.87分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 12.97(s, 1H), 12.66(s, 1H), 8.58(br d, J=8.99Hz, 1H), 8.41(d, J=8.33Hz, 1H), 7.73(d, J=7.67Hz, 1H), 7.63(d, J=7.89Hz, 1H), 7.03(d, J=8.33Hz, 1H), 5.49(br dd, J=5.59, 2.74Hz, 1H), 4.85(dq, J=15.37, 7.81Hz, 1H), 3.05-3.27(m, 3H), 2.83-3.04(m, 1H), 2.54-2.60(m, 3H), 2.19-2.46(m, 1H), 1.96(dt, J=13.81, 6.91Hz, 1H), 1.43(d, J=7.02Hz, 3H)。

30

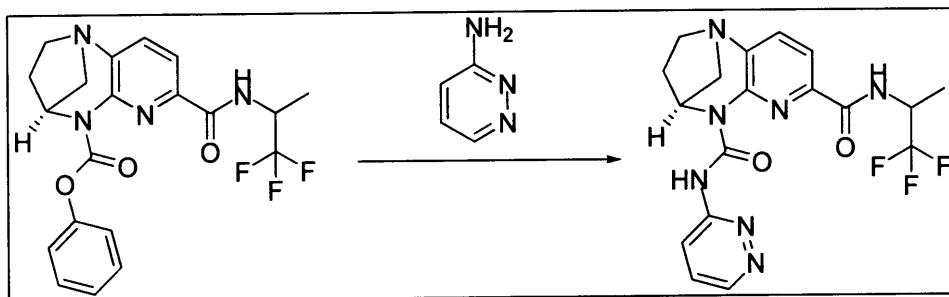
【0712】

実施例77

(4S)-N5-(ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 8 4】



10

ピリダジン-3-アミン（1.357 g、14.27 mmol）のTHF（30 mL）中攪拌溶液に、アルゴン下-78℃でLiHMDS（23.79 mL、23.79 mmol、THF中1 M溶液）を滴加し、30分間攪拌した。次いで、（4S）-フェニル-7-（（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）カルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート（4 g、9.52 mmol）を-78℃で添加し、得られた反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、室温にゆっくり加温し、6時間攪拌した。（TLC系：DCM中5%メタノール。R_f：0.3）。反応混合物をNH₄Cl水溶液（50 mL）でクエンチし、EtOAc（2×100 mL）で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をエタノール（2×30 mL）中で研和し、濾過し、乾燥させると、（4S）-N5-（ピリダジン-3-イル）-N7-（（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド（10.6 g、24.99 mmol）化合物が白色固体として得られた。LCMS（m/z）：422.09 [M+H]⁺、R_t=1.91分。

20

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.99（s, 1H）, 8.93（dd, J=4.82, 1.53 Hz, 1H）, 8.39（dd, J=8.99, 1.53 Hz, 1H）, 8.10（br d, J=9.21 Hz, 1H）, 8.00（d, J=7.89 Hz, 1H）, 7.71（d, J=8.11 Hz, 1H）, 7.48（dd, J=8.99, 4.60 Hz, 1H）, 5.66（dd, J=6.03, 3.18 Hz, 1H）, 4.92-5.09（m, 1H）, 3.10-3.32（m, 3H）, 2.95-3.09（m, 1H）, 2.35（dddd, J=14.20, 9.81, 5.81, 4.17 Hz, 1H）, 2.00-2.18（m, 1H）, 1.76（d, J=7.02 Hz, 3H）。

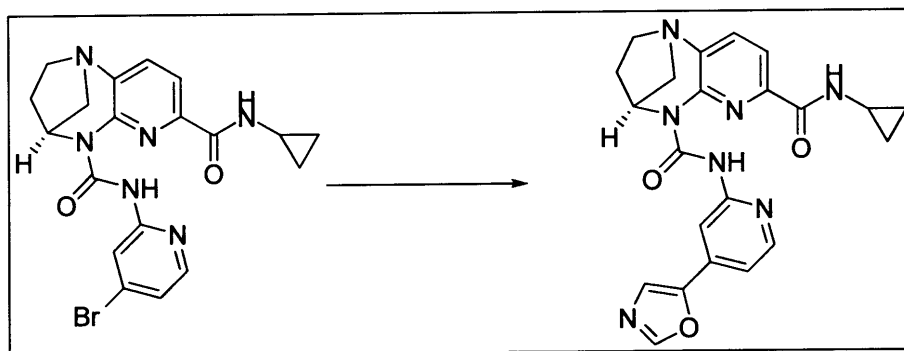
30

【0713】

実施例 78

（4S）-N7-シクロプロピル-N5-（4-（オキサゾール-5-イル）ピリジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 8 5】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、1.128mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)オキサゾール(334mg、1.692mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)、水(2mL)中混合物に、酢酸カリウム(332mg、3.38mmol)およびPdCl₂(dppf)(124mg、0.169mmol)を添加し、得られた混合物を20分間脱気し、引き続いて100℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中2.5%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(221mg、0.495mmol、収率43.9%)が淡黄色固体として得られた。LCMS(m/z):432.1[M+H]⁺、Rt=1.84分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.49(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.36(d, J=5.26Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.94(d, J=7.89Hz, 2H), 7.62-7.73(m, 2H), 7.29(d, J=5.35Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 3.18-3.30(m, 2H), 3.00-3.16(m, 3H), 2.25-2.4(m, 1H), 1.93-2.12(m, 1H), 0.79-1.01(m, 4H)。

30

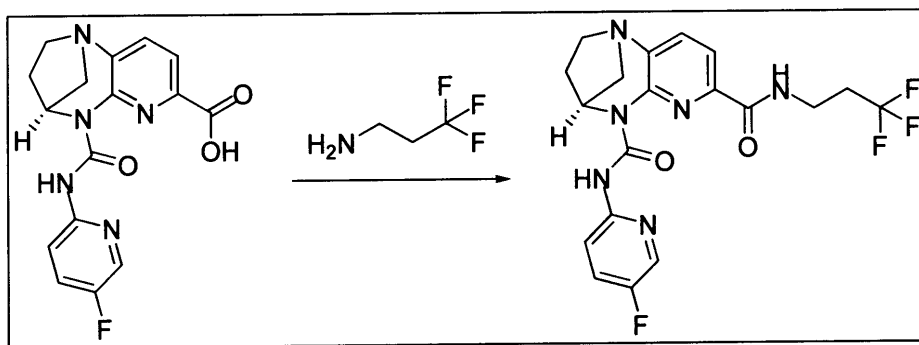
【0714】

実施例79

(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 8 6】



10

(4S)-5-((5-fluoropyridin-2-yl) carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-methanopyridine [2,3-b] [1,4] diazepine-7-carboxylic acid (400 mg, 1.165 mmol) の DMF (8 mL) 中懸濁液に、0℃で HATU (886 mg, 2.330 mmol)、引き続き DIPEA (0.610 mL, 3.50 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミン (198 mg, 1.748 mmol) を反応混合物に添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f: 0.5)。反応混合物を水 (40 mL) でクエンチして白色沈殿を得た。固体沈殿を濾過し、乾燥させると、(4S)-N5-((5-fluoropyridin-2-yl)-N7-((3,3,3-トリフルオロプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (260 mg, 0.591 mmol、収率 50.8%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 439.1 [M+H]⁺、R_t = 2.25 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.53 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 9.10, 4.06 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 2.85 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.43–7.53 (m, 1H), 5.61 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 6.65 Hz, 2H), 3.17–3.33 (m, 2H), 3.08–3.16 (m, 1H), 2.98–3.06 (m, 1H), 2.49–2.66 (m, 2H), 2.26–2.40 (m, 1H), 1.99–2.14 (m, 1H)。

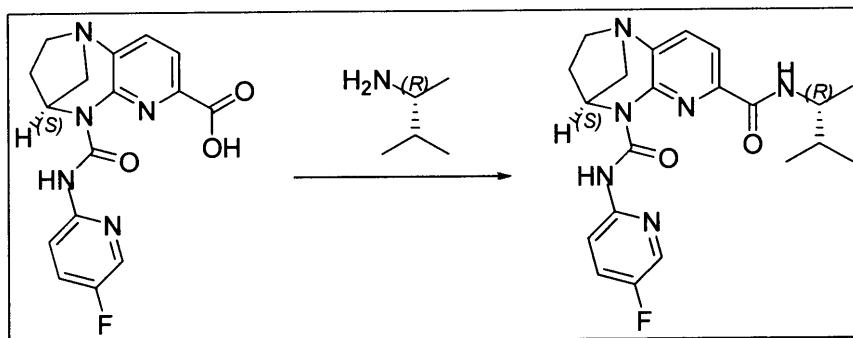
30

【0715】

実施例 80

(4S)-N5-((5-fluoropyridin-2-yl)-N7-((R)-3-メチルブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 8 7】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500mg、1.456mmol)のDMF(8mL)中懸濁液に、0℃でHATU(1108mg、2.91mmol)、引き続いてDIPEA(0.763mL、4.37mmol)を添加し、得られた混合物を15分間攪拌した。次いで、(R)-3-メチルブタン-2-アミン(190mg、2.185mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。 R_f :0.4)。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2%MeOHで溶出)、引き続いて分取HPLC(カラム:XTERRA rp18(250×19)mm10μ;移動相A:10Mm重炭酸アンモニウム、移動相B:アセトニトリル;方法:T/%B:0/35、15/35、15.5/100、20/100、20.1/35;流量:16mL/分;溶解度:ACN+THF+水)によって精製すると、(4S)-N5-((5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-3-メチルブタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(101mg、0.245mmol、収率16.80%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):413.18[M+H]⁺、Rt=2.44分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δppm 13.20(s, 1H), 8.22(dd, J=9.21, 4.17Hz, 1H), 8.09(d, J=2.85Hz, 1H), 7.94(d, J=7.89Hz, 1H), 7.66(d, J=7.89Hz, 1H), 7.41-7.57(m, 2H), 5.67(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.07-4.19(m, 1H), 3.15-3.32(m, 2H), 3.08-3.14(m, 1H), 2.97-3.04(m, 1H), 2.26-2.39(m, 1H), 2.06(dt, J=14.14, 6.96Hz, 1H), 1.86-1.98(m, 1H), 1.31(d, J=6.80Hz, 3H), 0.99(dd, J=14.91, 6.80Hz, 6H)。

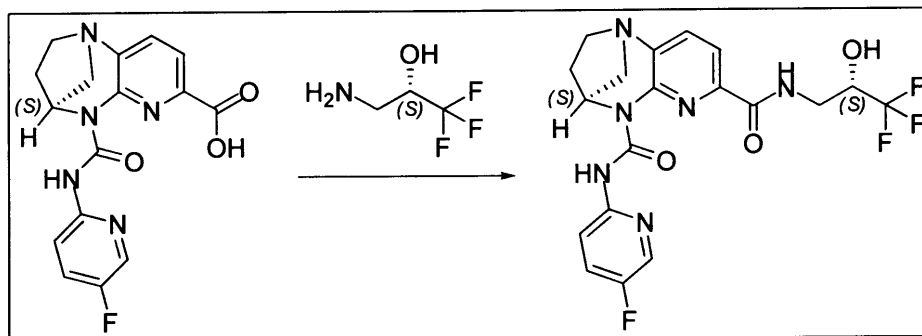
40

【0716】

実施例 81

(4S)-N5-((5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 8 8】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500mg、1.456mmol)のDMF(10mL)中懸濁液に、0℃でHATU(1108mg、2.91mmol)、引き続いてDIPEA(0.763mL、4.37mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、(S)-3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(282mg、2.185mmol)を反応混合物に添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。 R_f :0.4)。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2.5%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(274mg、0.603mmol、収率41.4%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):455.1[M+H]⁺、 R_t =2.05分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.16(s, 1H), 8.20(dd, J =9.21, 4.17Hz, 1H), 8.04-8.14(m, 2H), 7.84(d, J =7.89Hz, 1H), 7.68(d, J =7.89Hz, 1H), 7.50(ddd, J =9.21, 7.45, 2.85Hz, 1H), 5.65(dd, J =5.92, 3.07Hz, 1H), 5.37(d, J =5.70Hz, 1H), 4.19-4.32(m, 1H), 4.00(ddd, J =14.09, 6.63, 2.74Hz, 1H), 3.72(ddd, J =14.14, 8.44, 5.48Hz, 1H), 3.17-3.32(m, 2H), 3.09-3.15(m, 1H), 3.00-3.06(m, 1H), 2.28-2.39(m, 1H), 1.97-2.11(m, 1H)。

30

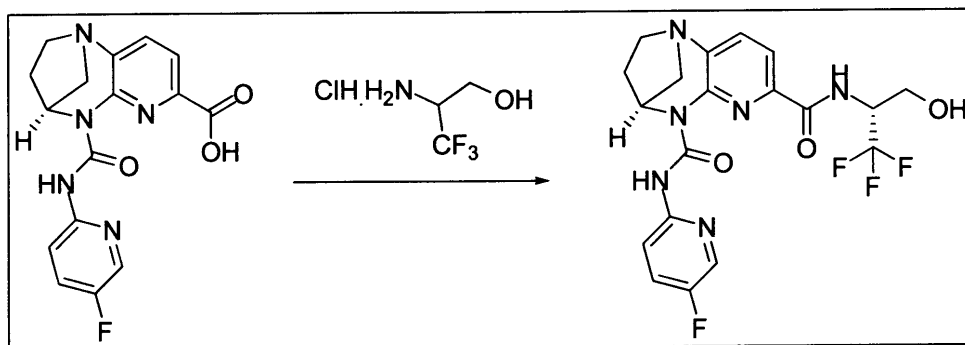
【0717】

実施例 82

40

(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 8 9】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600mg、1.748mmol)のDMF(8mL)中攪拌懸濁液に、0℃でHATU(1329mg、3.50mmol)、引き続きDIPEA(0.916mL、5.24mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、ラセミ2-アミノ-3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩(434mg、2.62mmol)を反応混合物に添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.3)。反応混合物を水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2%MeOHで溶出)によって精製し、所望のR-ジアステレオマー(純粋な試料によって確認)を分離した。これを分取HPLC(カラム:クロモフェニルヘキシル(150×25)mm×10μ;移動相-A:10mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、移動相-B:アセトニトリル;方法:0/47、8/47、8.1/100、12/100、12.1/47、流量:20mL/分;溶解度:THF+MeOH+CAN)によってさらに精製すると、(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドが白色固体として得られた。LCMS(m/z):455.25[M+H]⁺、R_t=2.08分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.56(s, 1H), 8.30(dd, J=9.21, 4.38Hz, 1H), 8.09(d, J=2.85Hz, 1H), 7.88(d, J=7.89Hz, 1H), 7.70(d, J=7.89Hz, 1H), 7.60(br d, J=9.87Hz, 1H), 7.46-7.55(m, 1H), 5.73(dd, J=6.25, 3.18Hz, 1H), 4.90-5.06(m, 1H), 4.21-4.33(m, 1H), 4.01-4.15(m, 2H), 3.07-3.35(m, 3H), 2.98-3.06(m, 1H), 2.27-2.42(m, 1H), 2.04(dt, J=14.63, 7.48Hz, 1H)

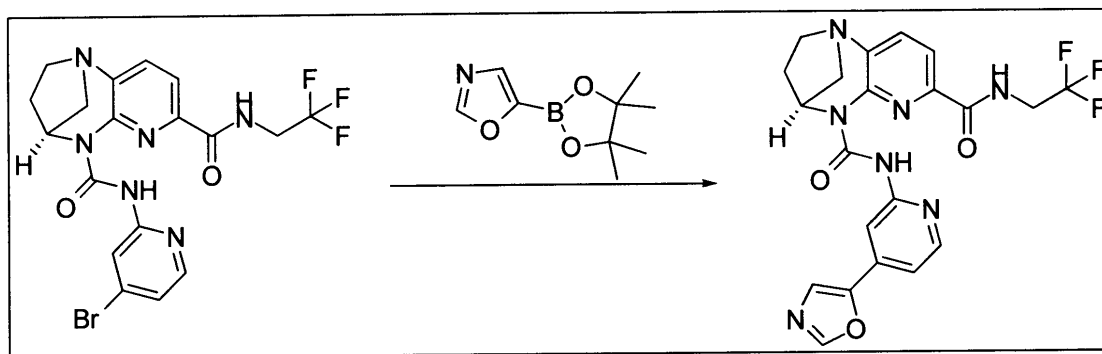
40

【0718】

実施例83

(4S)-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 0】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、1.030mmol)、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)オキサゾール(305mg、1.546mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)、水(2mL)中混合物に、酢酸カリウム(303mg、3.09mmol)およびPdCl₂(dppf)(113mg、0.155mmol)を添加し、得られた混合物を20分間脱気し、次いで、100℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中3%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(258mg、0.544mmol、収率52.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):474.05[M+H]⁺、R_t=2.07分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.75(s, 1H), 8.48(br t, J=6.47Hz, 1H), 8.39(d, J=0.66Hz, 1H), 8.28(d, J=5.26Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.93(d, J=7.89Hz, 1H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.27(d, J=1.53Hz, 1H), 5.62(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 4.12-4.33(m, 2H), 3.10-3.34(m, 3H), 3.01-3.09(m, 1H), 2.36(ddt, J=14.33, 8.96, 5.34, 5.34Hz, 1H), 2.01-2.15(m, 1H)。

30

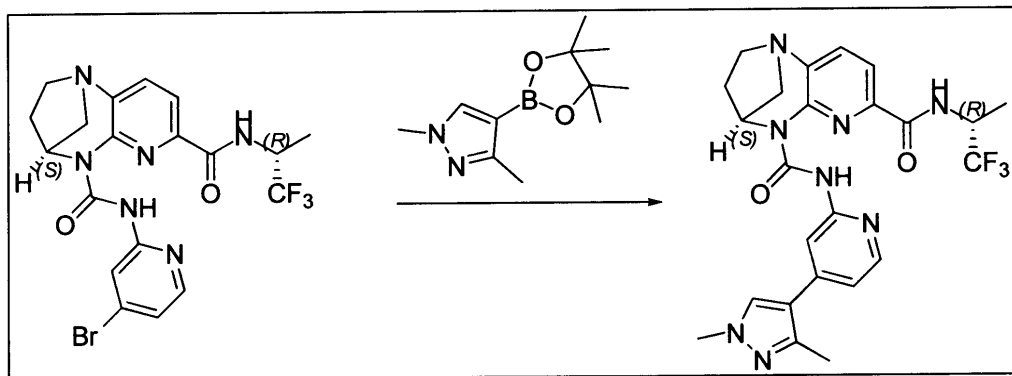
【0719】

実施例 84

(4S)-N5-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 9 1】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.202mmol)、1,3-ジメチル-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)-1H-ピラゾール(400mg、1.803mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)、水(2.5mL)中混合物に、リン酸三カリウム(638mg、3.00mmol)を添加し、得られた混合物をアルゴンで15分間脱気した。次いで、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(57.3mg、0.120mmol)、引き続いてPd₂(dba)₃(150mg、0.164mmol)を添加し、混合物を100℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中3%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(245mg、0.475mmol、収率39.5%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):515.17[M+H]⁺、R_t=2.03分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.29(s, 1H), 8.25(d, J=1.10Hz, 1H), 8.21(d, J=5.48Hz, 1H), 8.10(br d, J=9.43Hz, 1H), 7.96(d, J=7.89Hz, 1H), 7.64-7.72(m, 2H), 7.07(dd, J=5.26, 1.53Hz, 1H), 5.65(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.99-5.16(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.17-3.32(m, 2H), 3.10-3.17(m, 1H), 2.99-3.07(m, 1H), 2.51(s, 3H), 2.34(qd, J=9.83, 4.71Hz, 1H), 2.07(dt, J=14.14, 6.96Hz, 1H), 1.62(d, J=7.23Hz, 3H)

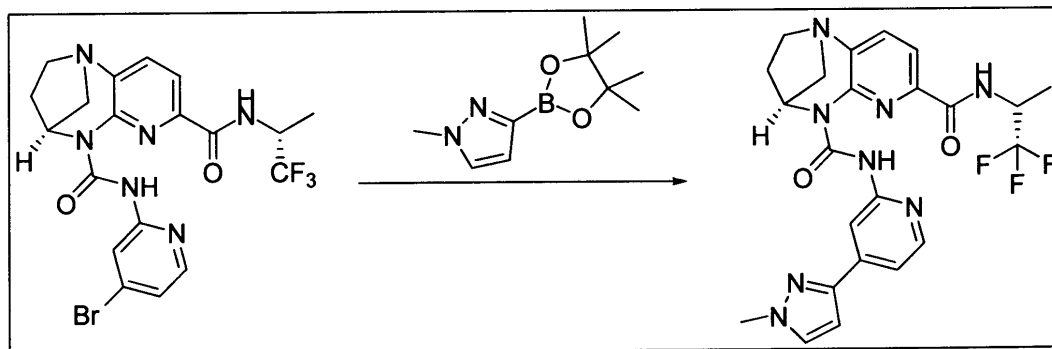
40

【0720】

実施例 85

(4S)-N5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 2】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.202mmol)、1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(375mg、1.803mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)、水(2.5mL)中混合物に、リン酸三カリウム(638mg、3.00mmol)を添加し、得られた混合物をアルゴンで15分間脱気した。次いで、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(57.3mg、0.120mmol)、Pd₂(dba)₃(15mg、0.016mmol)を混合物に添加し、100℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(126mg、0.251mmol、収率20.92%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):501.2[M+H]⁺、R_t=2.21分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CHCl₃):δ ppm 13.41(s, 1H), 8.29-8.37(m, 2H), 7.93-8.07(m, 2H), 7.70(d, J=7.89Hz, 1H), 7.55(d, J=1.97Hz, 1H), 7.05-7.15(m, 1H), 6.49(d, J=1.97Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 5.08(dq, J=16.80, 7.41Hz, 1H), 3.96-4.12(s, 3H), 3.18-3.32(m, 2H), 3.09-3.17(m, 1H), 3.02(d, J=3.07Hz, 1H), 2.27-2.45(m, 1H), 2.07(dt, J=14.20, 7.04Hz, 1H), 1.62(d, J=7.23Hz, 3H)

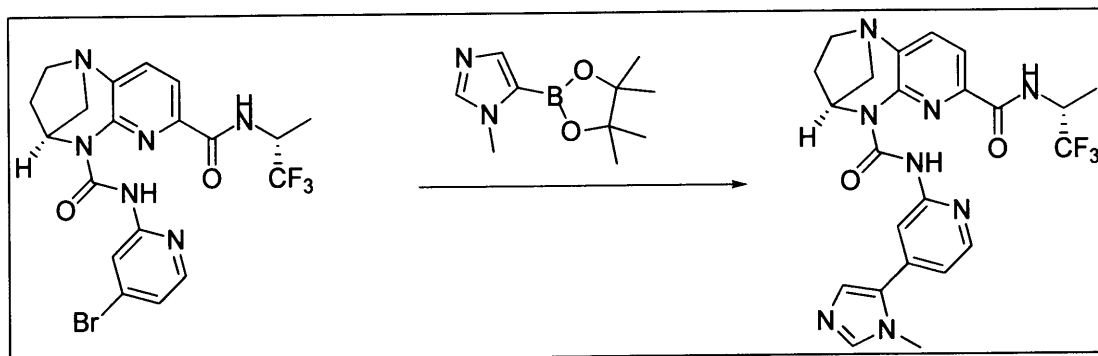
40

【0721】

実施例 86

(4S)-N5-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 3】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.202mmol)、1-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)-1H-イミダゾール(375mg、1.803mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)、水(2mL)中混合物に、リン酸三カリウム(638mg、3.00mmol)を添加し、得られた混合物をアルゴンで15分間脱気した。次いで、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(57.3mg、0.120mmol)、Pd₂(dba)₃(150mg、0.164mmol)を添加し、混合物を100℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f:0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(172mg、0.331mmol、収率27.6%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):501.1[M+H]⁺、R_t=1.57分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.09-13.75(m, 1H), 8.25-8.32(m, 2H), 7.94-8.06(m, 2H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.36(d, J=1.10Hz, 1H), 7.10(dd, J=5.26, 1.75Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.00-5.16(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.18-3.31(m, 2H), 3.10-3.17(m, 1H), 3.02(d, J=3.29Hz, 1H), 2.29-2.41(m, 1H), 2.07(dt, J=14.14, 6.96Hz, 1H), 1.58-1.66(m, 3H)。

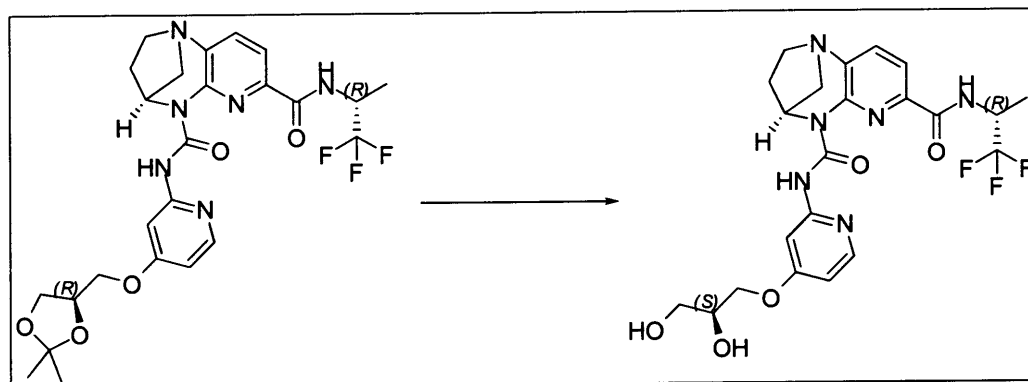
40

【0722】

実施例 87

(4S)-N5-(4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 4】



10

(4S)-N5-(4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(350 mg、0.636 mmol)のメタノール(3 mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl水溶液(3 mL、99 mmol)を添加し、6時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%MeOH Rf:0.2;UV活性)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(3 mL)に溶解し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、DCM中10%MeOH(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルをCH₂Cl₂中10%MeOHで溶出)によって精製すると、所望の化合物(4S)-N5-(4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(88 mg、0.172 mmol、収率27.1%)が緑色固体として得られた。LC-MS(m/z):511.17[M+H]⁺、Rt=1.49分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.06(s, 1H), 8.17(br d, J=8.99 Hz, 1H), 8.06(d, J=5.92 Hz, 1H), 7.76(s, 2H), 7.68(d, J=2.19 Hz, 1H), 6.74(dd, J=5.70, 2.41 Hz, 1H), 5.45(dd, J=5.70, 3.07 Hz, 1H), 5.02(d, J=5.26 Hz, 1H), 4.98(br d, J=8.33 Hz, 1H), 4.71(t, J=5.70 Hz, 1H), 4.12(dd, J=9.76, 3.84 Hz, 1H), 3.96(dd, J=9.76, 6.25 Hz, 1H), 3.79-3.87(m, 1H), 3.43-3.50(m, 2H), 3.07(br d, J=12.50 Hz, 3H), 2.88-2.98(m, 1H), 2.17-2.30(m, 1H), 1.92-2.02(m, 1H), 1.52(d, J=7.02 Hz, 3H)。

30

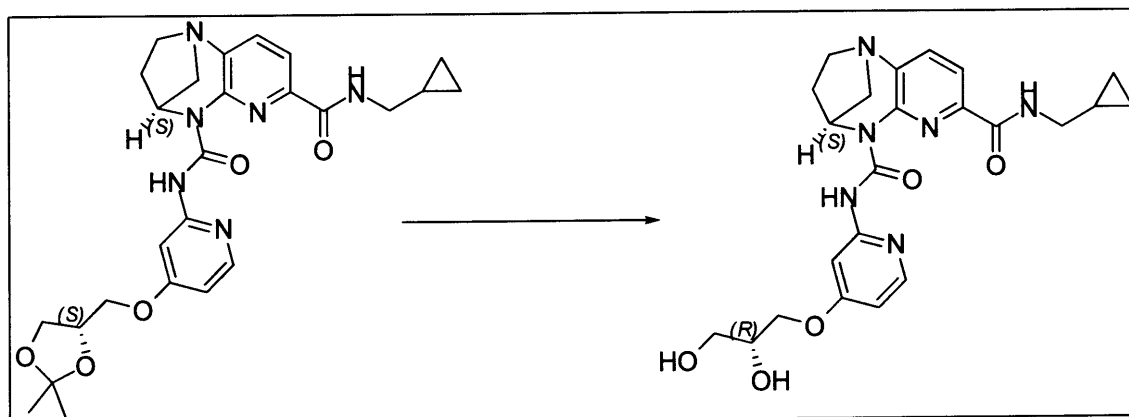
40

【0723】

実施例 87

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 5】



10

20

30

40

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(520mg、1.022mmol)のメタノール(6mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl水溶液(3mL、99mmol)を添加し、5時間攪拌した。(TLC溶離液：移動相：DCM中10%MeOH R_f :0.2;UV活性)。反応塊を減圧下で濃縮し、残渣を水(10mL)に溶解し、次いで、飽和重炭酸塩溶液で中和し、DCM中10%MeOH(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗固体をペンタン(50mL)に懸濁し、3時間攪拌し、次いで、濾過し、真空下で乾燥させると、所望の化合物(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(295mg、0.614mmol、収率60.1%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):469.16[M+H]⁺、 R_t =1.34分。

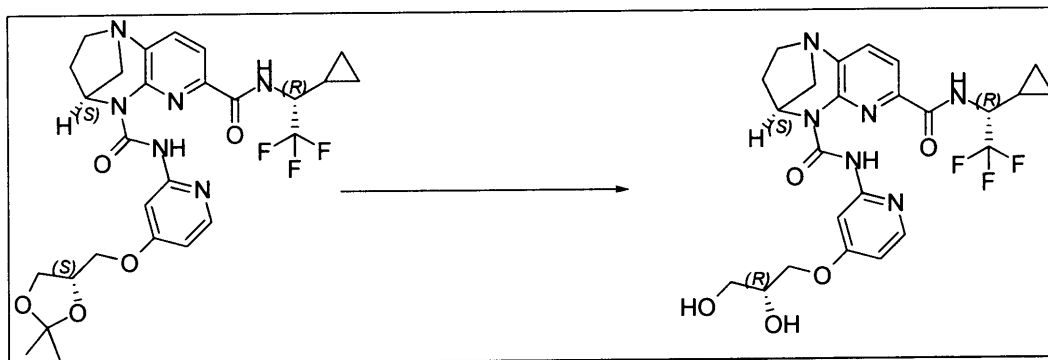
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.41(s, 1H), 8.24-8.31(m, 1H), 8.10(d, J =5.92Hz, 1H), 7.72(d, J =4.17Hz, 2H), 7.64(d, J =2.41Hz, 1H), 6.73(dd, J =5.92, 2.41Hz, 1H), 5.42(dd, J =5.70, 3.07Hz, 1H), 5.02(d, J =5.26Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.11(br d, J =3.95Hz, 1H), 3.97(dd, J =9.87, 6.36Hz, 1H), 3.80-3.87(m, 1H), 3.43-3.51(m, 2H), 3.31(s, 2H), 3.07-3.22(br s, 3H), 2.94-2.99(m, 1H), 2.22(dt, J =5.92, 3.84Hz, 1H), 1.89-2.01(m, 1H), 1.08-1.19(m, 1H), 0.41-0.47(m, 2H), 0.28(br d, J =4.17Hz, 2H)。

【0724】

実施例88

(4S)-N7-((R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 6】



10

(4S)-N7-(1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.867mmol)のメタノール(7mL)中攪拌溶液に、0℃で2M HCl(5mL、10.0mmol)を添加し、5時間攪拌した。(TLC溶離液：移動相：DCM中10%MeOH R_f : 0.2; UV活性)。反応塊を半量の体積に濃縮し、0℃に冷却し、次いで、重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層をDCM中10%MeOH(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体を得た。化合物をアセトニトリル(5mL)およびジエチルエーテル(10mL)に懸濁し、得られた白色懸濁液を20分間攪拌した。次いで、濾過し、真空下で乾燥させると、(4S)-N7-(1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(341mg、0.620mmol、収率71.5%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z): 537.20 $[M+H]^+$ 、 R_t =1.62分。

20

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.16(s, 1H), 8.26(d, J =5.70Hz, 1H), 8.03(d, J =5.70Hz, 1H), 7.77(d, J =3.95Hz, 2H), 7.67(d, J =2.19Hz, 1H), 6.73(dd, J =5.81, 2.30Hz, 1H), 5.45(br dd, J =5.70, 2.85Hz, 1H), 5.02(d, J =5.26Hz, 1H), 4.71(t, J =5.70Hz, 1H), 4.22(br d, J =8.33Hz, 1H), 4.12(dd, J =9.87, 3.73Hz, 1H), 3.97(dd, J =9.76, 6.25Hz, 1H), 3.83(br d, J =4.17Hz, 1H), 3.41-3.51(m, 2H), 3.05-3.23(m, 3H), 2.92-3.02(m, 1H), 2.15-2.29(m, 1H), 1.99(br d, J =2.63Hz, 1H), 1.36-1.48(m, 1H), 0.75-0.85(m, 1H), 0.69(br dd, J =9.32, 4.93Hz, 1H), 0.51-0.61(m, 1H), 0.32(br dd, J =9.54, 5.15Hz, 1H)。

30

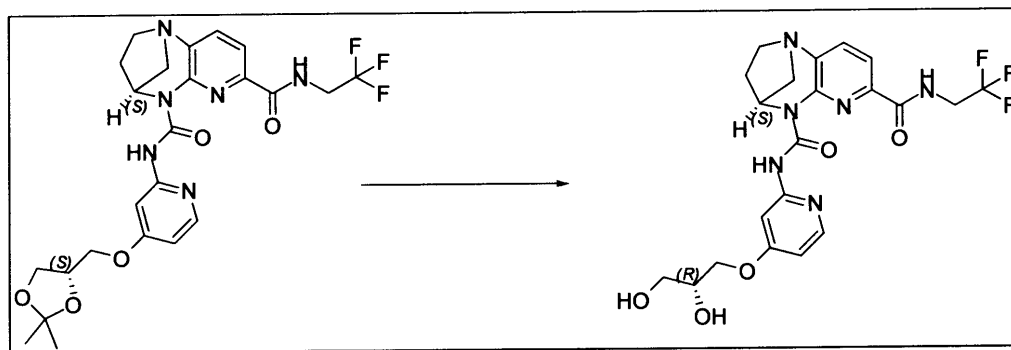
40

【0725】

実施例 89

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 7】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(480mg、0.895mmol)のメタノール(8mL)中攪拌溶液に、0℃で2M HCl(5mL、10.00mmol)を添加し、5時間攪拌した。(TLC溶離液：移動相：DCM中10%MeOH R_f :0.2;UV活性)。反応塊を半量の体積に濃縮し、0℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、中和し、水層をDCM中10%MeOH(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体を得た。化合物をアセトニトリル(5mL)およびジエチルエーテル(10mL)に懸濁し、得られた白色懸濁液を20分間攪拌した。次いで、濾過し、真空下で乾燥させると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(340mg、0.682mmol、収率76%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):497.20[M+H]⁺、Rt=1.62分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.46(s, 1H), 8.71(br t, J=6.47Hz, 1H), 8.16(d, J=5.92Hz, 1H), 7.75(d, J=0.88Hz, 2H), 7.58(d, J=2.19Hz, 1H), 6.73(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.40(dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 5.02(d, J=5.26Hz, 1H), 4.71(t, J=5.70Hz, 1H), 4.30(br dd, J=9.43, 7.02Hz, 2H), 4.12(dd, J=9.87, 3.95Hz, 1H), 3.97(dd, J=9.87, 6.36Hz, 1H), 3.79-3.88(m, 1H), 3.46(td, J=5.70, 2.19Hz, 2H), 3.05-3.24(m, 3H), 2.95-3.02(m, 1H), 2.23(dt, J=6.03, 3.78Hz, 1H), 1.91-2.01(m, 1H)。

30

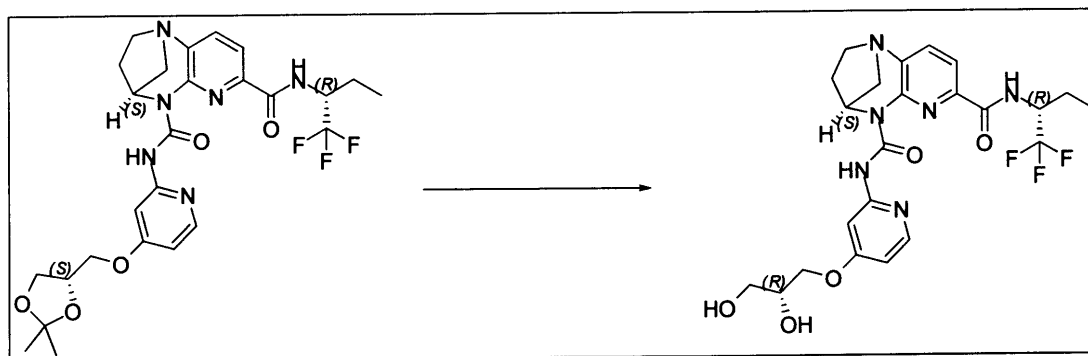
【0726】

40

実施例90

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 3 9 8】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320mg、0.567mmol)のメタノール(6mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃で2M HCl(5mL、10.00mmol)を添加し、5時間攪拌した。(TLC溶離液：移動相：DCM中10%MeOH

R_f：0.2；UV活性)。反応塊を減圧下で濃縮し、残渣を水(4mL)に懸濁し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、次いで、水層をDCM中10%MeOH(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体を(380mg)得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中13%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロタン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(298mg、0.568mmol、収率100%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z)：525.18[M+H]⁺、Rt=1.62分。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δppm 13.07(s, 1H), 8.03(d, J=5.70Hz, 2H), 7.77(d, J=2.41Hz, 2H), 7.67(d, J=2.41Hz, 1H), 6.74(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.43-5.47(m, 1H), 5.02(d, J=5.26Hz, 1H), 4.85-4.65(m, 2H), 4.10(br d, J=3.95Hz, 1H), 3.97(dd, J=9.87, 6.36Hz, 1H), 3.79-3.87(m, 1H), 3.46(td, J=5.70, 2.19Hz, 2H), 3.05-3.22(m, 3H), 2.94-3.00(m, 1H), 2.22(dt, J=5.97, 3.92Hz, 1H), 1.86-2.04(m, 3H), 0.97(t, J=7.34Hz, 3H)。

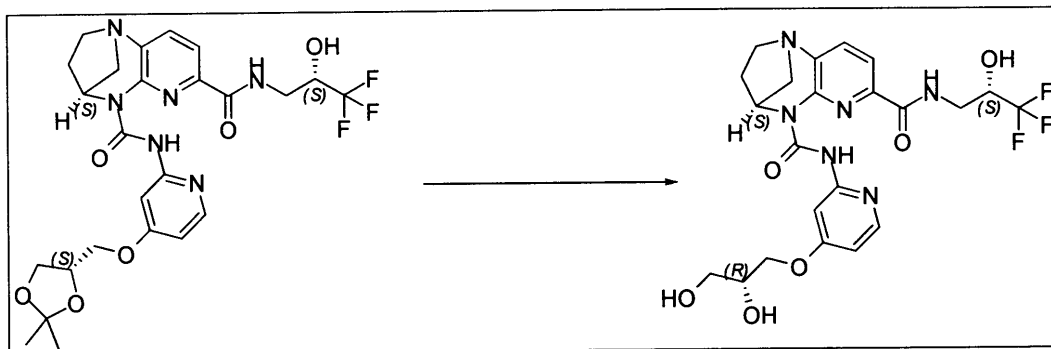
【0727】

実施例91

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 3 9 9】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(180mg、0.318mmol)のメタノール(6mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃で2M HCl(5mL、10.00mmol)を添加し、5時間攪拌した。(TLC溶離液：移動相：DCM中10% MeOH R_f : 0.2; UV活性)。反応塊を減圧下で濃縮し、残渣を水(4mL)に溶解し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層をDCM中10% MeOH (2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(15mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂中13% MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(100mg、0.181mmol、収率57.0%)が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 527.16 [$M+H$]⁺、 R_t =1.30分。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.35 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, J =5.70Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.64 (d, J =2.19Hz, 1H), 6.76 (dd, J =5.81, 2.30Hz, 1H), 6.56 (d, J =6.36Hz, 1H), 5.41-5.46 (m, 1H), 5.02 (d, J =5.26Hz, 1H), 4.71 (t, J =5.70Hz, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.12 (dd, J =9.76, 3.84Hz, 1H), 3.97 (dd, J =9.87, 6.36Hz, 1H), 3.79-3.88 (m, 1H), 3.69-3.78 (m, 1H), 3.56 (br dd, J =14.03, 7.02Hz, 2H), 3.46 (td, J =5.70, 2.19Hz, 1H), 2.94-3.23 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.93 (dt, J =13.65, 7.10Hz, 1H)。

30

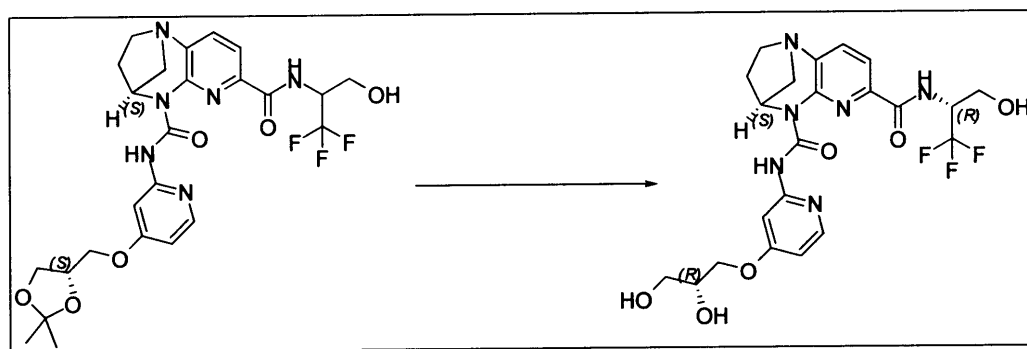
40

【0728】

実施例92

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 0 0】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.883mmol)のメタノール(2mL)中攪拌溶液に、0℃で2M HCl(5mL、10.0mmol)を添加し、5時間攪拌した。(TLC溶離液：移動相：DCM中10%MeOH R_f : 0.2; UV活性)。反応塊を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層をDCM中10%MeOH(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルSFC(カラム/寸法：Luxcellulose-2(250×30)mm、5μ; %CO₂: 50.0%; %共溶媒: 50.0%(100%メタノール)); 総流量: 90.0g/分; 背圧: 100.0bar; UV: 213nm; スタック時間: 7.8分; 充填/注入: 10.0mg; 溶解度: メタノール; 総注入回数: 28; 機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-200(OLD))によって分離すると、2種の単一ジアステレオマーが得られ、そのうちのピーク1の絶対立体化学を真正試料と比較して決定した。

20

ピーク1: (4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(95mg、0.179mmol、収率20.25%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z): 527.16[M+H]⁺、Rt=1.31分。

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.01(s, 1H), 8.24(br d, J=9.21Hz, 1H), 8.03(d, J=5.92Hz, 1H), 7.76(s, 2H), 7.70(d, J=2.41Hz, 1H), 6.75(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.47(dd, J=5.70, 2.85Hz, 1H), 5.37(t, J=6.14Hz, 1H), 5.02(d, J=5.26Hz, 1H), 4.88(br dd, J=8.22, 5.15Hz, 1H), 4.71(t, J=5.59Hz, 1H), 4.12(dd, J=9.76, 3.84Hz, 1H), 3.80-4.00(m, 4H), 3.41-3.51(m, 2H), 3.05-3.22(m, 3H), 2.95-3.02(m, 1H), 2.23(br dd, J=9.76, 4.06Hz, 1H), 1.96(dt, J=13.81, 7.13Hz, 1H)

40

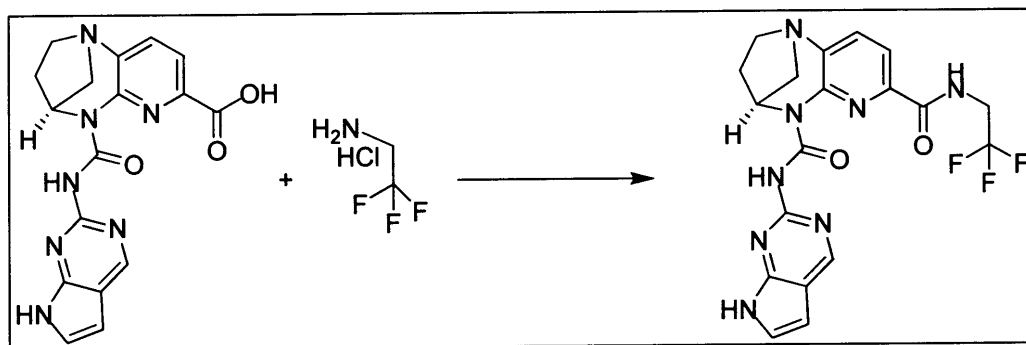
【0729】

実施例93

(4S)-N5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-(2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

50

【化 4 0 1】



10

(4S)-5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.095mmol)のDMF(10mL)中溶液に、窒素下で2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(223mg、1.642mmol)、DIPEA(0.765mL、4.38mmol)およびHATU(624mg、1.642mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:100%EtOAc:R_f=0.3;UV活性)。水(30mL)を反応物に添加し、15分間攪拌して固体を得て、ブフナー漏斗を通して濾過して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N5-((7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(270mg、0.595mmol、収率54.3%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):447.16[M+H]⁺、R_t=1.51分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 14.02(s, 1H), 11.38(br s, 1H), 8.84(br t, J=6.36Hz, 1H), 8.73(s, 1H), 7.95(d, J=7.89Hz, 1H), 7.71(d, J=7.89Hz, 1H), 7.46(dd, J=3.29, 2.41Hz, 1H), 6.54(dd, J=3.62, 1.64Hz, 1H), 5.72(dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 4.34-4.20(m, 2H), 3.35-3.14(m, 3H), 3.11-3.03(m, 1H), 2.38(qd, J=9.76, 4.71Hz, 1H), 2.12(dt, J=14.31, 6.99Hz, 1H)。

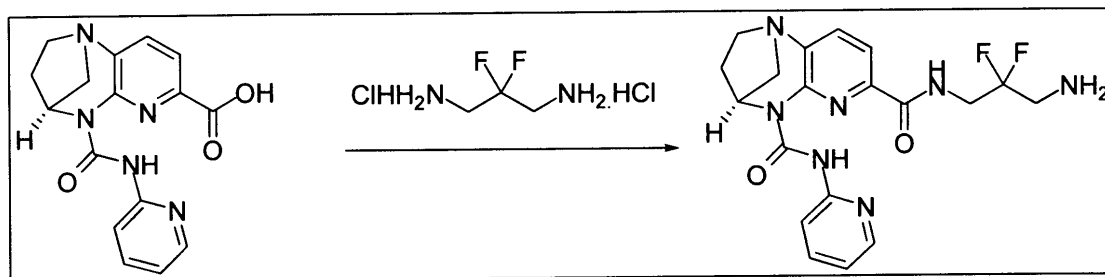
30

【0730】

実施例 94

(4S)-N7-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 0 2】



40

2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジアミン二塩酸塩(1013mg、5.53mmol)のDMF(30mL)中攪拌懸濁液に、窒素下室温でDIPEA(1.611m

50

L、9.22 mmol) を添加し、反応混合物が透明な溶液になるまで攪拌した。この混合物に、(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol) および HATU (701 mg、1.844 mmol) を室温で添加し、4 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール、R_f 値: 0.3)。水(100 mL)を反応混合物に添加し、EtOAc(100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラムを使用、DCM 中 5% メタノールで溶出)によって精製すると、(4S)-N7-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(140 mg、0.328 mmol、収率 35.5%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 418.07 [M+H]⁺、R_t=1.83 分。

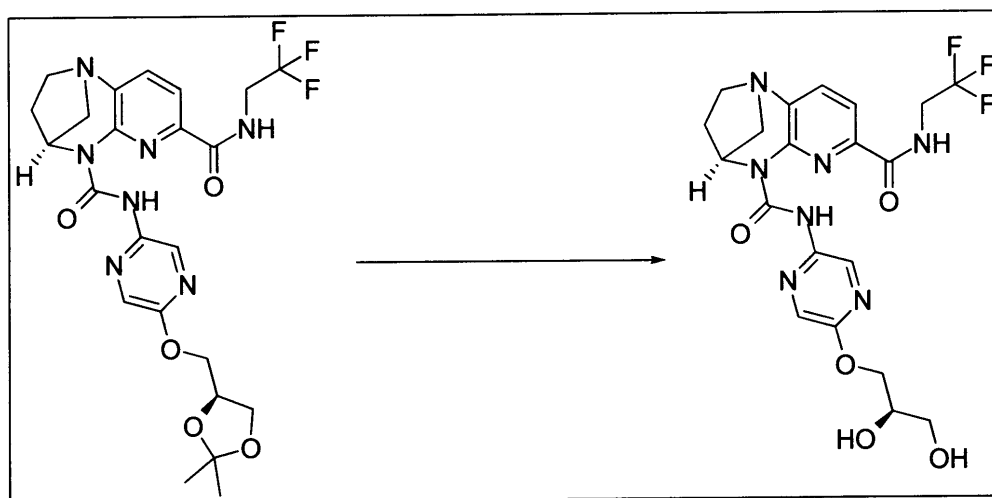
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.32-13.43 (m, 1H), 8.49 (br t, J=6.47 Hz, 1H), 8.25-8.45 (m, 1H), 7.92-8.04 (m, 1H), 7.84 (td, J=7.78, 1.75 Hz, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.11 (ddd, J=7.29, 4.99, 1.10 Hz, 1H), 5.43 (dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 3.84-4.10 (m, 2H), 3.05-3.27 (m, 3H), 2.89-3.02 (m, 3H), 2.23 (dddd, J=13.67, 9.84, 5.97, 3.84 Hz, 1H), 1.77-2.01 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 2H)。

【0731】

実施例 95

(4S)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化403】



(4S)-N5-(5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(370 mg、0.688 mmol) のメタノール(5 mL) 中溶液に、室温で HCl 水溶液(5 mL、10.00 mmol) を添加し、2 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール、R_f 値: 0.1)。反応混合物を濃縮して

メタノールを除去し、残渣を0℃に冷却し、NaHCO₃溶液で塩基性化し、水性混合物をDCM(50mL)で抽出した。合わせたDCM抽出物を無水無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラムを使用、DCM中3%メタノールで溶出)によって精製すると、80%HPLC純度の生成物が得られた。これを分取HPLC(カラム:XBRIDGE C18(150×19)mm;移動相A:5mM重炭酸アンモニウム、移動相B:アセトニトリル;%B/時間:0/10、2/25、10/55;溶解度:MeOH+THF)によってさらに精製すると、(4S)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(90mg、0.181mmol、収率26.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):498.18[M+H]⁺、Rt=1.60分。

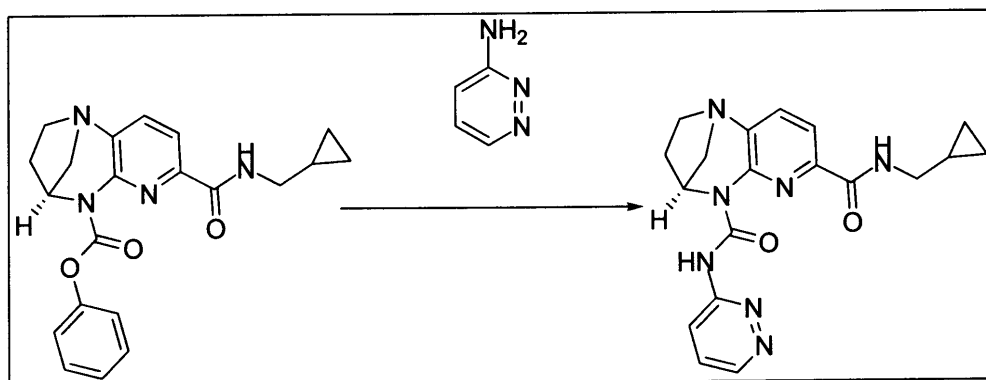
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.16-13.59(m, 1H), 8.92(d, J=1.10Hz, 1H), 7.98-8.05(m, 1H), 7.90-7.96(m, 2H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 5.62(dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 4.38-4.54(m, 2H), 4.07-4.28(m, 3H), 3.65-3.86(m, 2H), 2.99-3.32(m, 5H), 2.20-2.40(m, 2H), 2.06(dt, J=14.69, 7.34Hz, 1H)。

【0732】

実施例96

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化404】



ピリダジン-3-アミン(151mg、1.586mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中攪拌溶液に、THF中1M LHMDS(2.64mL、2.64mmol)の溶液を-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した後、(4S)-フェニル7-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート(500mg、1.321mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)中溶液を窒素下-78℃で滴加した。得られた反応混合物を-78℃で1時間、次いで、室温で6時間攪拌した。(TLC DCM中5%MeOH Rf:0.3;UV活性)。反応混合物をNH₄Cl水溶液(10mL)でクエンチした。水層をEtOAc(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(条件:カラム:XBRIDGE 150×19mm、C18移動相:5mMギ酸アンモニウム B:ACN 方法:0/10~2/25/10/55

溶解度：MeOH、THF、水、ACN（遠心分離）によって精製すると、所望の生成物（4S）-N7-（シクロプロピルメチル）-N5-（ピリダジン-3-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド（179mg、0.471mmol、収率35.7%）が白色固体として得られた。LCMS（m/z）：380.09 [M+H]⁺、R_t=1.73分。

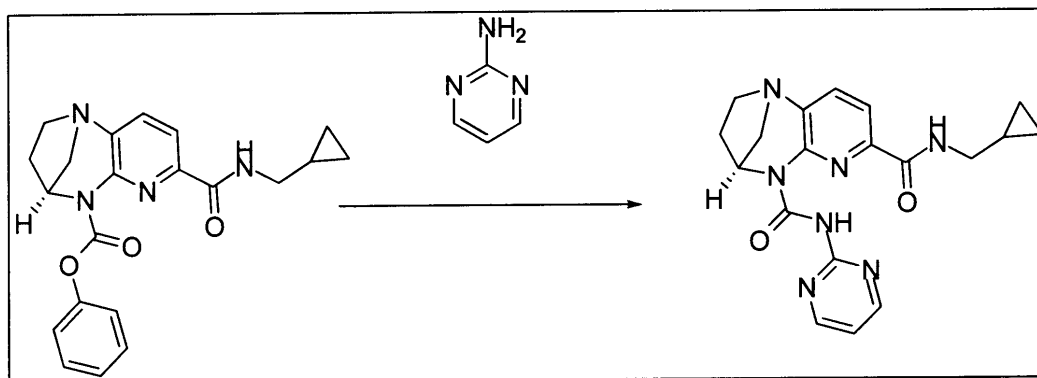
¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ ppm 13.88（d, J=1.32Hz, 1H）, 8.97（dd, J=4.71, 1.43Hz, 1H）, 8.43-8.22（m, 2H）, 7.80-7.68（m, 3H）, 5.44（dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H）, 3.32-3.07（m, 5H）, 2.98（dd, J=11.95, 3.18Hz, 1H）, 2.35-2.12（m, 1H）, 1.97（dt, J=13.98, 6.93Hz, 1H）, 1.30-1.06（m, 1H）, 0.47-0.25（m, 2H）, 0.05-0.02（m, 2H）。

【0733】

実施例97

（4S）-N7-（シクロプロピルメチル）-N5-（ピリミジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化405】



ピリミジン-2-アミン（151mg、1.586mmol）のテトラヒドロフラン（5mL）中攪拌溶液に、THF中1M LiHMDS（2.64mL、2.64mmol）の溶液を-78℃で滴加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌した後、（4S）-フェニル7-（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート（500mg、1.321mmol）のテトラヒドロフラン（2mL）中溶液を窒素雰囲気下-78℃で滴加した。得られた反応混合物を-78℃で1時間、次いで、室温で6時間攪拌した。（TLC DCM中5%MeOH R_f:0.3; UV活性）。反応混合物をNH₄Cl水溶液（10mL）でクエンチした。水層をEtOAc（2×25mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC（条件：MP-A：10mM重炭酸アンモニウム（水溶液）MP-B：アセトニトリル カラム：Xterra C18（250×19mm）、10U 方法：0/25、13/25、13.10/100、6.00/100、16.10/25、19/25 溶解度：ACN+MeOH+THF 流量：18mL/分）によって精製すると、（4S）-N7-（シクロプロピルメチル）-N5-（ピリミジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド（173mg、0.456mmol、収率34.5%）が白色固体として得られた。LCMS（m/z）：380.13 [M+H]⁺、R_t=1.58分。

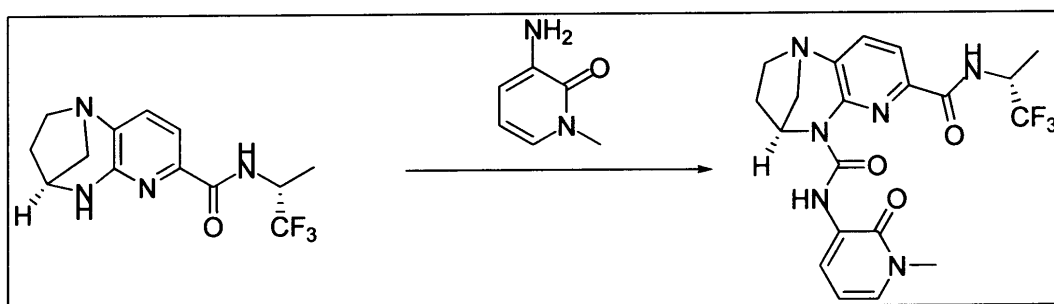
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 13.50 (s, 1H), 8.68 (d, $J=4.82$ Hz, 2H), 8.33–8.05 (m, 1H), 7.82–7.57 (m, 2H), 7.20 (t, $J=4.82$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J=5.81$, 2.96 Hz, 1H), 3.32–3.05 (m, 5H), 3.00–2.93 (m, 1H), 2.23 (dddd, $J=13.54$, 9.70, 5.92, 3.73 Hz, 1H), 2.01–1.74 (m, 1H), 1.30–1.04 (m, 1H), 0.53–0.35 (m, 2H), 0.33–0.19 (m, 2H).

【0734】

実施例 98

(4S)-N5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化406】



(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (600 mg, 1.998 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (889 mg, 3.00 mmol) および DIPEA (1.745 mL, 9.99 mmol) を 28℃ で添加した。反応混合物を 28℃ で 45 分間攪拌した。これに、3-アミノ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン (744 mg, 5.99 mmol) を反応混合物に添加し、70℃ で 9 時間攪拌した。(TLC 100% EtOAc Rf: 0.1; UV 活性)。反応混合物を室温に冷却し、水 (15 mL) と EtOAc (25 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて粗生成物を得て、これを分取 HPLC (条件: MP-A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Xterra (250×19 mm) 10 μ 溶解度: THF+MeOH 方法: 時間/%B; 0/20、1/20、10/85、10.10/100、13/100、13.10/20、15/20. 流量: 17 mL/分) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (135 mg, 0.300 mmol, 収率 15.00%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 451.16 [$M+H$] $^+$, R_t = 2.15 分。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 12.19–11.94 (m, 1H), 9.77 (d, $J=9.21$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J=7.56$, 1.64 Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=6.80$, 1.75 Hz, 1H), 6.43 (t, $J=7.13$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J=5.92$, 3.07 Hz, 1H), 5.13–4.93 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.02–3.27 (m, 3H), 2.94 (dd, $J=11.95$, 3.18 Hz, 1H), 2.28–

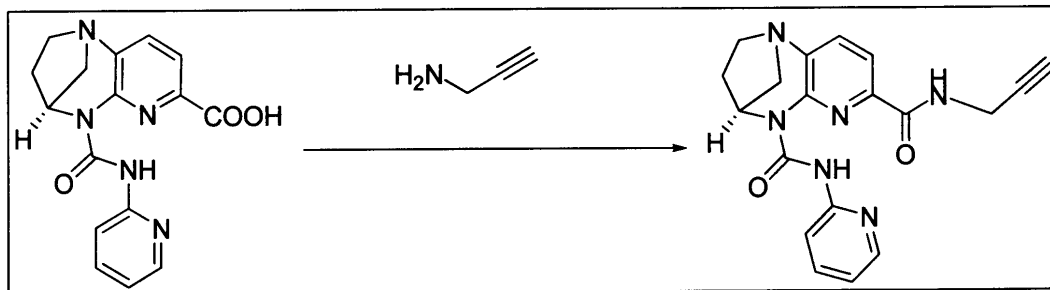
2.15 (m, 1H), 1.99–1.84 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H).

【0735】

実施例 99

(4S)–N7–(プロパー2–イン–1–イル)–N5–(ピリジン–2–イル)–3,4–ジヒドロ–1,4–メタノピリド[2,3–b][1,4]ジアゼピン–5,7(2H)–ジカルボキサミドの合成:

【化407】



10

(4S)–5–(ピリジン–2–イルカルバモイル)–2,3,4,5–テトラヒドロ–1,4–メタノピリド[2,3–b][1,4]ジアゼピン–7–カルボン酸(450 mg、1.383 mmol)、DIPEA(1.208 mL、6.92 mmol)および HATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN,N–ジメチルホルムアミド(2 mL)中攪拌溶液に、プロパー2–イン–1–アミン(76 mg、1.383 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(12 g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM 中3%メタノール)によって精製すると、所望の生成物(4S)–N7–(プロパー2–イン–1–イル)–N5–(ピリジン–2–イル)–3,4–ジヒドロ–1,4–メタノピリド[2,3–b][1,4]ジアゼピン–5,7(2H)–ジカルボキサミド(208 mg、0.567 mmol、収率41.0%)が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 363.13 [M+H]⁺、R_t = 1.7分。

20

30

¹H NMR(400 MHz, DMSO–d₆): δ ppm 13.47(s, 1H), 8.57(t, $J = 5.59$ Hz, 1H), 8.41(dd, $J = 5.04, 0.88$ Hz, 1H), 8.00(d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.89–7.65(m, 3H), 7.13(ddd, $J = 7.23, 5.04, 0.88$ Hz, 1H), 5.42(dd, $J = 5.81, 2.96$ Hz, 1H), 4.26(dd, $J = 5.81, 2.30$ Hz, 2H), 3.22–2.95(m, 4H), 2.9(s, 1H), 2.35–2.11(m, 1H), 2.09–1.87(m, 1H).

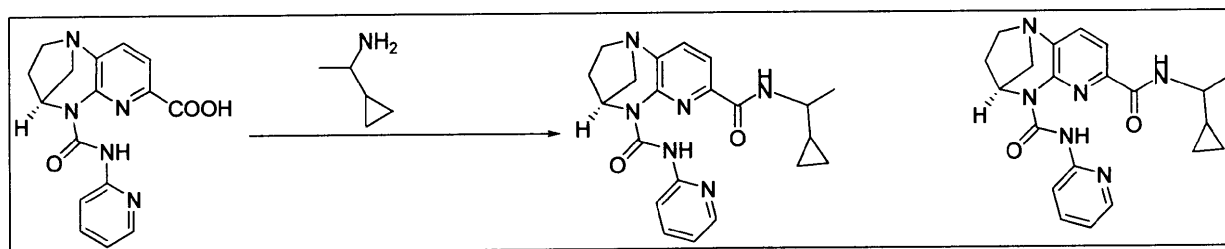
【0736】

実施例 100

(4S)–N7–(1–シクロプロピルエチル)–N5–(ピリジン–2–イル)–3,4–ジヒドロ–1,4–メタノピリド[2,3–b][1,4]ジアゼピン–5,7(2H)–ジカルボキサミドの合成:

40

【化 4 0 8】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、3.07mmol)、DIPEA(2.68mL、15.37mmol)およびHATU(46.8mg、0.123mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中攪拌溶液に、1-シクロプロピルエタンアミン(0.262g、3.07mmol)を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL)、食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(12g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM中5%メタノール)によって精製すると、所望の化合物(800mg、HPLC-94%)が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、SFC(条件: カラム/寸法: Chiralpak AD-H(250×4.6)mm、5μ、%CO: 75.0%、%共溶媒: 25.0%(IPA中0.5%イソプロピルアミン)総流量: 3.0g/分、背圧: 100bar、温度: 30.0℃、UV: 259nm、溶解度: メタノール+DCM(9:1)総注入回数: 360、機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-80)によってさらに分離すると2種のジアステレオマーが得られた。

ピーク-1: (最も速い溶出液) SFCからの回収画分を濃縮し、ジエチルエーテル(30mL)で洗浄すると、(4S)-N7-(1-シクロプロピルエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの(155mg、0.387mmol、収率12.58%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z): 393.12[M+H]⁺、R_t=2.18分。

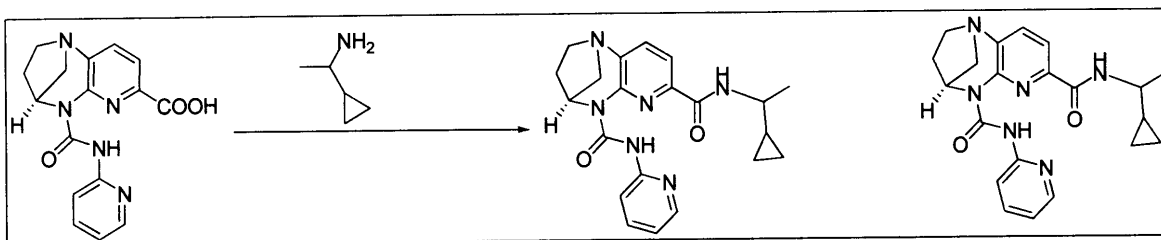
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.34(s, 1H), 8.27(d, J=4.93Hz, 1H), 8.18(dt, J=8.39, 0.96Hz, 1H), 8.01-7.82(m, 2H), 7.80-7.58(m, 2H), 7.02(ddd, J=7.34, 4.93, 1.10Hz, 1H), 5.67(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 3.76-3.65(m, 1H), 3.31-3.17(m, 3H), 3.17-3.07(m, 2H), 2.32(dd, J=5.81, 4.28Hz, 1H), 2.18-1.98(m, 1H), 1.46(d, J=6.80Hz, 3H), 1.20-1.03(m, 1H), 0.68-0.52(m, 1H), 0.50-0.37(m, 1H), 0.31(dt, J=9.65, 4.60Hz, 1H)。

【0737】

実施例101

(4S)-N7-(1-シクロプロピルエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 4 0 9】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、3.07mmol)、DIPEA(2.68mL、15.37mmol)およびHATU(46.8mg、0.123mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中攪拌溶液に、1-シクロプロピルエタンアミン(0.262g、3.07mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL)、食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(12g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM中5%メタノール)によって精製すると、所望の化合物(800mg、HPLC-94%)が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、SFC(条件: カラム/寸法: Chiralpak AD-H(250×4.6)mm、5μ、%CO: 75.0%、%共溶媒: 25.0%(IPA中0.5%イソプロピルアミン)総流量: 3.0g/分、背圧: 100bar、温度: 30.0℃、UV: 259nm、溶解度: メタノール+DCM(9:1)総注入回数: 360、機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-80)によってさらに分離すると2種のジアステレオマーが得られた。

ピーク-2: (最も遅い溶出液) SFCからの回収分画を濃縮し、ジエチルエーテル(30mL)で洗浄すると、所望の生成物(4S)-N7-(1-シクロプロピルエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(216mg、0.547mmol、収率17.80%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 393.12 [M+H]⁺、R_t=2.17分。

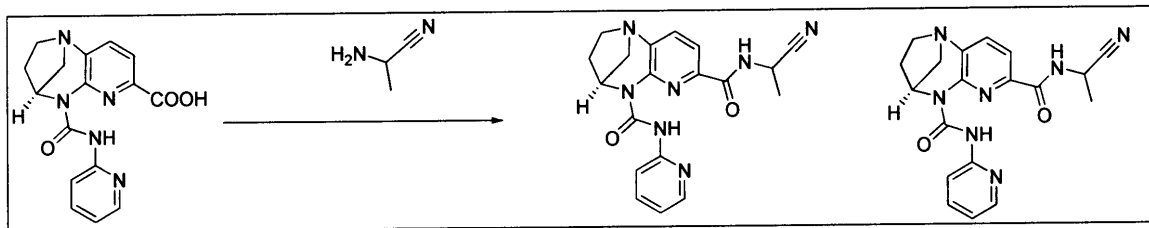
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.18(s, 1H), 8.40-8.20(m, 1H), 8.10(dt, J=8.39, 0.96Hz, 1H), 7.97-7.79(m, 2H), 7.79-7.64(m, 2H), 7.14(ddd, J=7.34, 4.93, 1.10Hz, 1H), 5.47(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 3.63-3.49(m, 1H), 3.28-3.05(m, 3H), 3.03-2.83(m, 1H), 2.23(ddd, J=13.78, 9.89, 5.81, 3.84Hz, 1H), 1.94(dt, J=13.98, 7.15Hz, 1H), 1.35(d, J=6.80Hz, 3H), 1.20-0.99(m, 1H), 0.52(tdd, J=8.55, 8.55, 5.15, 3.62Hz, 1H), 0.43-0.21(m, 3H)。

【0738】

実施例102

(4S)-N7-(1-シアノエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 4 1 0】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.2 g、3.69 mmol)、DIPEA(3.22 mL、18.44 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2 mL)中攪拌溶液に、2-アミノプロパンニトリル(0.259 g、3.69 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM R_f: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(12 g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM中3%メタノール)によって精製すると、所望の化合物(700 mg、HPLC-94%)が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、SFC(条件: カラム/寸法: Chiralpak IC(250×4.6) mm、5 μm、CO₂: 60.0%、共溶媒: 40.0%(0.5% DEA MeOH)、総流量: 4.0 g/分、背圧: 100 bar、温度: 30.0℃、UV: 261 nm、溶解度: メタノール、総注入回数: 25、機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-200-(OLD))によってさらに分離すると、2種のジアステレオマーが得られた。

【0739】

ピーク-1: (最も速い溶出液) SFCからの回収分画を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄すると、ピーク-I (4S)-N7-(1-シアノエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(140 mg、0.371 mmol、収率10.05%) (N36502-52-A2)が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 378.08 [M+H]⁺、R_t=1.77分。

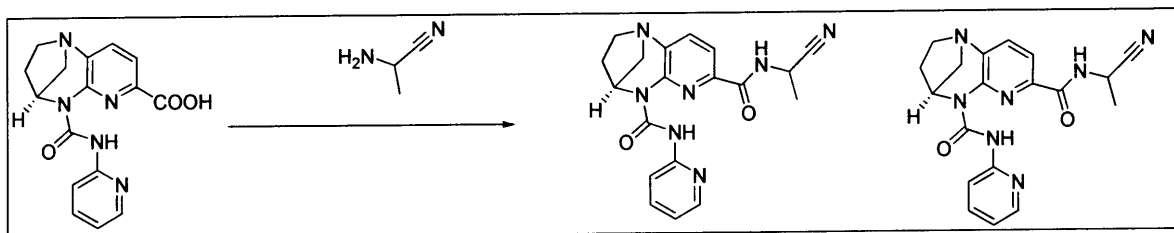
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.03 (s, 1H), 8.74 (d, J=7.89 Hz, 1H), 8.33 (dd, J=4.93, 0.99 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.95-7.79 (m, 1H), 7.79-7.64 (m, 2H), 7.13 (dd, J=6.58, 5.04 Hz, 1H), 5.46 (dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 5.13 (quin, J=7.29 Hz, 1H), 2.97-3.22 (m, 4H), 2.39-2.16 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.66 (d, J=7.23 Hz, 3H)。

【0740】

実施例103

(4S)-N7-(1-シアノエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 4 1 1】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.2 g、3.69 mmol)、DIPEA(3.22 mL、18.44 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(2 mL)中攪拌溶液に、2-アミノプロパンニトリル(0.259 g、3.69 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(12 g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM中3%メタノール)によって精製すると、所望の化合物(700 mg、HPLC-94%)が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、SFC(条件: カラム/寸法: Chiralpak IC(250×4.6) mm、5 μm、CO₂: 60.0%、共溶媒: 40.0%(0.5% DEA MeOH)、総流量: 4.0 g/分、背圧: 100 bar、温度: 30.0℃、UV: 261 nm、溶解度: メタノール、総注入回数: 25、機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-200-(OLD))によってさらに分離すると、2種のジアステレオマーが得られた。

ピーク-2: (最も遅い溶出液) SFCからの回収分画を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄すると、ピーク-II (4S)-N7-(1-シアノエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(187 mg、0.494 mmol、収率13.38%)(N36502-52-B2)が灰白色固体として得られた(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。LCMS (m/z): 378.11 [M+H]⁺、Rt = 1.76分。

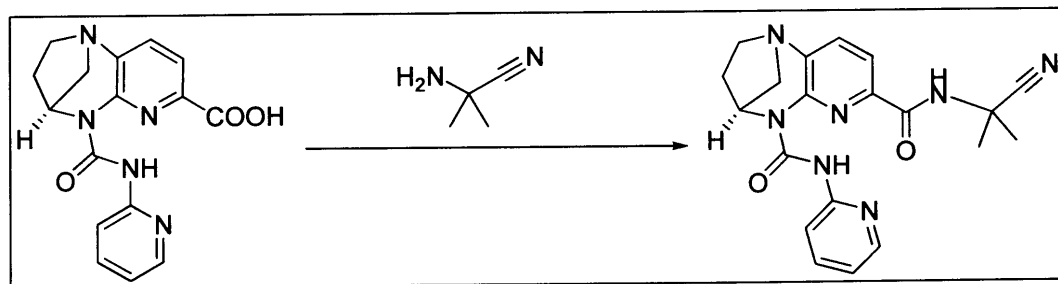
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.04 (s, 1H), 8.83-8.63 (m, 1H), 8.47-8.21 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.96-7.80 (m, 1H), 7.79-7.63 (m, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.13 (quin, J = 7.29 Hz, 1H), 3.22-2.96 (m, 4H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 1H), 1.66 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

【0741】

実施例104

合成 (4S)-N7-(2-シアノプロパン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド:

【化 4 1 2】



10

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)、DIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中攪拌溶液に、2-アミノ-2-メチルプロパンニトリル(129 mg、1.537 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM R_f: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(条件: MP-A: 10 mM 重炭酸アンモニウム(水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Xbridge(150×19 mm) 5 μ方法: (T/%B) 0/33、10/33 流量: 17 mL/分 溶解度: THF+ACN+MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-((2-シアノプロパン-2-イル)-N5-((ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(202 mg、0.513 mmol、収率33.4%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z): 392.1 [M+H]⁺、R_t=1.88分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.77(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.38-8.20(m, 1H), 8.12(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.83(td, J=7.89, 1.97 Hz, 1H), 7.74(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.64(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.11(dd, J=7.34, 4.93, 0.88 Hz, 1H), 5.49(dd, J=5.92, 2.85 Hz, 1H), 3.22-2.96(m, 4H), 2.39-2.17(m, 1H), 1.96-1.77(m, 1H), 1.63(s, 6H)。

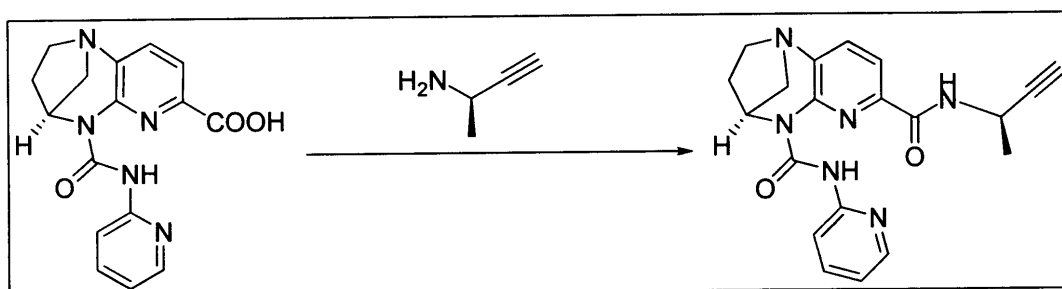
30

【0742】

実施例105

(4S)-N7-((R)-ブター-3-イン-2-イル)-N5-((ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 1 3】



40

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ

50

ー1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)、DIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中攪拌溶液に、(R)-ブター-3-イン-2-アミン(106 mg、1.537 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を分取HPLC(条件: MP-A: 10 mM重炭酸アンモニウム(水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Kinetex C8 (150×30) mm、5 μm. 方法: 60:40 流量: 30 mL/分 溶解度: THF+ACN+MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-(R)-ブター-3-イン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(233 mg、0.603 mmol、収率39.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 377.14 [M+H]⁺、Rt=1.93分。

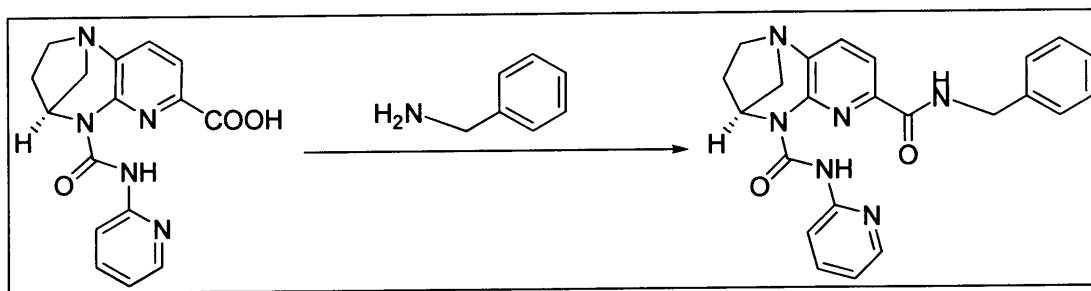
¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.30(s, 1H), 8.42-8.24(m, 2H), 8.05(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.86(td, J=7.78, 1.97 Hz, 1H), 7.79-7.66(m, 2H), 7.14(ddd, J=7.23, 4.93, 0.99 Hz, 1H), 5.45(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.06-4.93(m, 1H), 3.27-3.05(m, 3H), 3.02-2.87(m, 1H), 2.35-2.14(m, 2H), 1.94(dt, J=13.87, 7.21 Hz, 1H), 1.53(d, J=7.02 Hz, 3H)。

【0743】

実施例106

(4S)-N7-ベンジル-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化414】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)、DIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中攪拌溶液に、フェニルメタンアミン(165 mg、1.537 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC(条件: MP-A: 0.1%ギ酸(水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Kromasil フェニル(25×150 mm) 10 μ 方法: T/%B=0

／10、1／10、10／50、15／55、15．5／100、18／100、18．1／10、23／10 流量：20ml／分 溶解度：ACN+THF+水）によって精製すると、所望の生成物（4S）-N7-ベンジル-N5-（ピリジン-2-イル）-3，4-ジヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-5，7（2H）-ジカルボキサミド（255mg、0．614mmol、収率39．9%）が白色固体として得られた。LCMS（m/z）：415．19 [M+H]⁺、R_t=2．16分。

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ ppm 13．46（s，1H），8．89-8．65（m，1H），8．07-7．92（m，2H），7．85-7．67（m，3H），7．36-7．20（m，5H），7．04（ddd，J=7．34，4．93，0．88Hz，1H），5．42（dd，J=5．92，3．07Hz，1H），4．66（d，J=6．36Hz，2H），3．28-3．05（m，3H），3．03-2．89（m，1H），2．23（dddd，J=13．73，9．89，5．97，3．95Hz，1H），1．94（dt，J=13．87，7．21Hz，1H）

10

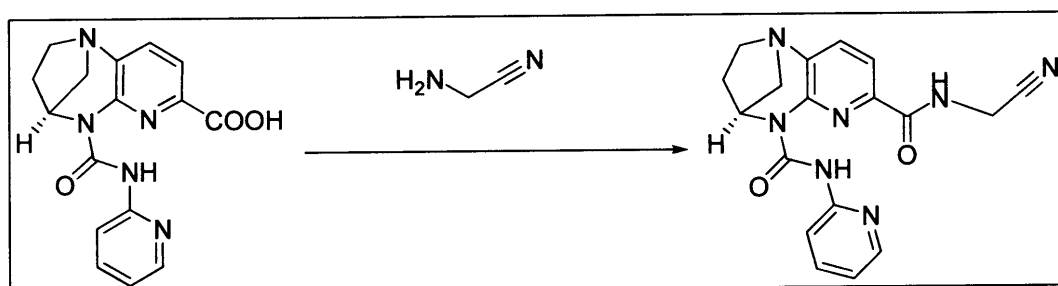
【0744】

実施例107

（4S）-N7-（シアノメチル）-N5-（ピリジン-2-イル）-3，4-ジヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-5，7（2H）-ジカルボキサミドの合成

20

【化415】



30

（4S）-5-（ピリジン-2-イルカルバモイル）-2，3，4，5-テトラヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-7-カルボン酸（500mg、1．537mmol）、DIPEA（1．342mL、7．68mmol）およびHATU（46．8mg、0．123mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（2mL）中攪拌溶液に、2-アミノアセトニトリル（86mg、1．537mmol）を室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。（TLC 5% MeOH／DCM R_f：0．5；UV活性）。反応混合物を冷水（30ml）で希釈し、EtOAc（2×50ml）で抽出した。合わせた有機層を水（30mL）、食塩水（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC（条件：MP-A：10mm重炭酸アンモニウム MP-B：アセトニトリル カラム：Kromasil Phenyl Packed（150×25mm、10μ）方法：イソクラティックA：B 55：45 流量：20ml／分）によって精製すると、所望の生成物（4S）-N7-（シアノメチル）-N5-（ピリジン-2-イル）-3，4-ジヒドロ-1，4-メタノピリド[2，3-b][1，4]ジアゼピン-5，7（2H）-ジカルボキサミド（188mg、0．500mmol、収率32．5%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：364．07 [M+H]⁺、R_t=1．55分。

40

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ ppm 13．29（s，1H），8．83（t，J=5．70Hz，1H），8．52-8．32（m，1H），8．15-7．95（m，1H），7．85（td，J=7．84，1．86Hz，1H），7

50

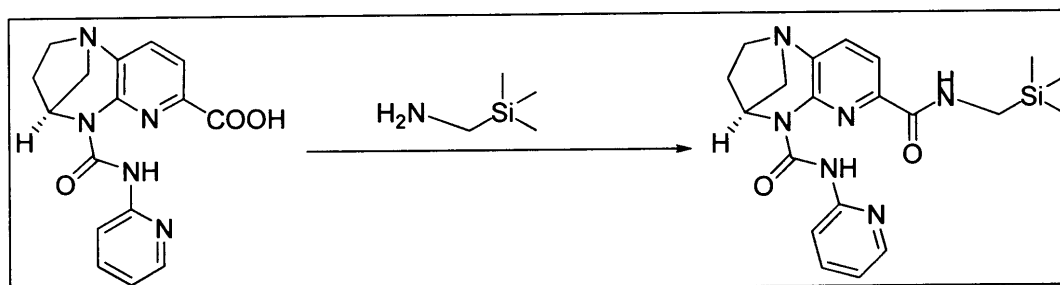
. 79-7. 62 (m, 2H), 7. 13 (ddd, $J=7. 29, 4. 88, 0. 99$ Hz, 1H), 5. 42 (dd, $J=5. 70, 3. 07$ Hz, 1H), 4. 52 (d, $J=6. 14$ Hz, 2H), 3. 28-3. 05 (m, 3H), 3. 03-2. 75 (m, 1H), 2. 24 (dddd, $J=13. 76, 9. 87, 5. 97, 3. 95$ Hz, 1H), 1. 93 (dt, $J=13. 98, 7. 15$ Hz, 1H).

【0745】

実施例108

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((トリメチルシリル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化416】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1. 537 mmol)、DIPEA(1. 342 mL、7. 68 mmol)およびHATU(46. 8 mg、0. 123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中攪拌溶液に、(トリメチルシリル)メタンアミン(159 mg、1. 537 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM R_f : 0. 5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ(12 g (Reveleeris) 順相、溶離液: DCM中2%メタノール)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((トリメチルシリル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(316 mg、0. 765 mmol、収率49. 8%)が淡褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 411. 12 [$M+H$]⁺、 R_t =2. 34分。

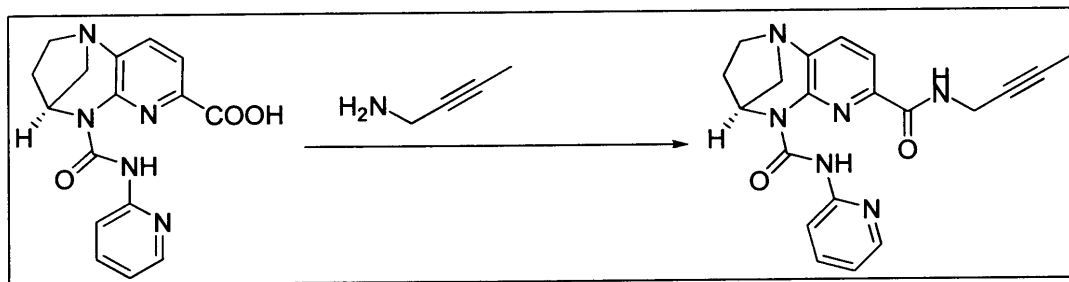
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13. 49 (s, 1H), 8. 41-8. 23 (m, 1H), 8. 18-7. 97 (m, 2H), 7. 85 (td, $J=7. 89, 1. 97$ Hz, 1H), 7. 77-7. 60 (m, 2H), 7. 13 (ddd, $J=7. 34, 4. 93, 0. 88$ Hz, 1H), 5. 43 (dd, $J=5. 92, 3. 07$ Hz, 1H), 3. 21-2. 94 (m, 5H), 2. 29-2. 14 (m, 2H), 1. 94 (dt, $J=13. 76, 6. 82$ Hz, 1H), 0. 1 (s, 9H).

【0746】

実施例109

(4S)-N7-(ブタ-2-イン-1-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 1 7】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)、DIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中攪拌溶液に、ブタ-2-イン-1-アミン(106 mg、1.537 mmol)を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM R_f: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ(12 g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM中5%メタノール)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-(ブタ-2-イン-1-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(315 mg、0.830 mmol、収率54.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 377.14 [M+H]⁺、R_t=1.8分。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.72 (s, 1H), 8.51 (t, J=5.70 Hz, 1H), 8.29–8.40 (m, 1H), 8.00 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.82–7.88 (m, 1H), 7.72 (q, J=7.89 Hz, 2H), 7.14 (ddd, J=7.23, 4.93, 0.99 Hz, 1H), 5.4 (dd, J=5.86, 3.02 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=5.70, 2.63 Hz, 2H), 2.81–3.40 (m, 4H), 1.66–2.54 (m, 5H)。

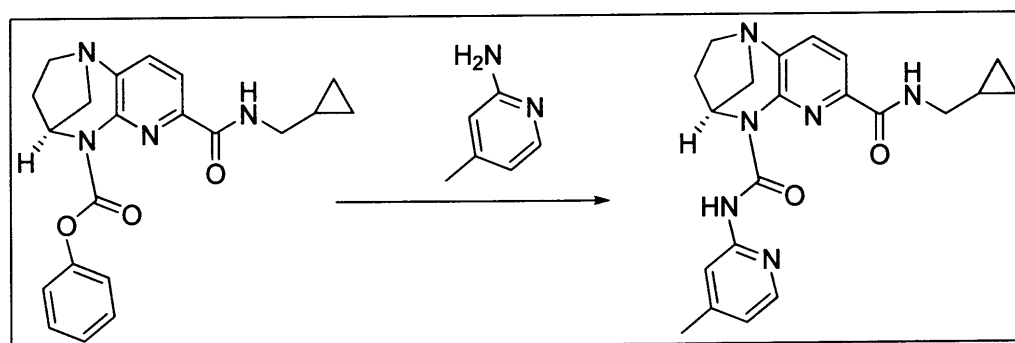
30

【0747】

実施例110

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(4-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 4 1 8】



40

4-メチルピリジン-2-アミン(189 mg、1.744 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)中攪拌溶液に、THF中1M LiHMDS(2.91 mL、2.91

50

mmol) の溶液を -78°C で滴加した。反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後、
 (4S)-フェニル7-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-
 1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシ
 レート(550mg、1.453mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)中溶液を窒
 素下 -78°C で滴加した。得られた反応混合物を -78°C で1時間、次いで、室温で6時
 間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.3; UV活性)。反応混合物を
 NH₄Cl水溶液(10mL)でクエンチした。水層をEtOAc(2×25mL)で抽
 出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗
 生成物を得て、これをコンビフラッシュ(12g (Reveleris) 順相、溶離液:
 DCM中3%メタノール)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-((シクロ
 プロピルメチル)-N5-(4-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,
 4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサ
 ミド(226mg、0.553mmol、収率38.0%)が淡黄色固体として得られた。
 LCMS (m/z): 393.12 [M+H]⁺、Rt = 1.92分。

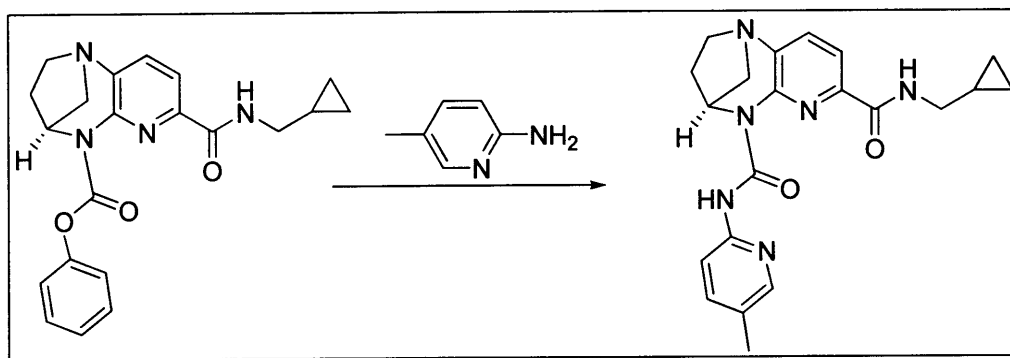
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.35 (s, 1H), 8.29 (t, J = 5.92 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.04 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82-7.60 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 5.15, 0.77 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.28-3.04 (m, 3H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.29-2.07 (m, 1H), 2.06-1.83 (m, 1H), 1.28-1.06 (m, 1H), 0.51-0.35 (m, 2H), 0.35-0.15 (m, 2H)。

【0748】

実施例111

(4S)-N7-((シクロプロピルメチル)-N5-(5-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化419】



5-メチルピリジン-2-アミン(171mg、1.586mmol)のテトラヒドロ
 フラン(5mL)中攪拌溶液に、THF中1M LiHMDS(2.64mL、2.64
 mmol)の溶液を -78°C で滴加した。反応混合物を -78°C で30分間攪拌した後、
 (4S)-フェニル7-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-
 1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシ
 レート(500mg、1.321mmol)のテトラヒドロフラン(2mL)中溶液を窒
 素下 -78°C で滴加した。得られた反応混合物を -78°C で1時間、次いで、室温で6時
 間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.3; UV活性)。反応混合物を
 NH₄Cl水溶液(10mL)でクエンチした。水層をEtOAc(2×25mL)で抽
 出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗
 生成物を得て、これを分取HPLC(条件: MP-A: 10Mm重炭酸アンモニウム(水

溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: x-b r i d g e l (150×19) mm、10 μ 方法-T/%B-0.01/10、1/10、10/55 流量: 19 ml/分 溶解度: THF+MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(5-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (89 mg、0.226 mmol、収率 17.07%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 393.16 [M+H]⁺、Rt = 2.05 分。

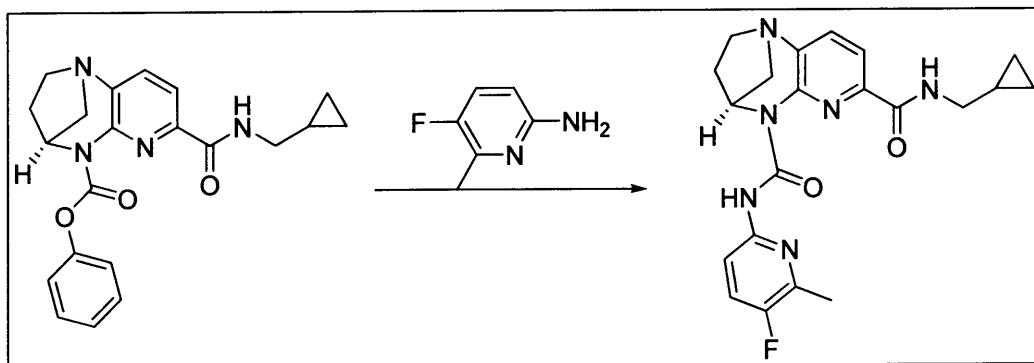
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.28 (s, 1H), 8.25 (t, J = 5.92 Hz, 1H), 8.18–8.08 (m, 1H), 7.95 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.76–7.62 (m, 3H), 5.43 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.34–3.30 (m, 2H), 3.27–3.04 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 12.06, 3.29 Hz, 1H), 2.29–2.18 (m, 4H), 1.93 (dt, J = 13.70, 6.74 Hz, 1H), 1.21–0.94 (m, 1H), 0.50–0.38 (m, 2H), 0.35–0.22 (m, 2H).

【0749】

実施例 112

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 420】



5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン (180 mg、1.427 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 中攪拌溶液に、THF 中 1 M LiHMDS (2.378 mL、2.378 mmol) の溶液を -78 °C で滴加した。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した後、(4S)-フェニル7-((シクロプロピルメチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート (450 mg、1.189 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 中溶液を窒素下 -78 °C で滴加した。得られた反応混合物を -78 °C で 1 時間、次いで、室温で 6 時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.3; UV 活性)。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ (12 g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM 中 5% メタノール) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (90 mg、0.215 mmol、収率 18.09%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 411.16 [M+H]⁺、Rt = 2.34 分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.89 (s, 1H)

, 7.85–8.10 (m, 1H), 7.87–7.92 (m, 1H), 7.57–7.82 (m, 3H), 5.46 (dd, $J=5.92, 3.07$ Hz, 1H), 3.23–3.43 (m, 2H), 3.02–3.22 (m, 3H), 2.82–3.01 (m, 1H), 2.39 (d, $J=2.85$ Hz, 3H), 2.08–2.30 (m, 1H), 1.92 (dt, $J=14.09, 7.32$ Hz, 1H), 1.23 (br s, 1H), 0.19–0.46 (m, 2H), 0.2 (m, 2H).

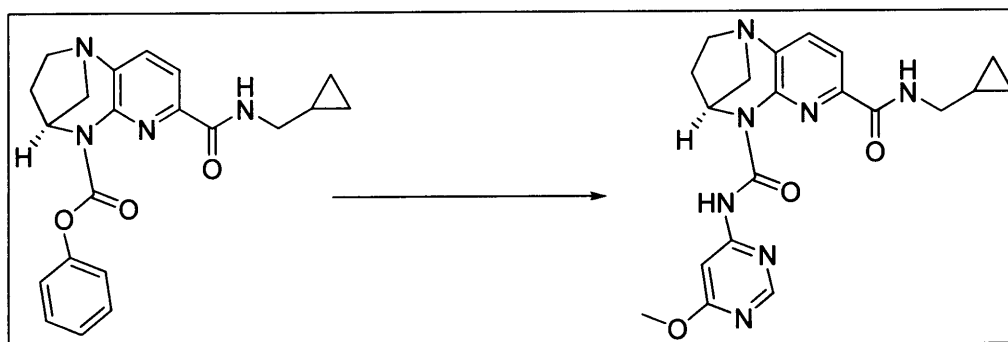
【0750】

実施例 113

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

10

【化421】



20

6-メトキシピリミジン-4-アミン (198 mg、1.586 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中攪拌溶液に、THF 中 1 M LiHMDS (2.64 mL、2.64 mmol) の溶液を -78 °C で滴加した。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した後、(4S)-フェニル7-(シクロプロピルメチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート (500 mg、1.321 mmol) のテトラヒドロフラン (5.00 mL) 中溶液を窒素下 -78 °C で滴加した。得られた反応混合物を -78 °C で 1 時間、次いで、室温で 6 時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM Rf: 0.3; UV 活性)。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチした。水層を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC (条件: (条件: MP-A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: XBridge C18 (150 × 19 mm)、5 μm 方法: 0/25、1/25.10/55、10.5/100、13.5/100、14/25、16.5/25 溶解度: ACN+MeOH+THF 流量: 17 mL/分) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (112 mg、0.274 mmol、収率 20.70%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 410.12 [M+H]⁺、Rt = 2.11 分。

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.46 (s, 1H), 8.53 (d, $J=0.88$ Hz, 1H), 8.27–8.06 (m, 1H), 7.81–7.63 (m, 2H), 7.35 (d, $J=0.88$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J=5.92, 3.07$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.32–3.24 (m, 2H), 3.05–3.21 (m, 3H), 3.04–2.82 (m, 1H), 2.22 (dddd, $J=13.70, 9.81, 5.97, 3.84$ Hz, 1H), 1.94 (dt, $J=13.76, 7.04$ Hz, 1H), 1.26–1.03 (m, 1H), 0.50–0.38 (m, 2H), 0.34–0.22 (m, 2H).

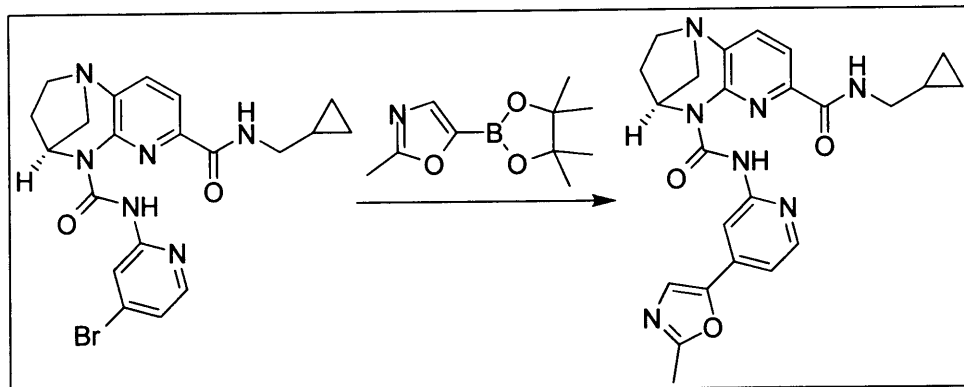
50

【0751】

実施例114

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化422】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(シクロプロピルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (300mg、0.656mmol) および 2-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)オキサゾール (165mg、0.787mmol) の 1,4-ジオキサン (20mL) および水 (2mL) 中攪拌溶液に、酢酸カリウム (193mg、1.968mmol) を添加し、混合物をアルゴンで30分間バージした。次いで、PdCl₂(dppf) (72.0mg、0.098mmol) を添加し、混合物を80℃で16時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM中5%メタノール、R_f: 0.2)。反応混合物を室温に冷却し、水 (20mL) と酢酸エチル (2×50mL) に分配した。酢酸エチル層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗褐色液体を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、溶離液DCM中2.5%MeOHを使用) によって精製すると、(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (70mg、0.148mmol、収率22.62%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 460.19 [M+H]⁺、R_t=2.06分。

20

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.64 (s, 1H), 8.31-8.48 (m, 1H), 8.11-8.30 (m, 2H), 7.92 (d, J=7.89Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.89Hz, 1H), 7.39-7.57 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 1H), 5.64 (dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 3.37-3.58 (m, 2H), 3.09-3.34 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.21-2.47 (m, 1H), 1.95-2.20 (m, 1H), 1.17-1.38 (m, 1H), 0.44-0.62 (m, 2H), 0.35 (q, J=4.82Hz, 2H)。

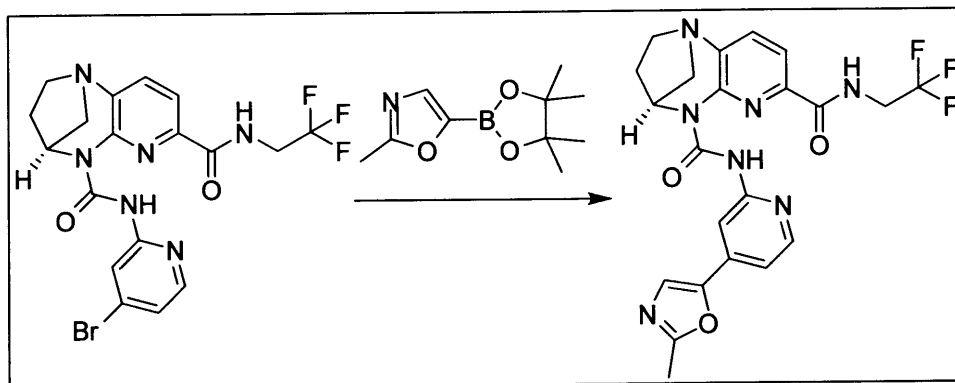
40

【0752】

実施例115

(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 4 2 3】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(300mg、0.618mmol)および2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)オキサゾール(196mg、0.927mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)および水(2mL)中攪拌溶液に、酢酸カリウム(182mg、1.855mmol)を添加し、反応混合物をアルゴンで30分間バージした。次いで、PdCl₂(dppf)(67.9mg、0.093mmol)を添加し、100℃で5時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%メタノール、R_f:0.2)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)と酢酸エチル(2×50mL)に分配した。酢酸エチル層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗褐色液体を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、DCM中2.5%MeOHを使用)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(90mg、0.182mmol、収率29.4%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):488.13[M+H]⁺、R_t=2.10分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.72(s, 1H), 8.52(br t, J=6.36Hz, 1H), 8.29-8.40(m, 1H), 8.24(d, J=5.26Hz, 1H), 7.93(d, J=7.89Hz, 1H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.10-7.24(m, 1H), 5.62(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 4.10-4.34(m, 2H), 3.20-3.34(m, 3H), 3.15(br d, J=12.06Hz, 1H), 2.57(s, 3H), 2.22-2.47(m, 1H), 1.98-2.21(m, 1H)。

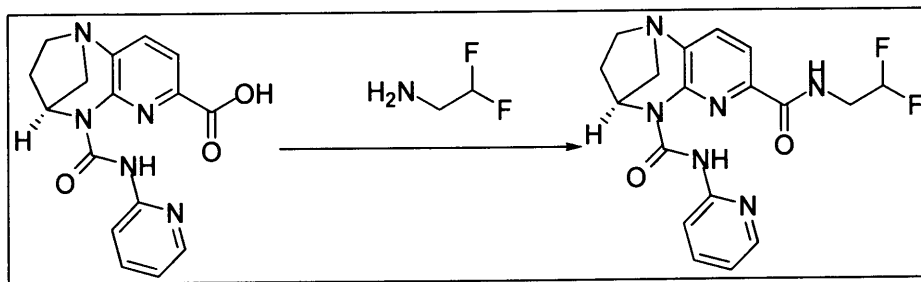
【0753】

実施例116

40

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロエチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 4 2 4】



10

(4S)-5-((2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-7-carboxylic acid (10 g, 30.7 mmol) の DMF (50 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で DIPEA (26.8 mL, 154 mmol)、HATU (23.38 g, 61.5 mmol) および 2,2-ジフルオロエタンアミン (2.492 g, 30.7 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.2)。反応混合物を冷水 (50 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、高真空下で乾燥させると、(4S)-N7-((2,2-ジフルオロエチル)-N5-((2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-5,7(2H)-ジカルボキサミド (8.4 g, 21.60 mmol、収率 70.3%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 389.19 [M+H]⁺、R_t=1.88 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.56–13.74 (m, 1H), 8.51–8.58 (m, 1H), 8.25–8.30 (m, 1H), 8.08 (dt, J=8.33, 0.99 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.73 (td, J=7.84, 1.86 Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J=7.40, 4.99, 0.99 Hz, 1H), 5.78–6.21 (m, 1H), 5.61 (dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.81–4.06 (m, 2H), 3.09–3.33 (m, 3H), 2.99–3.22 (m, 1H), 2.23–2.47 (m, 1H), 1.98–2.12 (m, 1H)。

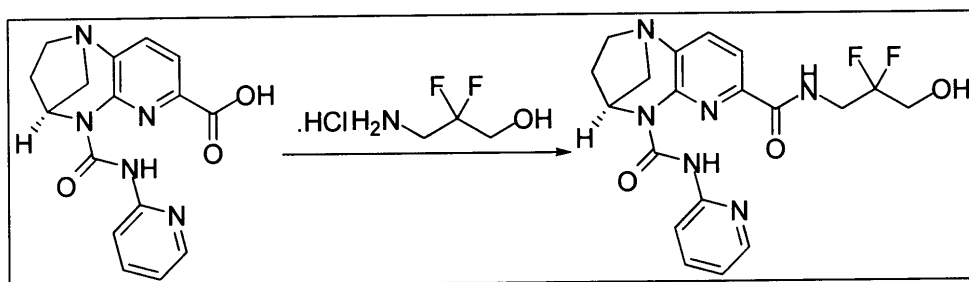
30

【0754】

実施例 117

(4S)-N7-((2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-N5-((2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 4 2 5】



40

(4S)-5-((2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-7-carboxylic acid (8 g, 24.59 mmol) の DMF (60 mL) 中溶液に、窒素下 0℃ で DIPEA (21.47 mL, 123 mmol)、HATU (18.70 g, 49.2 mmol) および 3-アミノ-2,2-ジフルオロプロパン-1-オール塩酸塩 (3.63 g, 24.59 mmol)

50

o 1) を添加し、室温で 16 時間攪拌した (TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.3)。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) と酢酸エチル (2 × 50 mL) に分配した。酢酸エチル層を分離し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗褐色液体を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、溶離液 EtOAc を使用) によって精製すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (3.629 g、8.65 mmol、収率 35.2%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 419.15 [M+H]⁺、R_t = 1.53 分。

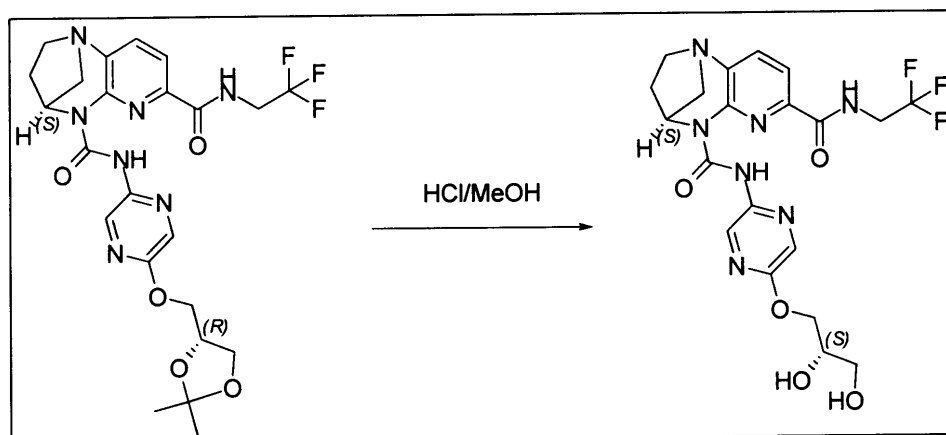
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.56 (s, 1H), 8.85 (br t, J = 6.03 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 4.82, 0.88 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.73-7.68 (td, J = 7.83-8.03 Hz, 2H), 7.03 (ddd, J = 7.34, 5.04, 0.77 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.68 (br t, J = 7.56 Hz, 1H), 3.88-4.11 (m, 2H), 3.71 (td, J = 12.00, 6.91 Hz, 2H), 3.10-3.36 (m, 3H), 2.84-3.08 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 1H), 1.98-2.17 (m, 1H)。

【0755】

実施例 118

(4S)-N5-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 426】



(4S)-N5-(5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (520 mg、0.967 mmol) のメタノール (20 mL) 中攪拌溶液に、室温で HCl 水溶液 (3 mL、6.00 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 10% MeOH、R_f: 0.5)、減圧下で濃縮して MeOH を除去し、水層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた淡黄色半固体をエタノール (10 mL) および n-ペンタン (10 mL) で洗浄すると、所望の生成物 (4S)-N5-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H

）-ジカルボキサミド（380mg、0.761mmol、収率79%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：498.10 [M+H]⁺、R_t=1.61分。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.38（s, 1H）, 8.92（d, J=1.54Hz, 1H）, 8.01（t, J=6.47Hz, 1H）, 7.96-7.90（m, 2H）, 7.69（d, J=7.89Hz, 1H）, 5.62（dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H）, 4.51-4.41（m, 2H）, 4.29-4.04（m, 3H）, 3.83-3.69（m, 2H）, 3.31-3.17（m, 2H）, 3.15-3.00（m, 3H）, 2.41-2.29（m, 1H）, 2.28-2.20（m, 1H）, 2.14-2.00（m, 1H）。

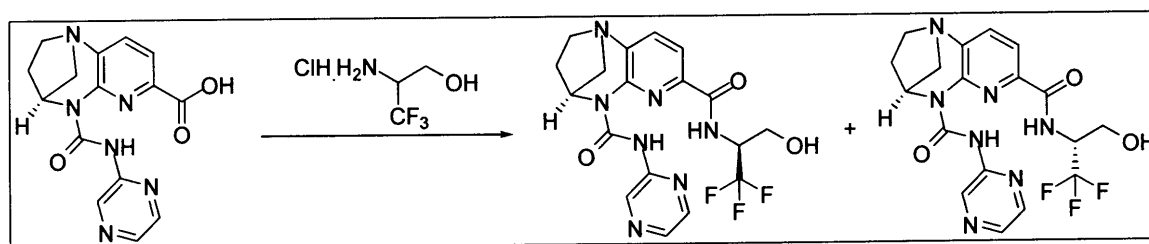
【0756】

10

実施例119

（4S）-N5-（ピラジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化427】



20

（4S）-5-（ピラジン-2-イルカルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸（11.6g、35.5mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（100mL）中攪拌溶液に、HATU（20.28g、53.3mmol）およびDIPEA（18.63mL、107mmol）を0℃で添加した。得られた反応混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩（8.83g、53.3mmol）を反応混合物に添加した。室温で1時間攪拌した。（TLC系：DCM中10%MeOH、R_f：0.5）、氷冷水（500mL）で希釈し、EtOAc（3×200mL）で抽出した。合わせた有機層を氷冷水（3×100mL）、食塩水溶液（100mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してラセミ混合物を得て、これをキラルSFC（条件：カラム/寸法：Chiralpak IC（250×30）mm、5μ%CO₂：50.0%、共溶媒：50.0%（IPA中0.5%イソプロピルアミン）、総流量：90.0g/分、背圧：100.0bar、UV：260nm、スタック時間：11.5分、充填/inz：63.0mg、溶解度：メタノール+CAN、総注入回数：80、機器の詳細：製造/モデル：Thar SFC-NEW-200-1）によって精製すると、所望の生成物がピークIおよびピークIIとして得られた。（これらのピークは、キラルHPLCデータを、以前に調製した既知のキラル材料データと一致させることによって確認した）。

30

40

【0757】

ピーク2（最も遅い溶出液）：灰白色固体として、（4S）-N5-（ピラジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（3.40g、7.74mmol、収率21.78%）。LCMS（m/z）：438.09 [M+H]⁺、R_t=1.69分。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 12.76（br s, 1H）, 9.62（s, 1H）, 8.37（d, J=2.63Hz, 1H）, 8.18（br s, 1H）, 7.91（d, J=7.89Hz, 1H）, 7.73（d, J=7.89

50

H z, 1 H), 7.58–7.49 (m, 1 H), 5.75 (dd, $J=6.25, 2.96$ Hz, 1 H), 5.05–4.94 (m, 1 H), 4.13–4.00 (m, 2 H), 3.99–3.91 (m, 1 H), 3.34–3.09 (m, 3 H), 3.07–3.00 (m, 1 H), 2.43–2.30 (m, 1 H), 2.12–1.97 (m, 1 H).

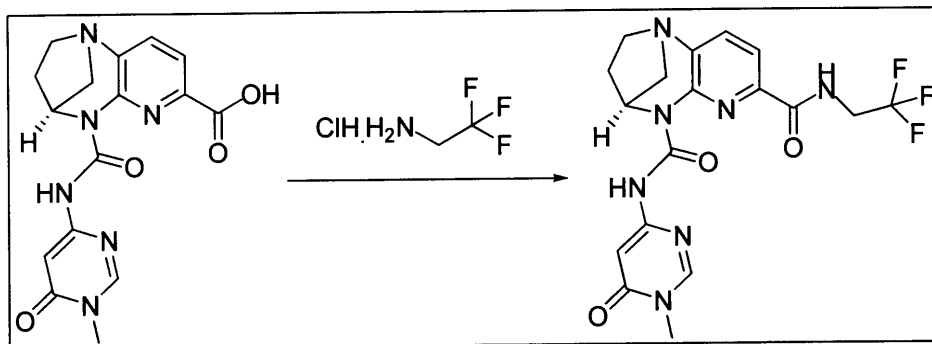
【0758】

実施例 120

(4S)-N5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

10

【化428】



20

(4S)-5-((1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (350 mg、0.982 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、室温で HATU (747 mg、1.964 mmol)、DIPEA (0.515 mL、2.95 mmol)、引き続き 2,2,2-トリフルオロエタナミン塩酸塩 (160 mg、1.179 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を 16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% MeOH、 R_f 値: 0.30)。反応塊を氷冷水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (80 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 3% メタノールを使用) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物 (4S)-N5-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (275 mg、0.623 mmol、収率 63.4%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 438.13 [$M+H$]⁺、 $R_t=1.64$ 分。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.30 (s, 1 H), 8.07 (br t, $J=6.14$ Hz, 1 H), 7.94 (d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.70 (d, $J=7.89$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.61 (dd, $J=5.92, 3.07$ Hz, 1 H), 4.10–4.27 (m, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 3.17–3.28 (m, 2 H), 2.99–3.05 (m, 2 H), 2.33 (ddt, $J=14.36, 8.93, 5.34$ Hz, 1 H), 1.98–2.08 (m, 1 H).

40

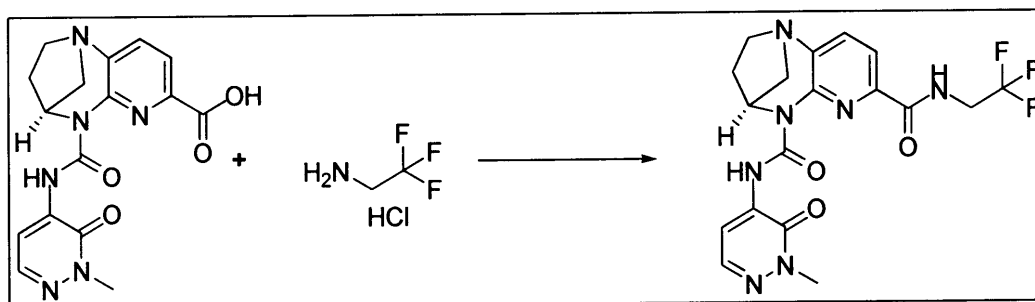
【0759】

実施例 121

(4S)-N5-(2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

50

【化 4 2 9】



10

(4S)-5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(350mg、0.982mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中攪拌溶液に、窒素下室温で2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(200mg、1.473mmol)、HATU(560mg、1.473mmol)およびDIPEA(0.686mL、3.93mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC溶出系:100%EtOAc;R_f-0.4;UV活性)

。反応混合物を水(15mL)でクエンチし、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)-N7-((2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(160mg、0.365mmol、収率37.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):438.13[M+H]⁺、R_t=2.10分。

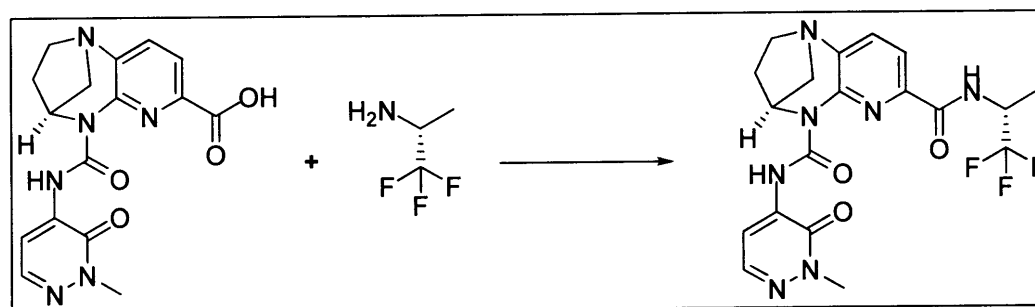
¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 12.56(s,1H), 9.77-10.03(m,1H), 8.13(d,J=4.82Hz,1H), 8.07(d,J=8.11Hz,1H), 7.82(d,J=4.82Hz,1H), 7.69(d,J=7.89Hz,1H), 5.69(dd,J=5.92,3.07Hz,1H), 4.14-4.35(m,2H), 3.86(s,3H), 3.08-3.32(m,3H), 2.93-3.08(m,1H), 2.26-2.42(m,1H), 1.97-2.17(m,1H)。

【0760】

実施例122

(4S)-N5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 4 3 0】



40

(4S)-5-((2-メチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロピリダジン-4-イル

50

カルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (350 mg、0.982 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 中攪拌溶液に、窒素下室温で (R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン (111 mg、0.982 mmol)、HATU (560 mg、1.473 mmol)、DIPEA (0.686 mL、3.93 mmol) を添加し、16時間攪拌した。(TLC 溶出系: 100% EtOAc; R_f = 0.4; UV 活性)。反応混合物を水 (15 mL) でクエンチし、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N5-(2-メチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロピリダジン-4-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (250 mg、0.551 mmol、収率 56.1%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 452.17 $[M+H]^+$ 、 R_t = 2.24 分。

10

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.55 (s, 1H), 9.60 (br d, J = 8.99 Hz, 1H), 8.03–8.18 (m, 2H), 7.81 (d, J = 4.82 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.12 (br dd, J = 16.33, 8.00 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.08–3.30 (m, 3H), 2.89–3.07 (m, 1H), 2.19–2.40 (m, 1H), 1.94–2.09 (m, 1H), 1.65 (d, J = 7.23 Hz, 3H)。

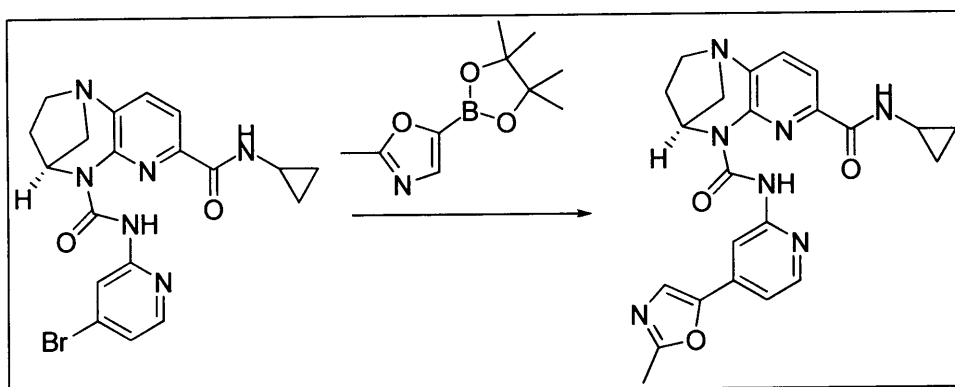
20

【0761】

実施例 123

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 431】



30

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-シクロプロピル-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (400 mg、0.902 mmol)、2-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) オキサゾール (207 mg、0.993 mmol) および酢酸カリウム (177 mg、1.805 mmol) の 1, 4-ジオキサン (5 mL) および水 (2 mL) 中混合物を、アルゴンをパージして脱気し、次いで、 PdCl_2 (dppf)- CH_2Cl_2 付加物 (36.8 mg、0.045 mmol) を上記反応混合物に添加し、90℃で16時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。 R_f 値: 0.4)。反応混合物を 28℃に冷却し、水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 3% メタノールを使用) によって精製すると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5

40

50

ー(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(112mg、0.246mmol、収率27.3%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):446.15[M+H]⁺、Rt=1.91分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.45(s, 1H), 8.26-8.44(m, 2H), 7.90-8.00(m, 2H), 7.66(d, J=7.89Hz, 1H), 7.37-7.58(m, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 5.64(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 3.18-3.30(m, 2H), 3.00-3.16(m, 3H), 2.51-2.63(m, 3H), 2.21-2.47(m, 1H), 1.98-2.17(m, 1H), 0.79-1.00(m, 4H).

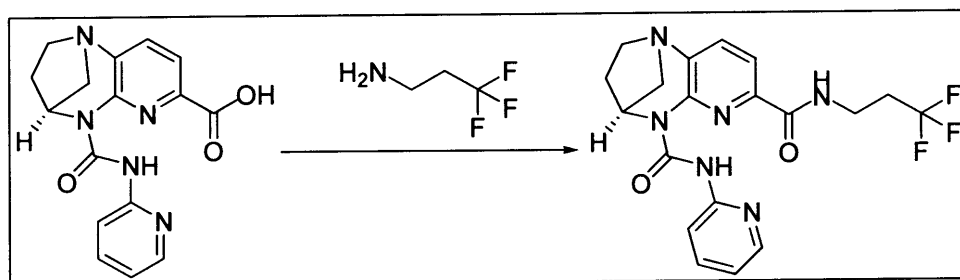
10

【0762】

実施例124

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化432】



20

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(10g、30.7mmol)のDMF(50mL)中溶液に、窒素下室温でDIPEA(16.11mL、92mmol)、HATU(23.38g、61.5mmol)および3,3,3-トリフルオロプロパン-1-アミン(4.17g、36.9mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。R_f値:0.4)。反応混合物を冷水(100mL)で希釈し、生成した固体を濾過し、水(50mL)で洗浄し、乾燥させて所望の生成物(6g)を得た。生成物をエタノール150mLに溶解し、30分間80℃に加熱し、パラジウム捕捉剤(SilicaMets DMT、3g)を80℃でゆっくり添加し、さらに3時間攪拌した。反応懸濁液をceliteパッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(4.6g、10.90mmol、収率35.5%)が白色固体として得られた。LC-MS(m/z):421.13[M+H]⁺、Rt=1.75分。

30

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.57(s, 1H), 8.31-8.56(m, 1H), 8.23(d, J=5.17Hz, 1H), 8.12(d, J=8.33Hz, 1H), 7.87(d, J=7.89Hz, 1H), 7.73(t, J=7.83Hz, 1H), 7.66(d, J=7.54Hz, 1H), 6.93-7.14(m, 1H), 5.61(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 3.76-3.88(m, 2H), 3.08-3.32(m, 3H), 2.95-3.08(m, 1H), 2.59(qt, J=10.72, 7.26Hz, 2H), 2.20-2.44(m, 1H), 1.93-2.18(m, 1H).

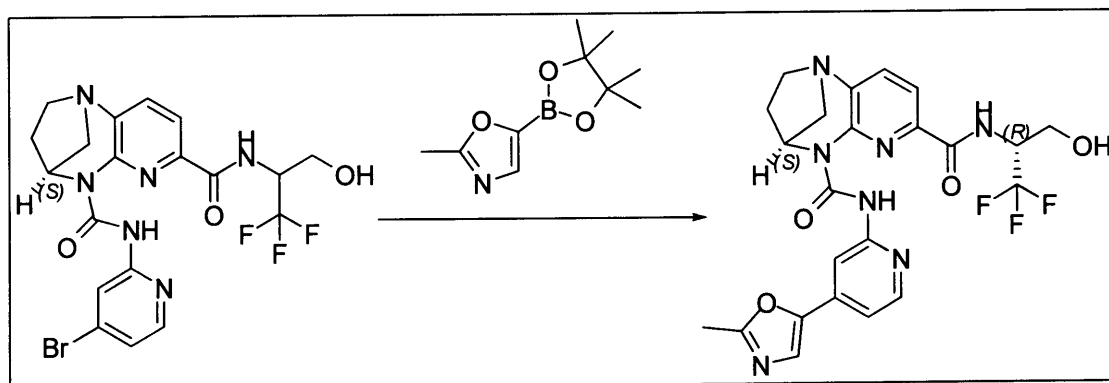
【0763】

50

実施例 125

(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化433】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (650 mg、1.261 mmol)、2-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)オキサゾール (290 mg、1.388 mmol) および酢酸カリウム (248 mg、2.52 mmol) の1,4-ジオキサン (1 mL) および水 (0.2 mL) 中混合物を、アルゴンをパージすることによって30分間脱気し、次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (51.5 mg、0.063 mmol) を添加し、90℃で16時間加熱した。(TLC系: DCM中5%メタノール。R_f値: 0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM中5%メタノールを使用) によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルSFC精製 (カラム: Lux Cellulose-2 HHHHH (250×30) mm 5 μm、%CO₂: 50.0%、%共溶媒: 50.0% (MeOH中0.5% DEA)、総流量: 90.0 g/分、背圧: 100 bar、UV: 269 nm、スタック時間: 9.0分、充填/注入: 36.0 mg、溶解度: MeOH+アセトニトリル+THF、機器の詳細: Thar SFC-200) によって分離すると、2種の単一ジアステレオマーが得られ、ピーク1を真正の化合物と比較して、絶対化学を決定した。

20

30

ピーク1: (4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (90 mg、0.173 mmol、収率13.75%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 518.12 [M+H]⁺、R_t=1.92分。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.52 (s, 1H), 8.42-8.62 (m, 1H), 8.23 (dd, J=5.37, 0.77 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.94 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=9.43 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 5.77 (dd, J=6.14, 3.29 Hz, 1H), 4.77-5.05 (m, 1H), 4.09 (d, J=5.92 Hz, 2H), 3.09-3.

50

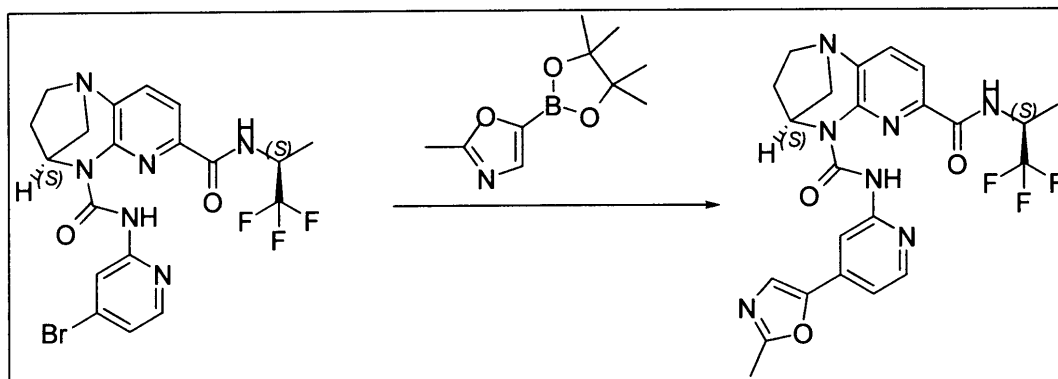
3.2 (m, 3H), 2.92–3.09 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.21–2.46 (m, 1H), 1.98–2.12 (m, 1H).

【0764】

実施例126

(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化434】



10

20

30

40

50

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (450mg、0.901mmol)、2-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)オキサゾール (264mg、1.262mmol) および酢酸カリウム (221mg、2.253mmol) の1,4-ジオキサン (5mL) および水 (2mL) 中混合物を、アルゴンをバージすることによって30分間脱気し、次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (73.6mg、0.090mmol) を添加し、反応混合物を90℃で16時間攪拌した。(TLC系: DCM中5%メタノール。R_f値: 0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM中3%メタノールを使用) によって精製して、所望の純粋な化合物を固体として得た。生成物をエタノール15mlに溶解し、30分間80℃に加熱し、パラジウム捕捉剤 (SilicaMetS DMT、0.5g) を80℃でゆっくり添加し、さらに3時間攪拌した。反応懸濁液をceliteパッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (160mg、0.318mmol、収率35.3%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 502.14 [M+H]⁺、R_t=1.91分。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.35 (s, 1H), 8.34–8.47 (m, 1H), 8.26 (d, J=5.26Hz, 1H), 7.83–8.09 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.89Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.21 (d, J=5.43Hz, 1H), 5.68 (dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.08 (dq, J=16.91, 7.37Hz, 1H), 3.09–3.33 (m, 3H), 2.94–3.09 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.21–2.47 (m, 1H), 1.94–2.20 (m, 1H), 1.53–1.62 (

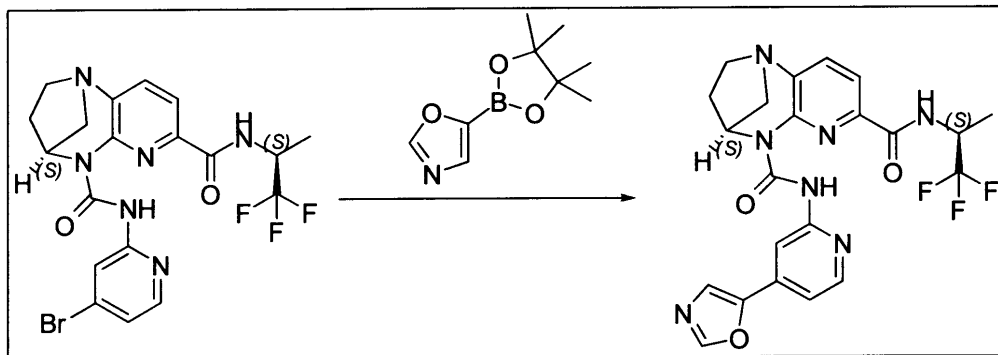
m, 3 H)

【0765】

実施例 127

(4S)-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化435】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (450 mg、0.901 mmol)、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)オキサゾール (246 mg、1.262 mmol) および酢酸カリウム (221 mg、2.253 mmol) の 1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (2 mL) 中混合物を、アルゴンをパージすることによって 15 分間脱気した。次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (73.6 mg、0.090 mmol) を上記反応混合物に添加し、90℃で 16 時間加熱した。(TLC系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 3% メタノールを使用) によって精製して、所望の生成物を固体として得た。生成物をエタノール 15 mL に溶解し、30 分間 80℃に加熱し、パラジウム捕捉剤 (SilicaMetS DMT、0.5 g) を 80℃でゆっくり添加し、さらに 3 時間攪拌した。反応懸濁液を celite パッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、(4S)-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (162 mg、0.330 mmol、収率 36.6%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 488.10 [M+H]⁺、Rt = 2.21 分。

20

30

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.38 (s, 1H), 8.46 (d, J = 0.66 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 7.91–8.01 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.99–5.16 (m, 1H), 3.10–3.33 (m, 3H), 2.95–3.09 (m, 1H), 2.22–2.42 (m, 1H), 1.99–2.20 (m, 1H), 1.51–1.65 (m, 3H).

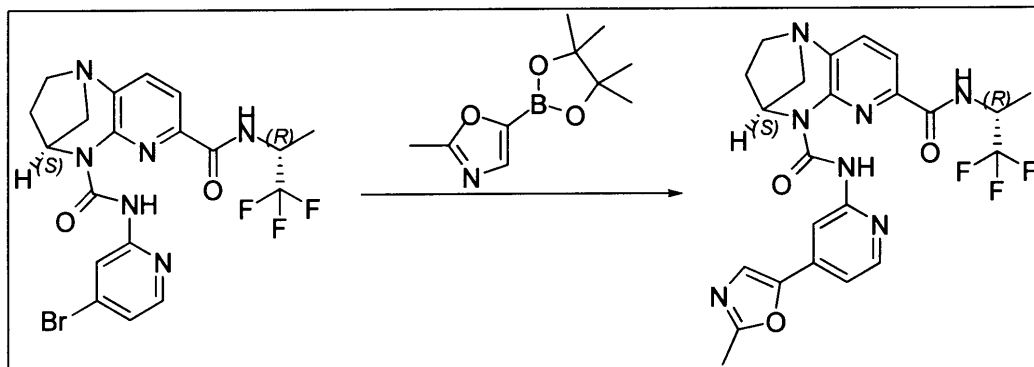
【0766】

実施例 128

50

(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化436】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (400mg、0.801mmol)、2-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)オキサゾール (184mg、0.881mmol) および酢酸カリウム (157mg、1.602mmol) の1,4-ジオキサン (5mL) および水 (2mL) 中混合物を、アルゴンをパージすることによって15分間脱気し、次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物 (32.7mg、0.040mmol) を上記反応混合物に添加し、90℃で16時間加熱した。(TLC系: DCM中5%メタノール。R_f値: 0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM中3%メタノールを使用) によって精製すると、(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (115mg、0.227mmol、収率28.3%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 502.14 [M+H]⁺、Rt = 2.25分。

20

30

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.34 (s, 1H), 8.34-8.48 (m, 1H), 8.26 (d, J=5.26Hz, 1H), 7.86-8.10 (m, 2H), 7.69 (d, J=7.89Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15-7.25 (m, 1H), 5.66 (dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.07 (dq, J=16.96, 7.35Hz, 1H), 3.09-3.33 (m, 3H), 2.94-3.09 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.25-2.48 (m, 1H), 2.03-2.22 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 3H)。

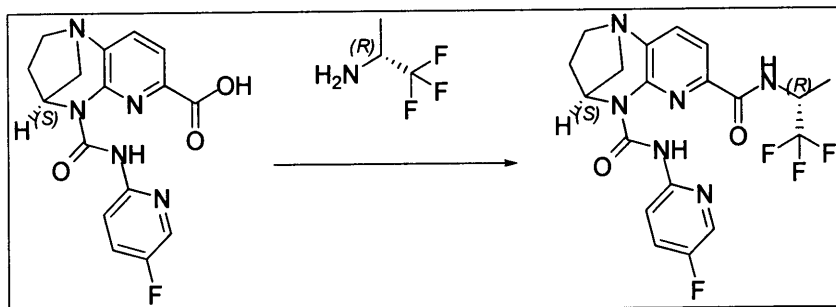
40

【0767】

実施例129

(4S)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 3 7】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-エタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(8.6g、25.05mmol)のDMF(150mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPEA(13.13mL、75mmol)、HATU(19.05g、50.1mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(3.40g、30.1mmol)を添加し、反応混合物を室温で3時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%メタノール、Rf:0.3;UV活性)。反応混合物を冷水(300mL)でクエンチし、得られた固体を濾過し、乾燥させ、ジエチルエーテル(2×100mL)を用いて研和すると、(4S)-N5-((5-フル

20

ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(7.8g、17.71mmol、収率70.7%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):439.10[M+H]⁺、Rt=2.38分。
¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.23(s, 1H), 8.19(dd, J=9.10, 4.06Hz, 1H), 8.10(d, J=2.85Hz, 1H), 7.95(d, J=7.89Hz, 1H), 7.84(br d, J=9.65Hz, 1H), 7.68(d, J=7.89Hz, 1H), 7.36-7.59(m, 1H), 5.64(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.95-5.16(m, 1H), 3.07-3.32(m, 3H), 2.95-3.07(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 1.96-2.19(m, 1H), 1.43-1.64(m, 3H).

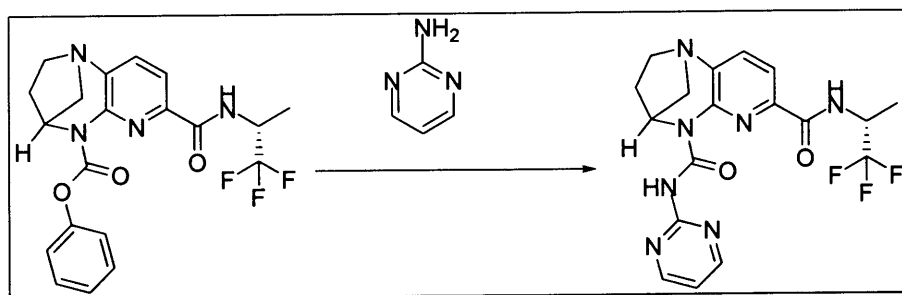
30

【0768】

実施例130

(4S)-N5-((ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 3 8】



40

ピリミジン-2-アミン(3.68g、38.7mmol)のTHF(300mL)中

50

攪拌溶液に、窒素下 -78°C でLiHMDS (44.0 mL、44.0 mmol) を滴加し、30分間攪拌した。次いで、(4S)-フェニル-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート(7.4 g、17.60 mmol) を添加し、得られた反応混合物を -78°C で1時間および室温で6時間攪拌した。(TLC溶離液：石油エーテル中80% EtOAc、Rf: 0.1; UV活性)。反応混合物をNH₄Cl水溶液(100 mL)でクエンチし、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、石油エーテル中60% EtOAcを使用)によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(4.2 g、9.94 mmol、収率56.5%)が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 422.18 [M+H]⁺、Rt = 1.75分。

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.61 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.82 Hz, 2H), 7.97 (m, J = 7.89 Hz, 1H), 7.89 (br d, J = 9.43 Hz, 1H), 7.70 (m, J = 7.89 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 4.93 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.94–5.14 (m, 1H), 3.08–3.29 (m, 3H), 2.94–3.07 (m, 1H), 2.34 (ddt, J = 14.33, 8.85, 5.51, 5.51 Hz, 1H), 2.00–2.17 (m, 1H), 1.48–1.65 (m, 3H)。

20

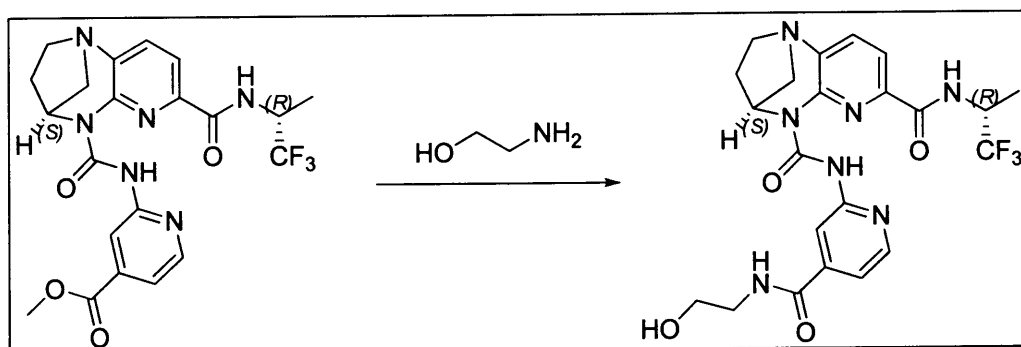
【0769】

実施例131

(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化439】

30



40

エタノールアミン(1 mL、0.418 mmol)を、密閉管中でメチル2-((4S)-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネート(200 mg、0.418 mmol)に添加し、70 $^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。(TLC系：ニート酢酸エチル、Rf: 0.2)。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水(10 mL)でクエンチし、得られた固体を濾過し、水(10 mL×2)およびn-ペンタン(10 mL×2)で洗浄すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1

50

， 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (151 mg、0.295 mmol、収率70.5%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 508.20 $[M+H]^+$ 、 R_t = 1.74 分。

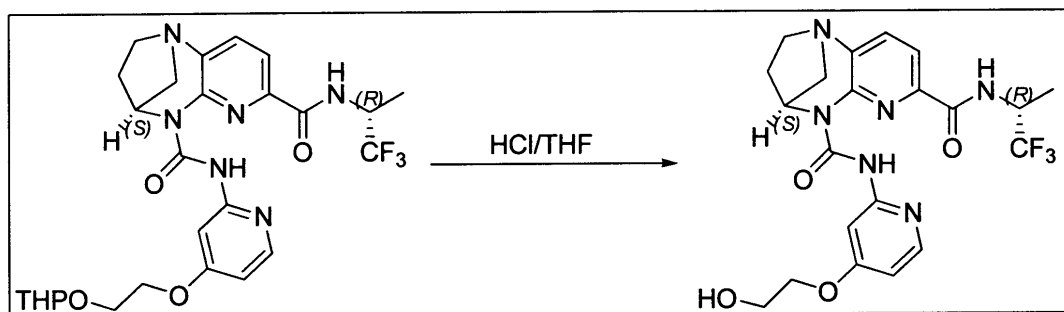
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.65 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.26, 1.53 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.58 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.06 (dq, J = 16.77, 7.34 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 5.04 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 5.48 Hz, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.33 (ddt, J = 14.39, 9.07, 5.37, 5.37 Hz, 1H), 2.07 (dt, J = 14.41, 6.93 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

【0770】

実施例 132

(4S)-N5-(4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化440】



(4S)-N5-(4-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (200 mg、0.354 mmol) のテトラヒドロフラン (THF) (20 mL) 中攪拌溶液に、0℃でHCl (1 mL、32.9 mmol) を添加し、次いで、28℃で1時間攪拌した。(TLC系: ニート酢酸エチル、 R_f : 0.2)。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃溶液で中和し、得られた固体を濾過し、水 (20 mL × 3) およびn-ペンタン (10 mL × 2) で洗浄すると、(4S)-N5-(4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (130 mg、0.271 mmol、収率76%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 481.14 $[M+H]^+$ 、 R_t = 1.58 分。

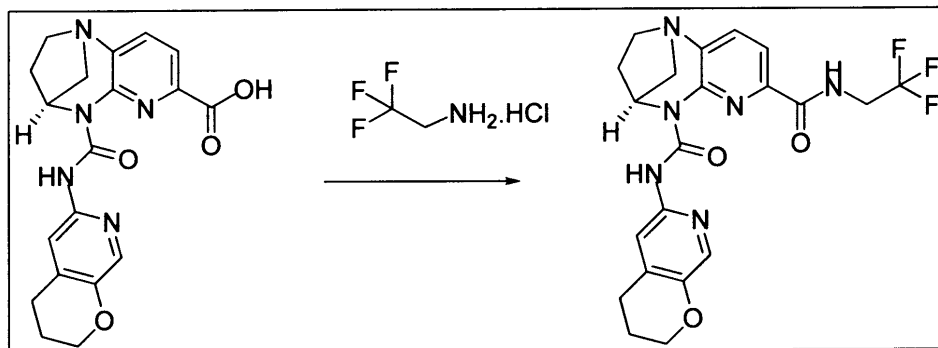
^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13.30 (s, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.96 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 5.92, 2.41 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 5.70, 3.07 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 16.77, 7.34 Hz, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H)

), 3.15–3.10 (m, 1H), 3.05–3.00 (m, 1H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.98 (t, J = 6.25 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 7.23 Hz, 3H).

【0771】

実施例 133

(4S)–N5–(3, 4–ジヒドロ–2H–ピラノ[2, 3–c]ピリジン–6–イル)–N7–(2, 2, 2–トリフルオロエチル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド[2, 3–b][1, 4]ジアゼピン–5, 7(2H)–ジカルボキサミドの合成【化441】



(4S)–5–((3, 4–ジヒドロ–2H–ピラノ[2, 3–c]ピリジン–6–イル)カルバモイル)–2, 3, 4, 5–テトラヒドロ–1, 4–メタノピリド[2, 3–b][1, 4]ジアゼピン–7–カルボン酸(200 mg、0.524 mmol)のDMF(5 mL)中溶液に、0℃でHATU(299 mg、0.787 mmol)、DIPEA(0.275 mL、1.573 mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、2, 2, 2–トリフルオロエタナミン塩酸塩(142 mg、1.049 mmol)を0℃で添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC系: DCM中5%メタノール。R_f: 0.5)。反応混合物を水(20 mL)でクエンチして淡黄色沈殿を得た。沈殿した固体を濾過し、乾燥させ、ジエチルエーテル(5 mL)を用いて研和すると、(4S)–N5–(3, 4–ジヒドロ–2H–ピラノ[2, 3–c]ピリジン–6–イル)–N7–(2, 2, 2–トリフルオロエチル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド[2, 3–b][1, 4]ジアゼピン–5, 7(2H)–ジカルボキサミド(156 mg、0.329 mmol、収率62.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 463.07 [M+H]⁺、R_t = 2.17分。

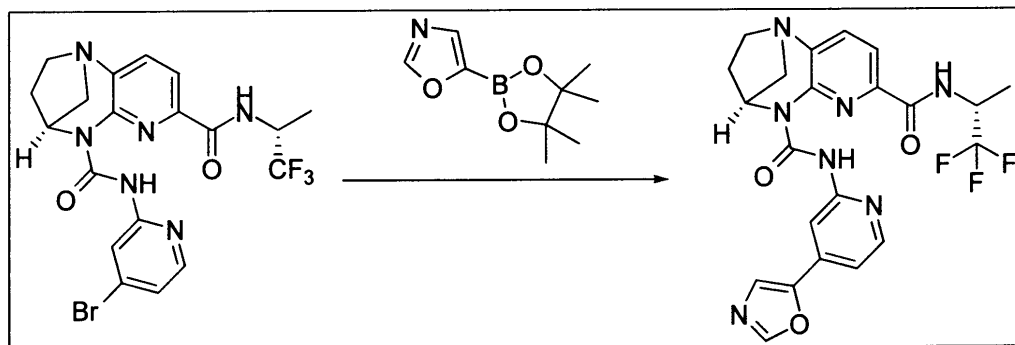
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.36(s, 1H), 8.53(br t, J = 6.25 Hz, 1H), 7.88(d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.78(d, J = 3.29 Hz, 2H), 7.65(d, J = 7.89 Hz, 1H), 5.58(dd, J = 5.81, 3.18 Hz, 1H), 4.08–4.32(m, 4H), 3.17–3.31(m, 2H), 3.09–3.16(m, 1H), 3.04–3.01(d, J = 3.07 Hz, 1H), 2.78–2.89(m, 2H), 2.25–2.39(m, 1H), 1.96–2.13(m, 3H)

【0772】

実施例 134

(4S)–N5–(4–(オキサゾール–5–イル)ピリジン–2–イル)–N7–((R)–1, 1, 1–トリフルオロプロパン–2–イル)–3, 4–ジヒドロ–1, 4–メタノピリド[2, 3–b][1, 4]ジアゼピン–5, 7(2H)–ジカルボキサミドの合成

【化 4 4 2】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(450mg、0.901mmol)、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)オキサゾール(267mg、1.352mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)、水(2.5mL)中混合物を20分間脱気した。次いで、酢酸カリウム(265mg、2.70mmol)、引き続いてPdCl₂(dppf)(100mg、0.137mmol)を添加し、得られた反応混合物を100℃で16時間攪拌した。(TLC系：DCM中5%メタノール。R_f：0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)でクエンチし、水層をEtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、CH₂Cl₂中2.5%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(81mg、0.166mmol、収率18.37%)が灰白色固体として得られた。

20

LCMS(m/z)：488.1[M+H]⁺、Rt=2.19分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.37(s, 1H), 8.42-8.49(m, 1H), 8.30(d, J=5.48Hz, 1H), 7.87-8.10(m, 3H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.28(d, J=5.12Hz, 1H), 5.66(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.07(dq, J=16.83, 7.47Hz, 1H), 3.09-3.33(m, 3H), 2.96-3.09(m, 1H), 2.26-2.41(m, 1H), 2.09(dt, J=14.25, 6.91Hz, 1H), 1.61(d, J=7.23Hz, 3H)。

30

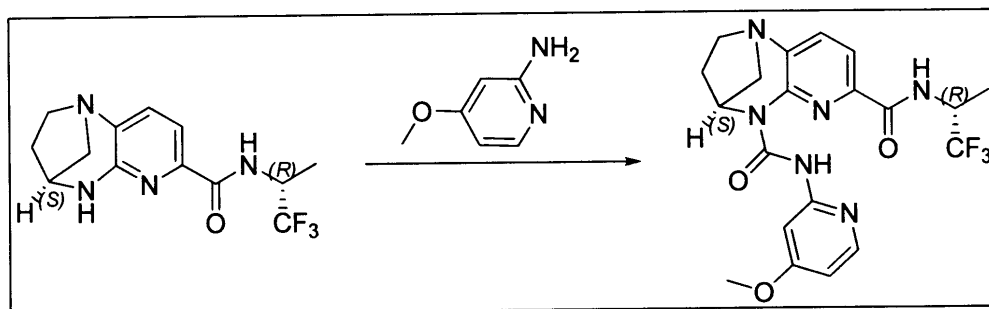
【0773】

実施例135

(4S)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 3】



10

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (300 mg、0.999 mmol) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (0.696 mL、5.00 mmol) およびトリホスゲン (296 mg、0.999 mmol) を室温で添加し、1時間攪拌した。次いで、4-メトキシピリジン-2-アミン (248 mg、1.998 mmol) を添加し、70℃で16時間攪拌した。(TLC 溶離液: EtOAc Rf; 0.4、UV 活性)。反応混合物を室温に冷却させ、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL)、食塩水溶液 (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、溶離液: 石油エーテル中 50% EtOAc) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (120 mg、0.265 mmol、収率 26.6%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 451.09 [M+H]⁺、R_t = 1.94 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.27 (s, 1H), 8.12–8.01 (m, 2H), 7.95 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.58 (dd, J = 5.81, 2.30 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.14–4.97 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.28–3.17 (m, 1H), 3.28–3.17 (m, 1H), 3.15–2.98 (m, 2H), 2.39–2.27 (m, 1H), 2.11–2.00 (m, 1H), 1.59 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

30

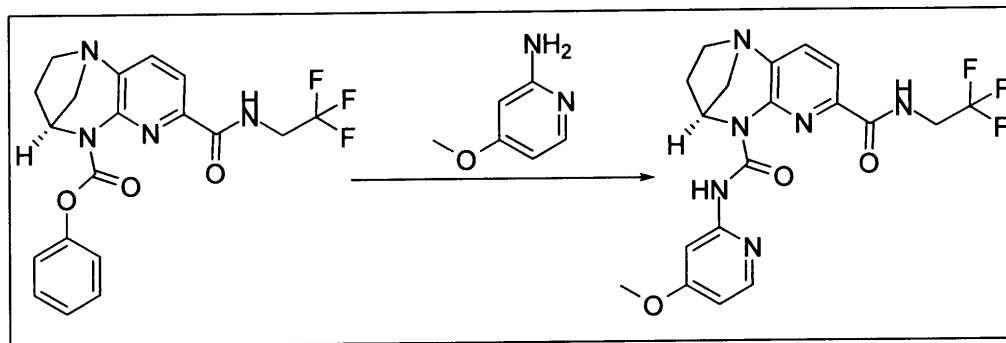
【0774】

実施例 136

(4S)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 4】



10

4-メトキシピリジン-2-アミン (183 mg、1.477 mmol) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 -78℃ で、LiHMDS (1.477 mL、2.95 mmol、THF 中 1 M 溶液) を滴加し、30 分間攪拌した。次いで、(4S)-フェニル 7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5 (2H)-カルボキシレート (600 mg、1.477 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を添加した。得られた反応混合物を -78℃ で 1 時間および室温で 6 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: R_f = 0.3; UV 活性)。反応混合物を NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、溶離液 DCM 中 2% MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-N7-((2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (160 mg、0.362 mmol、収率 24.51%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 437.15 [M+H]⁺; R_t = 1.76 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 13.66 (s, 1H), 8.67 (br t, J = 6.14 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.62-7.71 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 5.92, 2.41 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 6.03, 3.18 Hz, 1H), 4.08-4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.31 (m, 2H), 3.13 (br d, J = 12.06 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 12.17, 3.18 Hz, 1H), 2.21-2.43 (m, 1H), 1.96-2.18 (m, 1H)。

30

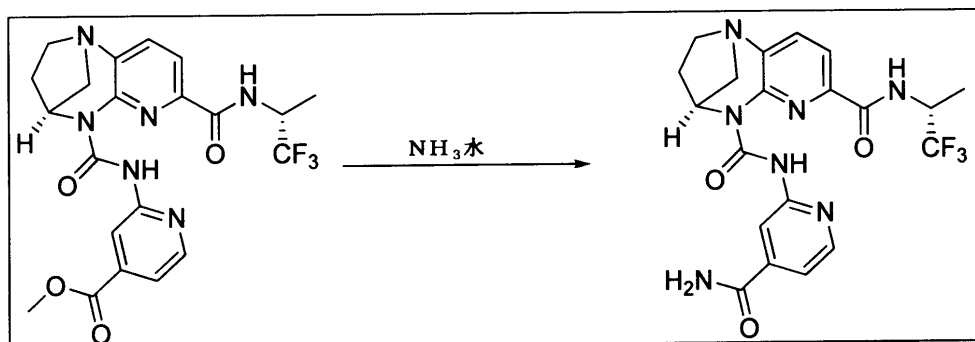
【0775】

実施例 137

(4S)-N5-(4-カルバモイルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 5】



10

アンモニア水（2 mL、0.627 mmol）を、密閉管中でメチル 2-（（4S）-7-（（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）カルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5-カルボキサミド）イソニコチネート（300 mg、0.627 mmol）に室温で添加し、次いで、70℃で16時間攪拌した（ニート反応）（TLC系：ニート酢酸エチル；Rf：0.1）。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（10 mL）でクエンチし、酢酸エチル（2×15 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（100～200 シリカゲル 溶離液：n-ヘキサン中90%酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（4S）-N5-（4-カルバモイルピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（103 mg、0.222 mmol、収率35.4%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：464.08 [M+H]⁺、Rt=1.80分。

20

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.44（s, 1H）, 8.47（d, J=0.88 Hz, 1H）, 8.39（d, J=5.04 Hz, 1H）, 7.98（d, J=7.89 Hz, 1H）, 7.89（d, J=9.43 Hz, 1H）, 7.70（d, J=7.89 Hz, 1H）, 7.51（dd, J=5.15, 1.64 Hz, 1H）, 6.28（s, 1H）, 5.64（dd, J=6.03, 3.18 Hz, 2H）, 5.12-5.01（m, 1H）, 3.29-3.22（m, 2H）, 3.16-3.11（m, 1H）, 3.07-3.01（m, 1H）, 2.40-2.30（m, 1H）, 2.07（dt, J=14.14, 6.96 Hz, 1H）, 1.60（d, J=7.02 Hz, 3H）。

30

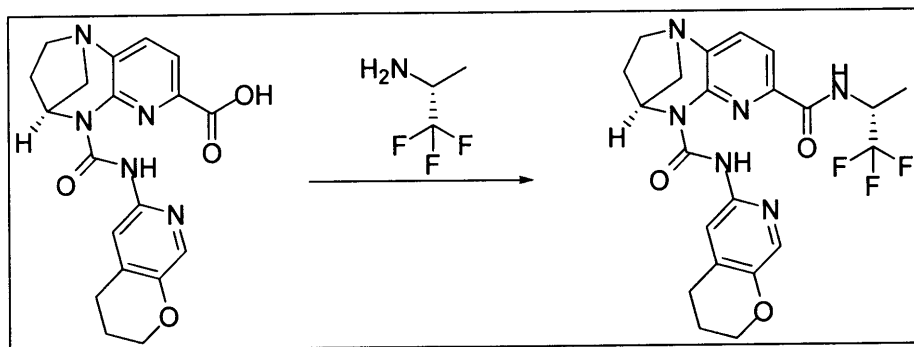
【0776】

実施例 138

（4S）-N5-（3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ [2, 3-c] ピリジン-6-イル）-N7-（（R）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 6】



10

(4S)-5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(200mg、0.524mmol)のDMF(5mL)中溶液に、0℃でHATU(239mg、0.629mmol)、DIPEA(0.275mL、1.573mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(89mg、0.787mmol)を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC系：DCM中5%メタノール。R_f:0.4)。反応混合物を水(20mL)でクエンチして淡黄色沈殿を得た。沈殿した固体を濾過し、乾燥させ、ジエチルエーテル(5mL)を用いて研和すると、(4S)-N5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(52mg、0.107mmol、収率20.42%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):477.3[M+H]⁺、R_t=2.36分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.01(s, 1H), 7.97(br d, J=9.21Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.65(d, J=7.89Hz, 1H), 5.63(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 5.04(dq, J=16.94, 7.44Hz, 1H), 4.16-4.26(m, 2H), 3.16-3.30(m, 2H), 3.08-3.15(m, 1H), 2.98-3.05(m, 1H), 2.84(t, J=6.58Hz, 2H), 2.25-2.39(m, 1H), 1.98-2.13(m, 3H), 1.57(d, J=7.02Hz, 3H)

30

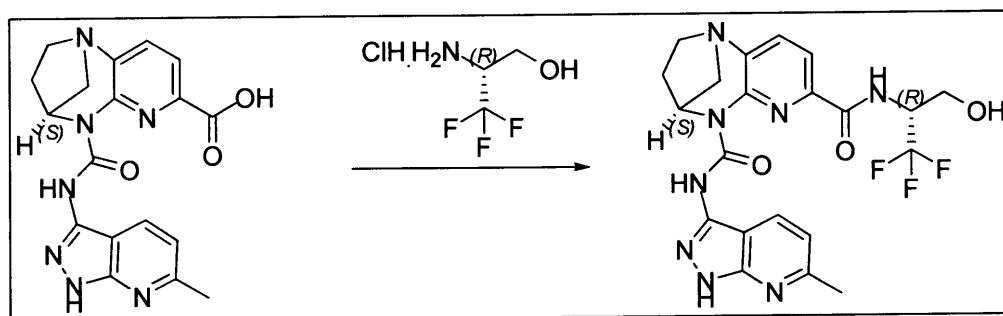
【0777】

実施例139

(4S)-N5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 7】



10

(4S)-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(650mg、1.713mmol)のDMF(20mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(1954mg、5.14mmol)、DIPEA(0.898mL、5.14mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、(R)-2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-オール(332mg、2.57mmol)を添加し、反応混合物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。 R_f :0.4)。反応混合物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(20×35mL)に抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、 CH_2Cl_2 中2.5%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(122mg、0.248mmol、収率14.50%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):491 [$M+H$] $^+$ 、 R_t =1.72分。

20

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 13.00(s, 1H), 12.62(s, 1H), 8.54(br d, J =8.99Hz, 1H), 8.41(d, J =8.55Hz, 1H), 7.74(d, J =7.89Hz, 1H), 7.66(d, J =7.89Hz, 1H), 7.03(d, J =8.55Hz, 1H), 5.49(dd, J =5.92, 3.07Hz, 1H), 5.22(t, J =6.25Hz, 1H), 4.69-4.85(m, 1H), 3.83(t, J =6.25Hz, 2H), 3.06-3.27(m, 3H), 2.84-3.05(m, 1H), 2.57(s, 3H), 2.20-2.47(m, 1H), 1.97(dt, J =13.76, 7.04Hz, 1H)。

30

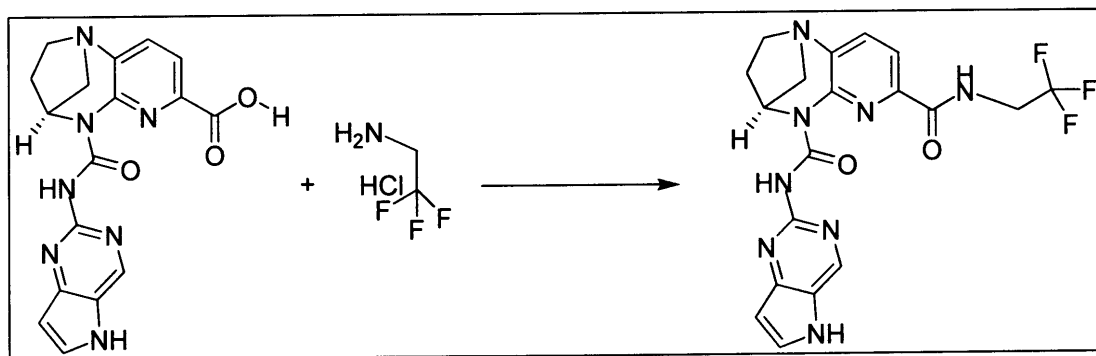
【0778】

実施例140

(4S)-N5-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-N7-(2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 8】



10

(4S)-5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.095mmol)のDMF(10mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃で2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(223mg、1.642mmol)、HATU(624mg、1.642mmol)、DIPEA(0.956mL、5.47mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:100%EtOAc、Rf:0.2、UV活性)。反応混合物を水(20mL)で希釈し、DCM(30mL)に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー(GraceクロマトグラフィC-18カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリルを使用;A中20%Bで溶出)によって精製した。その後、分画を濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃で塩基性化し、次いで、DCM(2×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、純粋な(4S)-N5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(160mg、0.357mmol、収率32.6%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):447.16[M+H]⁺、R_t=1.46分。

20

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.52-13.23(m, 1H), 11.72(br s, 1H), 9.05-8.73(m, 2H), 7.88(t, J=2.74Hz, 1H), 7.79-7.67(m, 2H), 6.49(br s, 1H), 5.42(dd, J=5.92, 2.85Hz, 1H), 4.48-4.25(m, 2H), 3.25-3.04(m, 3H), 3.02-2.94(m, 1H), 2.29-2.17(m, 1H), 2.00-1.87(m, 1H)

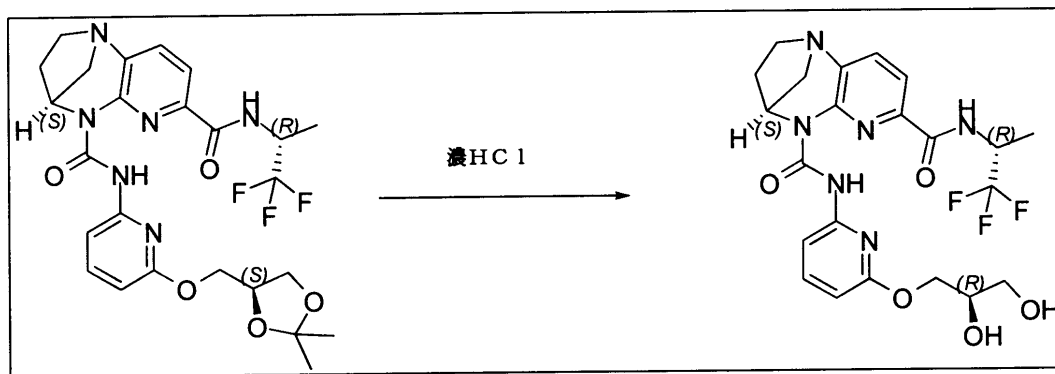
【0779】

実施例141

(4S)-N5-(6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 4 9】



10

(4S)-N5-(6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-カルボキサミド(0.23g、0.418mmol)のメタノール(8mL)中懸濁液に、0℃でHCl(1.2mL、39.5mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。Rf値:0.4)。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル、CH₂Cl₂中8%MeOHで溶出)によって精製し、化合物を分取HPLC(カラム:XBridge C18(75×4.6mm、3.5μ)、移動相:A:5mM重炭酸アンモニウム B:CAN 勾配:時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、9/98、12/98、12.1/5、15/5 カラム温度:周囲、流量:0.8mL/分)によってさらに精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(93mg、0.181mmol、収率43.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):511.2[M+H]⁺、Rt=1.70分。

20

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 12.56(s, 1H), 8.70(d, J=8.99Hz, 1H), 7.75-7.66(m, 2H), 7.59(d, J=7.89Hz, 2H), 6.54-6.37(m, 1H), 5.46(dd, J=6.03, 2.96Hz, 1H), 4.91-4.73(m, 2H), 4.54(t, J=5.70Hz, 1H), 4.25-4.04(m, 2H), 3.76(dq, J=10.55, 5.40Hz, 1H), 3.43(tq, J=10.82, 5.57Hz, 2H), 3.22-2.99(m, 3H), 3.05-2.83(m, 1H), 2.33-2.09(m, 1H), 1.90(dt, J=14.25, 7.13Hz, 1H), 1.41(d, J=7.02Hz, 3H)。

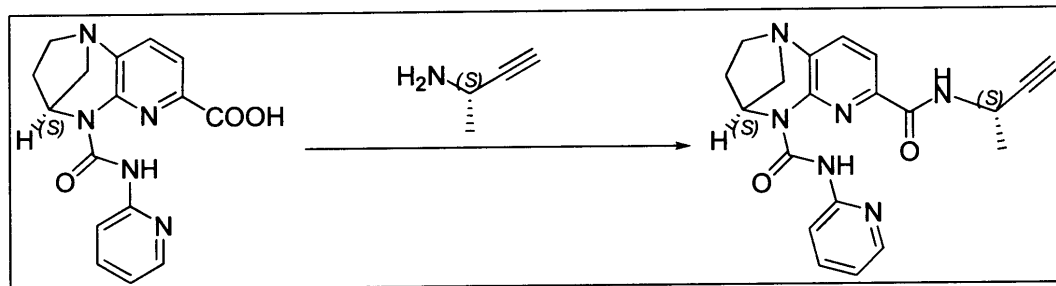
40

【0780】

実施例142

(4S)-N7-((S)-ブタ-3-イン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 5 0】



10

(4S)-5-((ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)、DIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のDMF(5 mL)中攪拌溶液に、(S)-ブター-3-イン-2-アミン(106 mg、1.537 mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM R_f: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(12 g (Reveleris) 順相、溶離液: DCM中3%メタノール)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-((S)-ブター-3-イン-2-イル)-N5-((ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(102 mg、0.270 mmol、収率17.59%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 377.26 [M+H]⁺。R_t=1.93分。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.31 (s, 1H), 8.23-8.48 (m, 2H), 8.05 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.86 (td, J=7.89, 1.97 Hz, 1H), 7.66-7.79 (m, 2H), 7.14 (ddd, J=7.23, 4.93, 0.99 Hz, 1H), 5.45 (dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.93-5.07 (m, 1H), 3.04-3.25 (m, 4H), 2.88-3.02 (m, 1H), 2.23 (dddd, J=13.78, 9.89, 5.92, 3.73 Hz, 1H), 1.94 (dt, J=13.65, 6.88 Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.80 Hz, 3H)

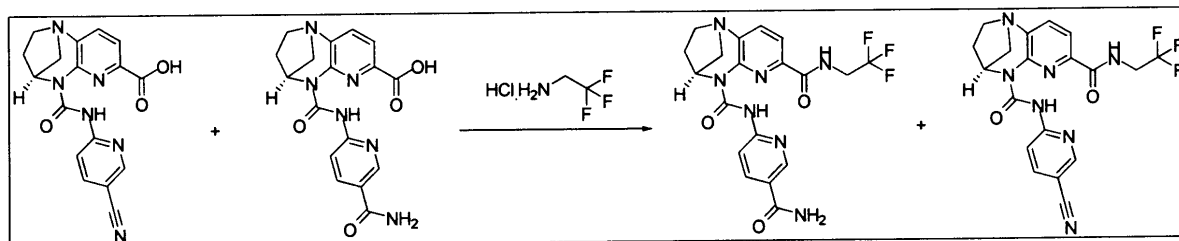
30

【0781】

実施例 143

(4S)-N5-((5-カルバモイルピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 5 1】



40

(4S)-5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(2.5 g、7.14 mmol)および(4S)-5-((5-カルバモイルピリ

50

ジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸のN, N-ジメチルホルムアミド(DMF)(40 mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でHATU(4.07 g、10.70 mmol)およびTEA(2.98 mL、21.41 mmol)を添加し、0℃で15分間攪拌した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(1.451 g、10.70 mmol)を反応混合物に添加し、室温で4時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で希釈し、10分間攪拌し、沈殿した固体を濾過し、十分乾燥させて化合物の粗混合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲルを使用およびDCM中3%MeOHで上のスポットを溶出)によって精製すると、純度90%の混合物が得られ、これを再びフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:230~400メッシュ、溶離液:DCM中5%MeOH)によって精製すると、淡褐色の固体が得られ、これをエタノールおよびn-ペンタンで洗浄すると、所望の生成物(4S)-N5-(5-カルバモイルピリジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(420 mg、0.918 mmol、収率12.87%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):450.15[M+H]⁺。R_t=1.66分。

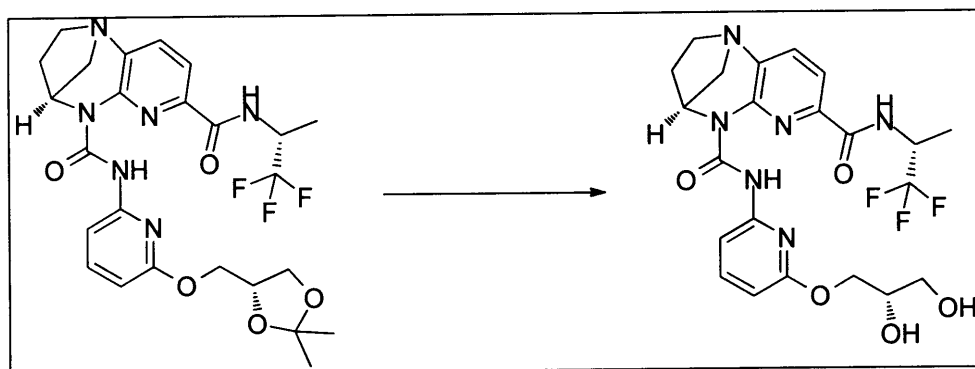
¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆): δ ppm 13.54(s, 1H)、8.84(d, J=1.97 Hz, 1H)、8.66(t, J=6.47 Hz, 1H)、8.29(dd, J=8.77, 2.19 Hz, 1H)、8.16~7.92(m, 2H)、7.86~7.67(m, 2H)、7.45(br s, 1H)、5.44(dd, J=5.70, 2.85 Hz, 1H)、4.42~4.21(m, 2H)、3.27~3.06(m, 3H)、3.04~2.83(m, 1H)、2.34~2.17(m, 1H)、2.10~1.85(m, 1H)。

【0782】

実施例144

(4S)-N5-(6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化452】



(4S)-N5-(6-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(0.48 g、0.872 mmol)のメタノール(10 mL)中攪拌溶液に、0℃で塩酸(1.2 mL、0.872 mmol)を添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH、R_f:0.4)。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(25 mL)でクエンチし、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×20 mL)で

洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（100～200シリカゲル：溶離液：5%MeOH/CH₂Cl₂）によって精製すると、所望の生成物（4S）-N5-（6-（（S）-2,3-ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（230mg、0.438mmol、収率50.2）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：511.27 [M+H]⁺、R_t=1.80分。

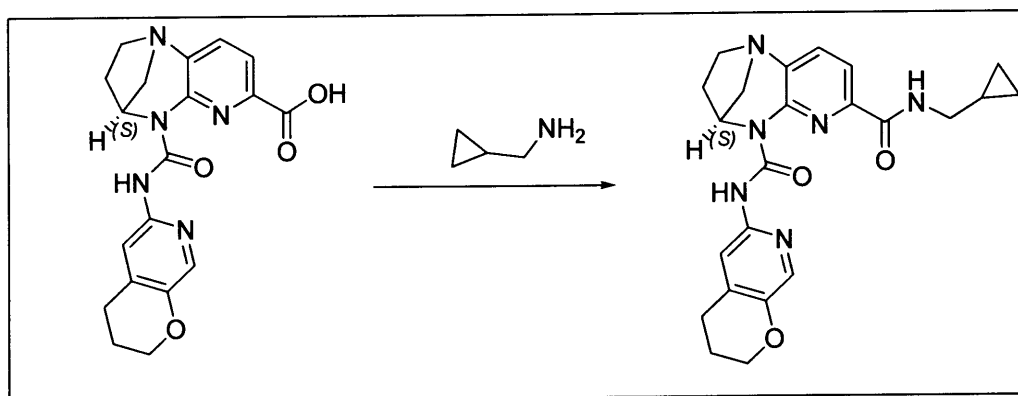
¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ ppm 12.58（s, 1H）, 8.72（d, J=8.77Hz, 1H）, 7.78-7.68（m, 1H）, 7.62-7.53（m, 2H）, 6.50（d, J=7.89Hz, 1H）, 5.46（dd, J=6.03, 2.96Hz, 1H）, 4.91-4.73（m, 2H）, 4.55（t, J=5.70Hz, 1H）, 4.25（dd, J=10.96, 4.60Hz, 1H）, 4.11（dd, J=10.85, 6.25Hz, 1H）, 3.87-3.67（m, 1H）, 3.48-3.34（m, 2H）, 3.22-3.01（m, 3H）, 2.99-2.87（m, 2H）, 2.30-2.14（m, 1H）, 2.01-1.80（m, 1H）, 1.40（d, J=7.02Hz, 3H）。

【0783】

実施例145

（4S）-N7-（シクロプロピルメチル）-N5-（3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化453】



（4S）-5-（（3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル）カルバモイル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸（190mg、0.498mmol）のDMF（5mL）中攪拌溶液に、0℃でHATU（284mg、0.747mmol）、DIPEA（0.261mL、1.495mmol）および引き続いてシクロプロピルメタナミン（70.9mg、0.996mmol）を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。（TLC溶離液：DCM中5%MeOH：R_f=0.4；UV活性）。反応混合物に氷冷水（20mL）を添加し、得られた固体を濾過し、乾燥させて灰白色固体を得た。得られた化合物をジエチルエーテル（5mL）中で研和し、濾過し、真空中で乾燥させると、（4S）-N7-（シクロプロピルメチル）-N5-（3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（83mg、0.186mmol、収率37.4%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：435.27 [M+H]⁺、R_t=2.31分。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.28（s, 1H）, 8

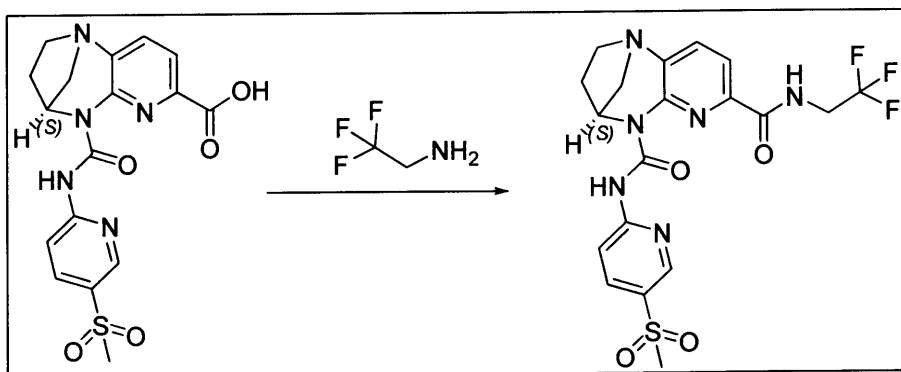
. 19 (br s, 1H), 7.82–7.93 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=5.81, 3.18$ Hz, 1H), 4.09–4.25 (m, 2H), 3.37–3.50 (m, 2H), 3.16–3.32 (m, 2H), 3.09–3.15 (m, 1H), 2.97–3.05 (m, 1H), 2.84 (t, $J=6.47$ Hz, 2H), 2.31 (qd, $J=9.76, 4.71$ Hz, 1H), 1.98–2.12 (m, 3H), 1.15–1.29 (m, 1H), 0.45–0.55 (m, 2H), 0.29–0.38 (m, 2H).

【0784】

実施例146

(4S)-N5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化454】



4(S)-5-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(750mg、1.859mmol)のDMF(5mL)中攪拌溶液に、0℃でDIPEA(0.325mL、1.859mmol)、HATU(1414mg、3.72mmol)を添加し、20分間攪拌した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロエタンアミン(184mg、1.859mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中5% MeOH: $R_f=0.5$; UV活性)。反応混合物に氷冷水(10mL)を添加し、酢酸エチル(15mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を分取HPLC(カラム: XBridge[250x30mm、1u]; 移動相A: 10mM重炭酸アンモニウム(水溶液); 移動相B: アセトニトリル: メタノール(1:1); 方法: T/%B=0/50、14/50、14.5/100、19/100、19.5/50; 流速25mL/分; 溶解度: ACN+THF+H₂O)によって精製すると、(4S)-N5-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(190mg、0.391mmol、収率21.05%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 485.11[M+H]⁺、 $R_t=1.93$ 分。

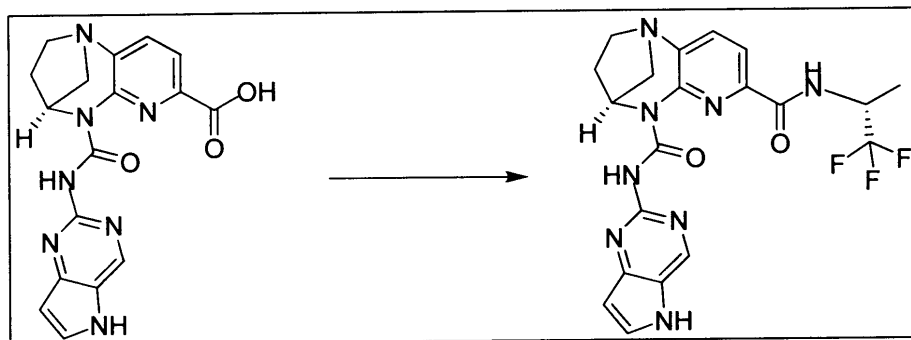
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): δ ppm 13.6(s、1H)、8.81(d、 $J=1.75$ Hz、1H)、8.57~8.68(m、1H)、8.29~8.36(m、1H)、8.21(br d、 $J=8.55$ Hz、1H)、7.75(q、 $J=7.82$ Hz、2H)、5.45(dd、 $J=5.81, 2.96$ Hz、1H)、4.30(br d、 $J=9.65$ Hz、2H)、3.29(br s、3H)、3.07~3.24(m、3H)、2.95~3.04(m、1H)、2.16~2.32(m、1H)、1.90~2.02(m、1H)

【0785】

実施例147

(4S)-N5-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化455】



10

(4S)-5-((5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500mg、1.369mmol)のDMF(5mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃で(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(232mg、2.053mmol)、HATU(781mg、2.053mmol)、DIPEA(1.195mL、6.84mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:100%EtOAc、Rf:0.2、UV活性)。反応混合物を水(20mL)で希釈し、EtOAc(50mL)に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー(GraceクロマトグラフィC-18カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリルを使用;A中22%Bで溶出)によって精製した。その後、分画を濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃で塩基性化し、次いで、DCM(2×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、純粋な(4S)-N5-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(278mg、0.600mmol、収率43.8%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):461.13[M+H]⁺、R_t=1.53分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.37(s, 1H), 10.31(br s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.05(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.95(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.68(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.64(t, J=2.85 Hz, 1H), 6.57(br s, 1H), 5.76(dd, J=5.70, 2.85 Hz, 1H), 5.15-5.02(m, 1H), 3.30-3.18(m, 2H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.06-2.99(m, 1H), 2.39-2.26(m, 1H), 2.08(dt, J=14.36, 7.29 Hz, 1H), 1.67-1.56(m, 3H)

40

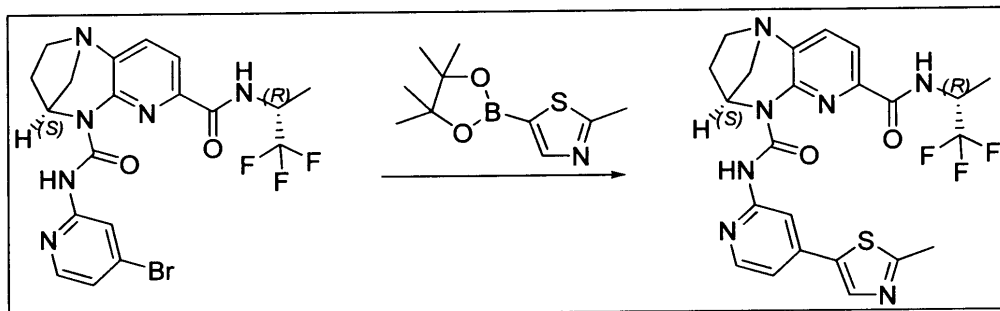
【0786】

実施例148

(4S)-N5-(4-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

50

【化 4 5 6】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(350mg、0.701mmol)および2-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)チアゾール(237mg、1.052mmol)の1,4-ジオキサン(12mL)および水(2mL)中攪拌溶液に、第二リン酸カリウム(366mg、2.103mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(33.4mg、0.070mmol)を添加し、アルゴンで15分間脱気した。次いで、Pd₂(dba)₃(15mg、0.016mmol)を添加し、得られた混合物をマイクロ波中100℃で1時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH、R_f=0.4;UV活性)。反応物を室温に冷却し、水(120mL)を添加し、水層を酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を分取HPLC(カラム:XBridge C18(75×4.6mm、3.5μ);移動相:A:5mM重炭酸アンモニウム B:CAN;勾配:時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、9/98、12/98、12.1/5、15/5;カラム温度:周囲;流量:0.8mL/分;希釈液:CAN)によって精製した。純粋な分画を回収し、濃縮し、沈殿を濾過し、乾燥させると、(4S)-N5-(4-(2-メチルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフル

20

30

ロオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(60mg、0.116mmol、収率16.48%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):518.12[M+H]⁺、R_t=2.41分。
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.10(s, 1H), 8.18-8.30(m, 4H), 7.71-7.80(m, 2H), 7.41-7.48(m, 1H), 5.49(dd, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 4.91-5.04(m, 1H), 3.29(s, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.73(s, 3H), 2.17-2.31(m, 1H), 1.91-2.05(m, 1H), 1.53(d, J=7.02Hz, 3H).

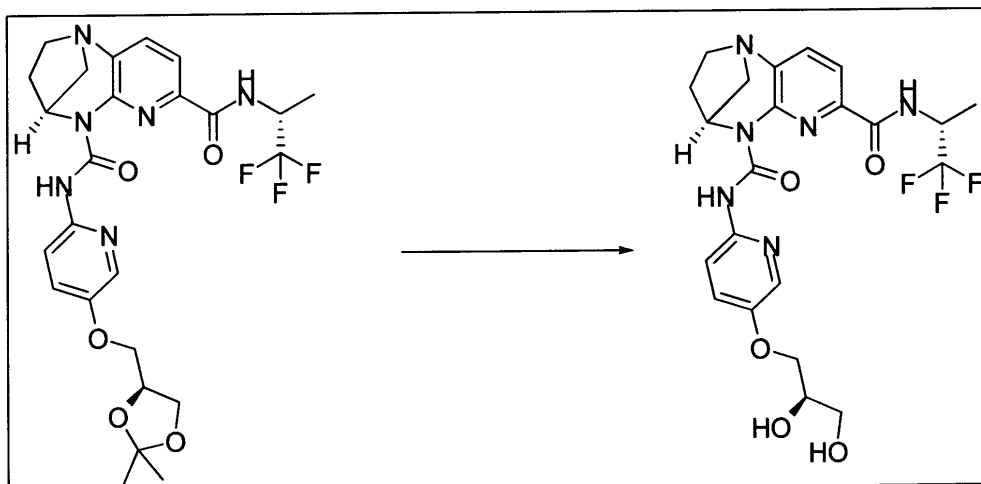
40

【0787】

実施例149

(4S)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 5 7】



10

(4S)-N5-(5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-カルボキサミド(330mg、0.599mmol)のTHF(10mL)中溶液に、HCL水溶液(1mL、32.9mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。(TLC系:100%酢酸エチル、Rf値:0.1)。反応混合物を濃縮し、残渣をNaHCO₃水溶液で中和し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をジエチルエーテル(2×20mL)を用いて研和し、真空下で乾燥させると、(4S)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(195mg、0.379mmol、収率63.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):511.21、Rt=1.68分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.08(s, 1H), 8.10(d, J=9.21Hz, 1H), 7.99-7.86(m, 3H), 7.67(d, J=7.89Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.99, 3.07Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 5.11-4.98(m, 1H), 4.17-4.03(m, 3H), 3.91-3.73(m, 2H), 3.30-3.16(m, 2H), 3.15-3.08(m, 1H), 3.05-2.97(m, 1H), 2.63(br s, 1H), 2.38-2.26(m, 1H), 2.06(dt, J=14.14, 6.96Hz, 2H), 1.62-1.54(m, 3H)。

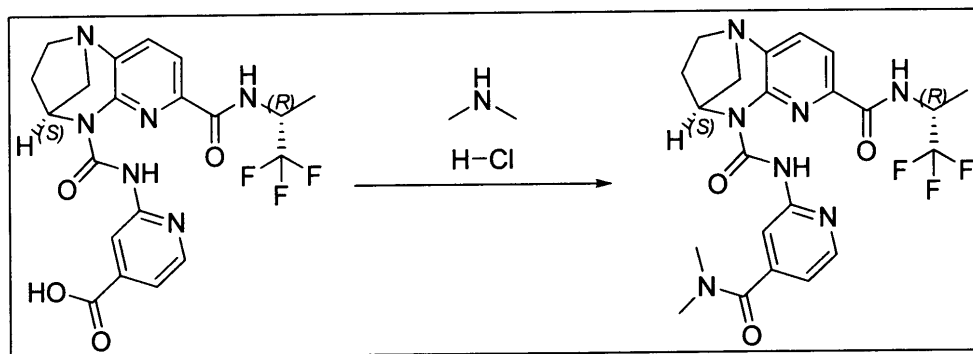
【0788】

実施例150

40

(4S)-N5-(4-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 5 8】



10

2-((4S)-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチン酸(200mg、0.431mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)中懸濁液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.376mL、2.153mmol)、引き続き2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(328mg、0.861mmol)およびジメチルアミン塩酸塩(88mg、1.077mmol)を室温で添加し、次いで、同じ温度で16時間攪拌した(TLC系：ニート酢酸エチル：Rf：0.1；UV活性)。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水(30mL)とEtOAc(30mL×2)に分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ、溶離液：n-ヘキサン中80%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(138mg、0.280mmol、収率65.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z)：492.27[M+H]⁺、Rt=1.97分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.36(s, 1H), 8.31(d, J=5.04Hz, 1H), 8.19-8.17(m, 1H), 7.97(d, J=7.89Hz, 1H), 7.93(d, J=9.65Hz, 1H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.05(dd, J=5.04, 1.53Hz, 1H), 5.63(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.06(dq, J=16.77, 7.34Hz, 1H), 3.29-3.20(m, 2H), 3.15-3.10(m, 4H), 3.06-2.98(m, 4H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.11-2.01(m, 1H), 1.59(d, J=7.02Hz, 3H)。

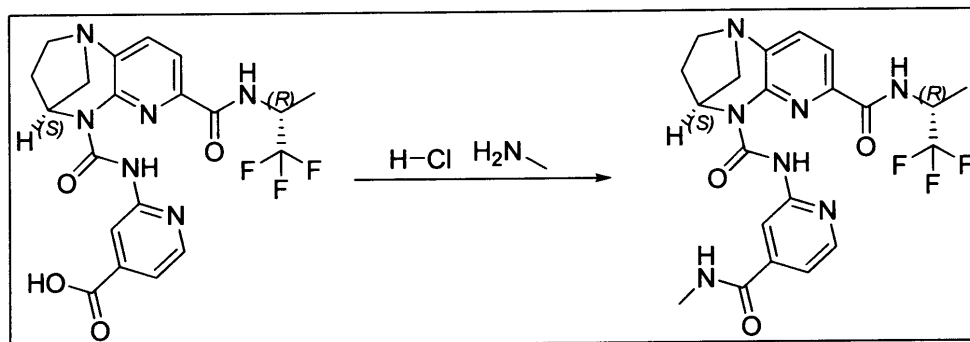
【0789】

40

実施例151

(4S)-N5-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 5 9】



10

2-((4S)-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチン酸(200mg、0.431mmol)のテトラヒドロフラン(15mL)中懸濁液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.376mL、2.153mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート(V)(328mg、0.861mmol)およびメタンアミン塩酸塩(72.7mg、1.077mmol)を室温で添加し、16時間攪拌した。(TLC系：ニート酢酸エチル：Rf：0.1；UV活性)。有機溶媒を減圧下で除去し、水(30mL)とEtOAc(30mL×2)に分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100~200メッシュ、溶離液：n-ヘキサン中80%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(55mg、0.114mmol、収率26.5%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z)：478.23[M+H]⁺、Rt=1.90分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.42(s, 1H), 8.41-8.35(m, 2H), 7.98(d, J=7.89Hz, 1H), 7.90(d, J=9.43Hz, 1H), 7.70(d, J=8.11Hz, 1H), 7.50(dd, J=5.04, 1.53Hz, 1H), 6.37(br s, 1H), 5.63(dd, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 5.06(dt, J=9.37, 7.37Hz, 1H), 3.28-3.22(m, 2H), 3.17-3.11(m, 1H), 3.07-3.02(m, 4H), 2.39-2.30(m, 1H), 2.07(dt, J=14.20, 6.82Hz, 1H), 1.60(s, 3H)。

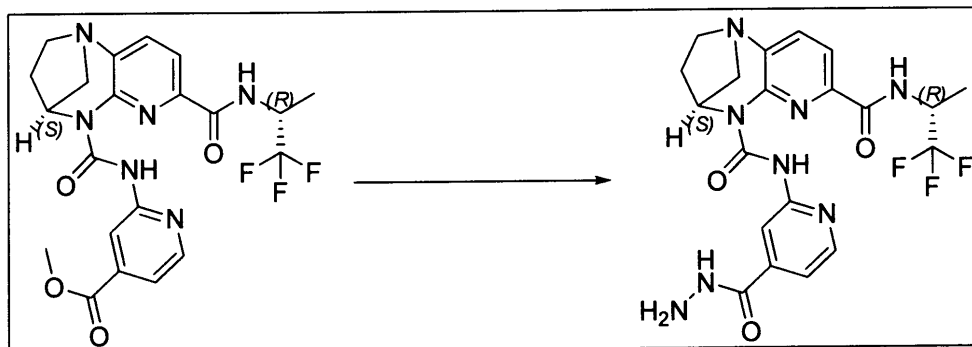
【0790】

実施例152

40

(4S)-N5-(4-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 6 0】



10

メチル 2-((4S)-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネート(200mg、0.418mmol)を、密閉管中室温でヒドラジン水和物(3ml、96mmol)に添加し、50℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:ニート酢酸エチル;Rf:0.1;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水(10mL)でクエンチし、次いで、氷冷水(20mL)と酢酸エチル(15mL×2)に分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生物質をフラッシュ

20

カラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:ヘキサン中90%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(ヒドラジンカルボニル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(184mg、0.381mmol、収率91%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):479.17[M+H]⁺、Rt=1.71分。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.43(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.38(d, J=5.26Hz, 1H), 7.97(d, J=7.89Hz, 1H), 7.88(d, J=9.65Hz, 1H), 7.70(d, J=8.11Hz, 2H), 7.45(dd, J=5.26, 1.53Hz, 1H), 5.63(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.06(dt, J=9.48, 7.32Hz, 1H), 4.16(s, 2H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.07-3.01(m, 1H), 2.34(ddt, J=14.31, 8.88, 5.51, 5.51Hz, 1H), 2.11-2.02(m, 1H), 1.59(d, J=7.02Hz, 3H)。

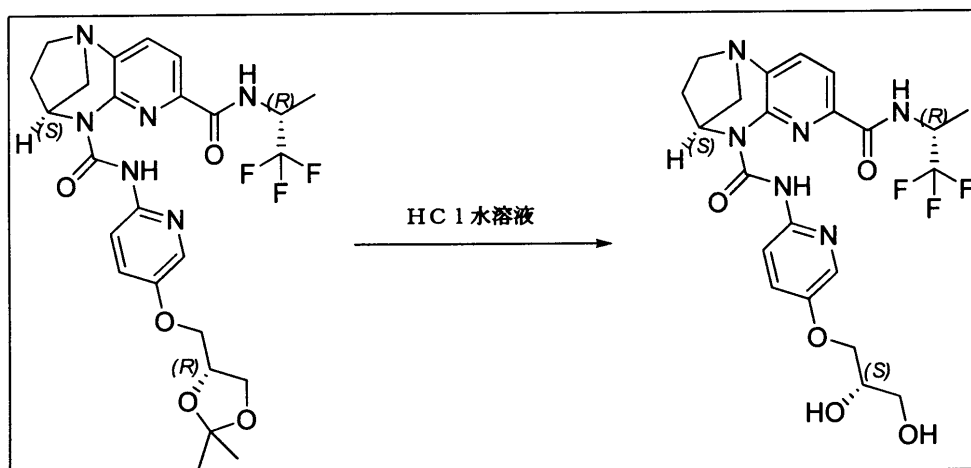
【0791】

実施例153

(4S)-N5-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 6 1】



10

(4S)-N5-(5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.727mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中溶液に、0℃で塩酸(1mL、32.9mmol)を添加し、次いで、室温で2時間攪拌した。(TLC系：ニート酢酸エチル；R_f：0.1；UV活性)。溶媒を減圧下で除去し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、n-ペンタン(10mL×3)で洗浄すると、所望の生成物(4S)-N5-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(256mg、0.500mmol、収率68.9%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z)：511.17[M+H]⁺、R_t=1.70分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.09(s, 1H), 8.11(d, J=8.99Hz, 1H), 7.97-7.88(m, 3H), 7.32(dd, J=9.10, 2.96Hz, 1H), 7.32(dd, J=9.10, 2.96Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.05(dq, J=16.85, 7.39Hz, 1H), 4.18-4.07(m, 3H), 3.91-3.75(m, 2H), 3.29-3.16(m, 2H), 3.14-2.99(m, 2H), 2.59(d, J=4.38Hz, 1H), 2.37-2.28(m, 1H), 2.11-1.96(m, 2H), 1.59(d, J=7.23Hz, 3H)。

30

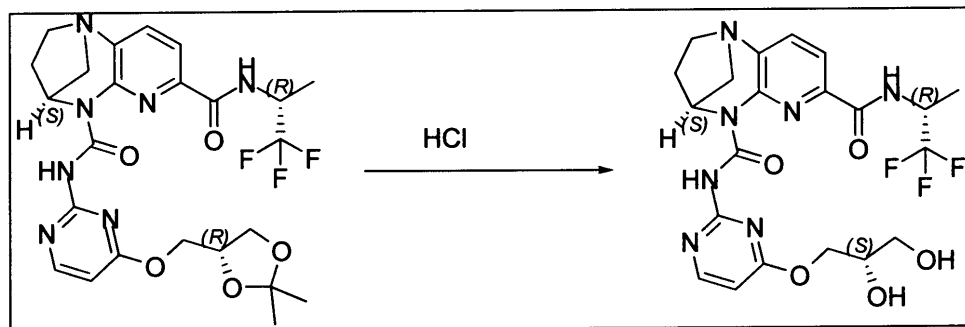
【0792】

実施例154

(4S)-N5-(4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 6 2】



10

(4S)-N5-(4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(0.320g、0.580mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、0℃で塩酸(1mL、0.580mmol)を添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH、Rf:0.4)。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(25mL)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル:溶離液:5%MeOH/CH₂Cl₂)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(102mg、0.191mmol、収率32.9%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):512.22[M+H]⁺、R_t=1.59分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.11(s, 1H), 8.44-8.17(m, 2H), 7.78-7.60(m, 2H), 6.61(d, J=5.70Hz, 1H), 5.44(dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 5.08-4.82(m, 2H), 4.66(t, J=5.81Hz, 1H), 4.45-4.26(m, 2H), 3.82(dd, J=10.08, 5.04Hz, 1H), 3.56-3.32(m, 2H), 3.04(s, 1H), 3.23-2.85(m, 2H), 2.96-2.83(m, 1H), 2.30-2.13(m, 1H), 1.94(dtt, J=13.76, 7.04Hz, 1H), 1.45(d, J=7.02Hz, 2H), 1.24(s, 1H)。

30

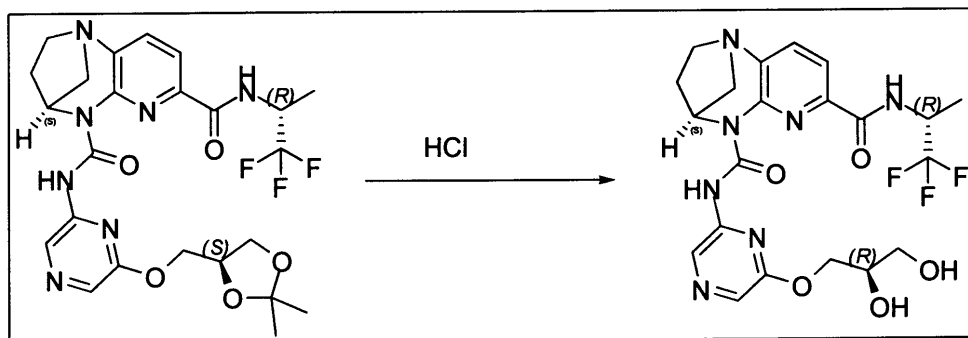
【0793】

実施例155

(4S)-N5-(6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 6 3】



10

(4S)-N5-(6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(0.4 g、0.725 mmol)のメタノール(15 mL)中攪拌溶液に、0℃で塩酸(1.2 mL、0.725 mmol)を添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。(TLC系:DCM中10% MeOH、Rf:0.4)。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(30 mL)でクエンチし、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×20 mL)で洗

20 浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:5% MeOH/CH₂Cl₂)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(168 mg、0.324 mmol、収率44.7%)が淡黄色固体として得られた。LCMS(m/z):512.22 [M+H]⁺、R_t=1.56分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.80(s, 1H), 8.94-8.73(m, 2H), 7.99(s, 1H), 7.79-7.47(m, 2H), 5.56-5.38(m, 1H), 4.98-4.71(m, 1H), 4.71-4.65(m, 1H), 4.59(t, J=5.70 Hz, 1H), 4.38-4.16(m, 2H), 3.88-3.68(m, 1H), 3.50-3.36(m, 2H), 3.22-3.02(m, 3H), 2.97(dd, J=12.17, 3.18 Hz, 1H), 2.34-2.11(m, 1H), 2.02-1.75(m, 1H), 1.54-1.08(m, 3H)。

30

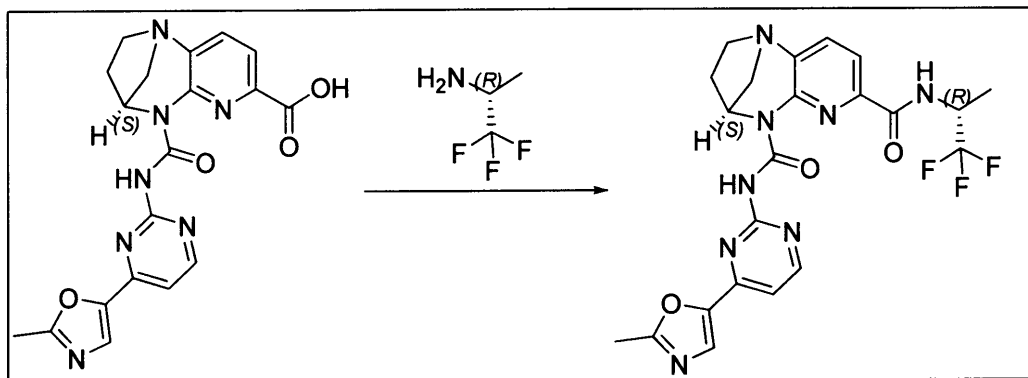
【0794】

実施例156

(4S)-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 6 4】



10

4 (S) - 5 - ((4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル) カルバモイル) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (240 mg 、 0.589 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、0℃で HATU (448 mg 、 1.178 mmol) および DIPEA (0.309 mL 、 1.767 mmol) を添加し、10分間攪拌した。次いで、(R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミン (100 mg 、 0.884 mmol) を 0℃で反応混合物に添加し、得られた溶液を室温で4時間攪拌した。(TLC 溶離液 : DCM 中 5% MeOH、 $R_f = 0.3$; UV 活性)。反応混合物に氷冷水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラムおよび DCM 中 5% MeOH で溶出) によって精製すると、(4S) - N5 - (4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 , 7 (2 H) - ジカルボキサミド (50 mg 、 0.098 mmol 、収率 16.65%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 503.14 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 、 $R_t = 1.89$ 分。

20

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ ppm 13.57 (s , 1 H) , 8.53 (d , $J = 5.04$ Hz , 1 H) , 7.97 (d , $J = 7.89$ Hz , 1 H) , 7.83 - 7.93 (m , 2 H) , 7.70 (d , $J = 7.89$ Hz , 1 H) , 7.23 - 7.28 (m , 1 H) , 5.73 (dd , $J = 5.92$, 3.07 Hz , 1 H) , 5.07 (dt , $J = 9.26$, 7.43 Hz , 1 H) , 3.17 - 3.37 (m , 2 H) , 2.96 - 3.16 (m , 2 H) , 2.60 (s , 3 H) , 2.23 - 2.48 (m , 1 H) , 2.00 - 2.17 (m , 1 H) , 1.47 - 1.64 (m , 3 H) .

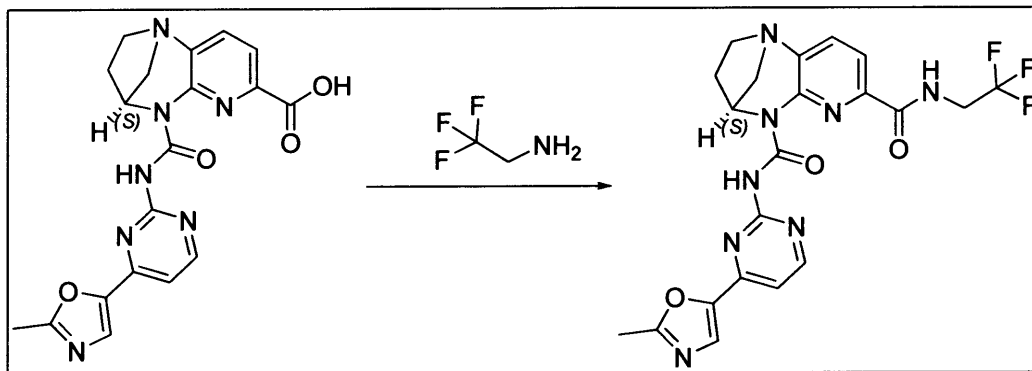
【0795】

実施例 157

(4S) - N5 - (4 - (2 - メチルオキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - N7 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 , 7 (2 H) - ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 6 5】



10

(4S)-5-((4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(240mg、0.589mmol)のDMF(10mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(448mg、1.178mmol)およびDIPEA(0.309mL、1.767mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、2,2,2-トリフルオロエタンアミン(88mg、0.884mmol)を0℃で添加し、得られた溶液を室温で4時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH、 $R_f=0.3$;UV活性)。反応混合物に氷冷水(20mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。分離した有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、およびDCM中5%MeOHで溶出)によって精製して所望の化合物を得た。所望の生成物をジエチルエーテル(2×5mL)を用いて研和すると、(4S)-N5-((4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(44mg、0.089mmol、収率15.14%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):489.14 [$M+H$]⁺、 $R_t=1.78$ 分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.86(s, 1H), 8.53(d, $J=5.26$ Hz, 1H), 8.31(br t, $J=6.14$ Hz, 1H), 7.94(d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.70(d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.10-7.25(m, 1H), 5.71(dd, $J=5.59, 2.96$ Hz, 1H), 4.12-4.31(m, 2H), 3.18-3.30(m, 2H), 3.01-3.15(m, 2H), 2.60(s, 3H), 2.22-2.49(m, 1H), 2.08(dt, $J=14.85, 7.37$ Hz, 1H)。

30

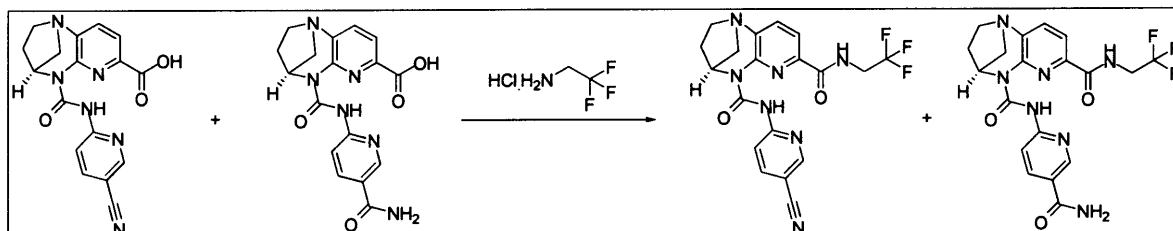
【0796】

実施例158

(4S)-N5-(5-シアノピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 6 6】



50

(4S)-5-((5-シアノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(2.5g、7.14mmol)および(4S)-5-((5-カルバモイルピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(40mL)中攪拌溶液に、HATU(4.07g、10.70mmol)およびTEA(2.98mL、21.41mmol)を窒素雰囲気下0℃で添加し、0℃で15分間攪拌した。次いで、2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(1.451g、10.70mmol)を反応混合物に添加し、室温で4時間攪拌した。(TLC系:10%MeOH/DCM、 R_f 値:0.5、UV活性)。次いで、反応混合物を氷冷水で希釈し、10分間攪拌し、沈殿した固体を濾過し、十分乾燥させて化合物の粗混合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200メッシュシリカゲルを使用およびDCM中3%MeOHで上のスポットを溶出)によって精製すると、純度90%の混合物が得られ、これを再びフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:230~400メッシュ、溶離液:DCM中3%MeOH)によって精製すると、非極性化合物が淡黄色半固体として得られ、これをエタノール(10mL)およびn-ペンタン(10mL)で洗浄すると、所望の生成物(4S)-N5-(5-シアノピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(230mg、0.528mmol、収率7.41%) (N36561-77-A3)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):432.11[M+H]⁺、 R_t =2.14分。

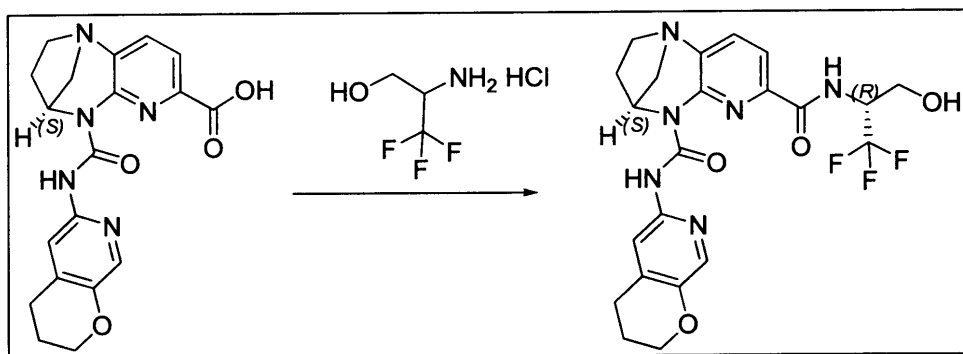
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.66(s, 1H), 8.82(d, J =1.75Hz, 1H), 8.60(t, J =6.58Hz, 1H), 8.31(dd, J =8.77, 2.19Hz, 1H), 8.16(d, J =8.77Hz, 1H), 7.76(q, J =7.89Hz, 2H), 5.43(dd, J =5.81, 2.96Hz, 1H), 4.42-4.21(m, 2H), 3.28-3.06(m, 3H), 3.04-2.90(m, 1H), 2.24(dddd, J =13.73, 9.78, 5.86, 3.73Hz, 1H), 1.96(dt, J =13.98, 7.15Hz, 1H)。

【0797】

実施例159

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化467】



(4S)-5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(190mg、0.498mmol)のDM

F (5 mL) 中攪拌溶液に、0℃でHATU (284 mg、0.747 mmol) および DIPEA (0.261 mL、1.495 mmol) を添加し、10分間攪拌した。次いで、2-アミノ-3,3-トリフルオロプロパン-1-オール塩酸塩 (124 mg、0.747 mmol) を0℃で添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: R_f = 0.4; UV 活性)。氷冷水 (20 mL) を反応混合物に添加し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ジアステレオマー混合物を淡褐色固体として得た。ジアステレオ異性体をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラムおよび DCM 中 2% MeOH で溶出) によって分離すると、所望の (4S)-N5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (40 mg、0.078 mmol、収率 15.61%) が灰白色固体として得られた。アミン中心での絶対立体化学を真正の試料で確認した。キラル HPLC 保持時間は 2.46 分である。[カラム: YMC AMYLOSE-C (4.6 × 250 mm) 5 μm; 共溶媒: メタノール中 0.5% DEA; 総流量: 4 g/分; 共溶媒%: 40%; 温度: 30℃; ABPR: 100 bar; UV: 265 nm] LCMS (m/z): 493.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 R_t = 1.99 分。

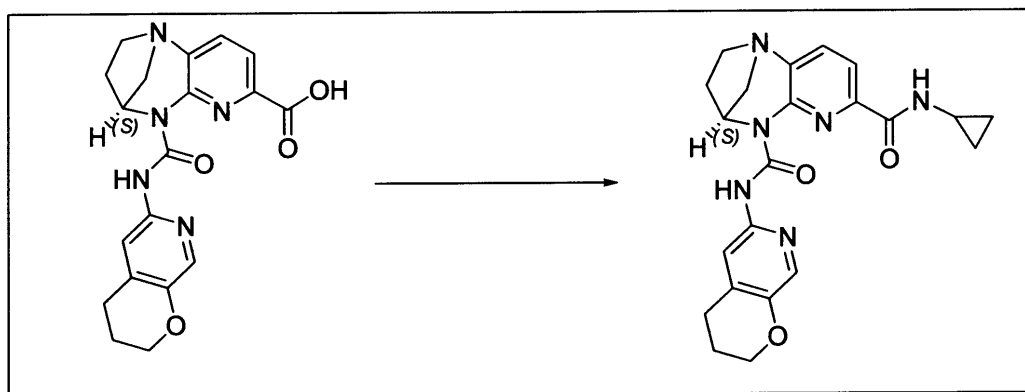
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.14 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.61 (br d, J = 8.99 Hz, 1H), 5.74 (dd, J = 6.14, 3.07 Hz, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.82–4.98 (m, 1H), 4.17–4.25 (m, 2H), 4.05 (br s, 2H), 3.07–3.32 (m, 3H), 2.95–3.05 (m, 1H), 2.77–2.91 (m, 2H), 2.24–2.41 (m, 1H), 1.95–2.14 (m, 3H)

【0798】

実施例 160

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化468】



(4S)-5-((3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (200 mg、0.524 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液に、0℃でHATU (299 mg、0.787 mmol) および DIPEA (0.275 mL、1.573 mmol) を添加し、10分間攪拌した。次いで、シクロプロパンアミン (59.9 mg、1.049 mmol) を添加し、得られた溶液を

室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH; $R_f=0.5$;UV活性)。氷冷水(20mL)を上記反応混合物に添加し、得られた固体を濾過し、真空中で乾燥させて灰白色固体を得た。固体をジエチルエーテル(5mL)を用いて研和し、濾過し、真空中で乾燥させると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(3,4-ジヒドロ-2H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(96mg、0.227mmol、収率43.3%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):421.17[M+H]⁺、 $R_t=2.0$ 分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.10(s, 1H), 7.94(br s, 1H), 7.82-7.92(m, 3H), 7.62(d, J=7.89Hz, 1H), 5.60(dd, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 4.18-4.25(m, 2H), 3.15-3.29(m, 2H), 3.03-3.14(m, 2H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.79-2.89(m, 2H), 2.24-2.36(m, 1H), 1.97-2.10(m, 3H), 0.79-0.96(m, 4H)

10

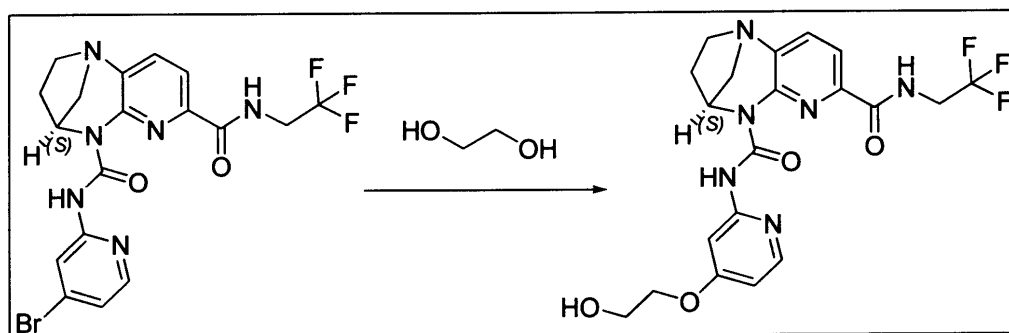
【0799】

実施例161

(4S)-N5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

20

【化469】



30

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(1g、2.061mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(0.295g、0.618mmol)およびエチレングリコール(0.345mL、6.18mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)中攪拌溶液に、窒素を20分間バージすることによって脱気した。次いで、リン酸三カリウム(1.077g、6.18mmol)、引き続いてPd₂(dba)₃(0.189g、0.206mmol)を添加した。得られた反応混合物を密閉管中100℃で1時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH、 $R_f=0.2$;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、水(20mL)を添加し、水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ、DCM中3%MeOH)、引き続いて分取HPLC(カラム:Xbridge[150×19mm 5μ]、移動相A:10mM重炭酸アンモニウム水溶液;移動相B:アセトニトリル;方法:0/10、1/10、10/50、12.0/50、12.1/100、18/100、18.1/100、21/10;流量:16mL/分;溶解度:ACN+THF+MeOH)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-N

40

50

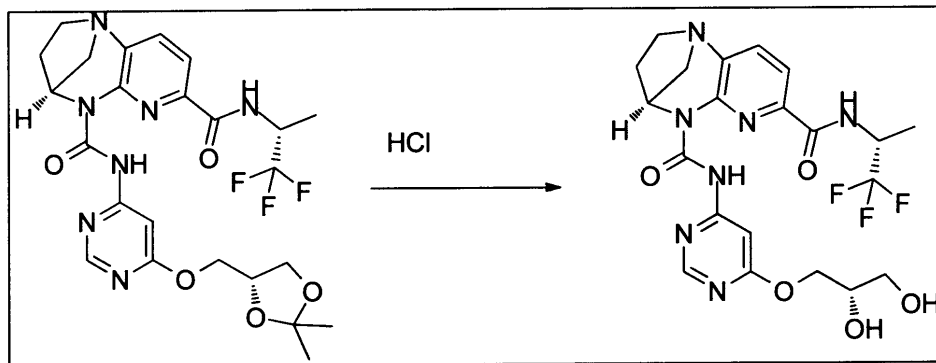
7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(135mg、0.287mmol、収率13.90%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z): 467.14 [M+H]⁺、R_t=1.49分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.67(s, 1H), 8.64(br t, J=6.47Hz, 1H), 8.04(d, J=5.92Hz, 1H), 7.91(d, J=7.89Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.67(d, J=7.71Hz, 1H), 6.59(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.58(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.11-4.30(m, 4H), 3.92-4.08(m, 2H), 3.08-3.31(m, 3H), 2.94-3.08(m, 1H), 2.20-2.39(m, 1H), 1.92-2.12(m, 2H)【0800】

実施例162

(4S)-N5-(6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化470】



(4S)-N5-(6-((R)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(0.5g、0.907mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、0℃で塩酸(0.1mL、0.907mmol)を添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。(TLC系: DCM中10%MeOH、R_f: 0.4)。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液(25mL)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル: 溶離液: 5%MeOH/CH₂Cl₂)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(6-((S)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(190mg、0.354mmol、収率39.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 512.26 [M+H]⁺、R_t=4.29分。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.09(s, 1H), 8.43(d, J=0.88Hz, 1H), 8.25(d, J=8.99Hz, 1H), 7.84-7.63(m, 2H), 7.39(d, J=0.88Hz, 1H), 5.45(dd, J=5.92, 2.85Hz, 1H), 5.05-4.85(m, 2H), 4.66(t, J=5.70Hz, 1H), 4.38(dd, J=10.85, 4.06Hz, 1H)

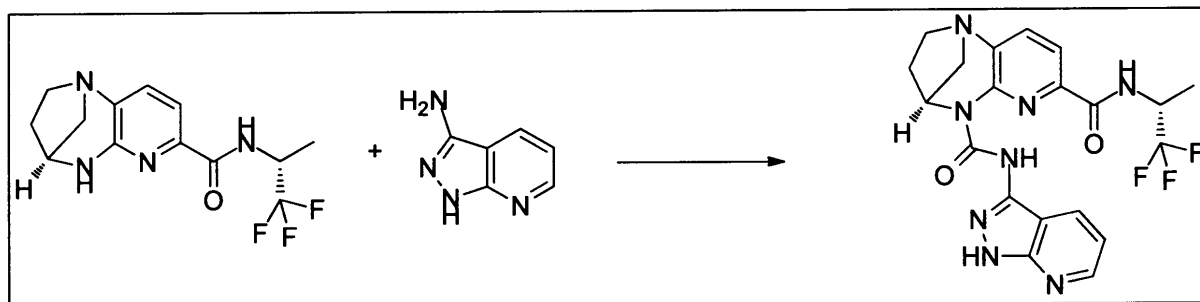
z, 1H), 4.22 (dd, J=10.85, 6.47 Hz, 1H), 3.88-3.72 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.19-2.86 (m, 4H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 1H), 1.50 (d, J=7.02 Hz, 3H).

【0801】

実施例 163

(4S)-N5-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化471】



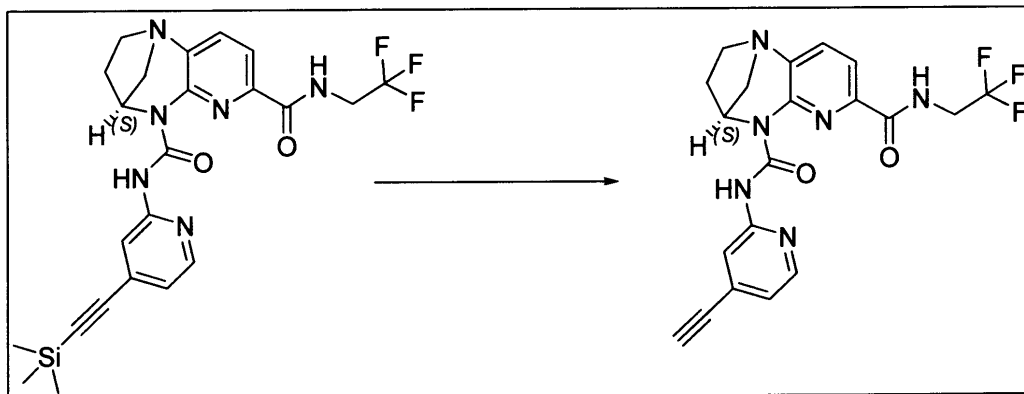
(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(400mg、1.332mmol)のTHF(15mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でTEA(807mg、7.99mmol)およびトリホスゲン(395mg、1.332mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(357mg、2.66mmol)のTHF(5mL)中溶液を添加し、70℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、Rf値:0.5)。反応混合物を室温に冷却し、水(25mL)で希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ、DCM中3%メタノールで溶出)、引き続いて分取HPLC(カラム:X Bridge C18(75×4.6mm、3.5μ)、移動相:A:5mM重炭酸アンモニウム;B:アセトニトリル;勾配:時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、9/98、12/98、12.1/5、15/5;カラム温度:周囲、流量:0.8mL/分、希釈液:アセトニトリル)によって精製すると、(4S)-N5-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(110mg、0.239mmol、収率61.4%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):461.13[M+H]⁺、Rt=1.78分。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.21(s, 1H), 12.70(s, 1H), 8.61(br d, J=8.99 Hz, 1H), 8.42-8.56(m, 2H), 7.74(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.64(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.16(dd, J=8.22, 4.49 Hz, 1H), 5.49(dd, J=5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.85(dq, J=15.62, 7.65 Hz, 1H), 3.07-3.25(m, 3H), 2.96-3.04(m, 1H), 2.15-2.34(m, 1H), 1.97(dt, J=13.98, 6.93 Hz, 1H), 1.42(d, J=7.02 Hz, 3H)

【0802】

実施例 164

(4S)-N5-(4-エチニルピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成
【化472】



10

(4S)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-N5-(4-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(700mg、
1.393mmol)のメタノール(20mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でフッ化カリウム(202mg、3.48mmol)を添加し、3時間攪拌した。(TLC溶離液:ヘキサン中70%EtOAc:R_f=0.3;UV活性)。メタノールを蒸発させ、反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、ヘキサン中50%EtOAcを使用)によって精製すると、所望の化合物(4S)-N5-(4-エチニルピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(170mg、0.392mmol、収率33.7%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):431.07[M+H]⁺、R_t=2.33分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.66(s, 1H), 8.44(br t, J=6.14Hz, 1H), 8.09-8.31(m, 2H), 7.92(d, J=7.89Hz, 1H), 7.68(d, J=7.89Hz, 1H), 7.07(dd, J=5.04, 1.32Hz, 1H), 5.61(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.11-3.32(m, 4H), 2.97-3.09(m, 1H), 2.20-2.43(m, 1H), 2.06(d t, J=14.31, 6.99Hz, 1H)。

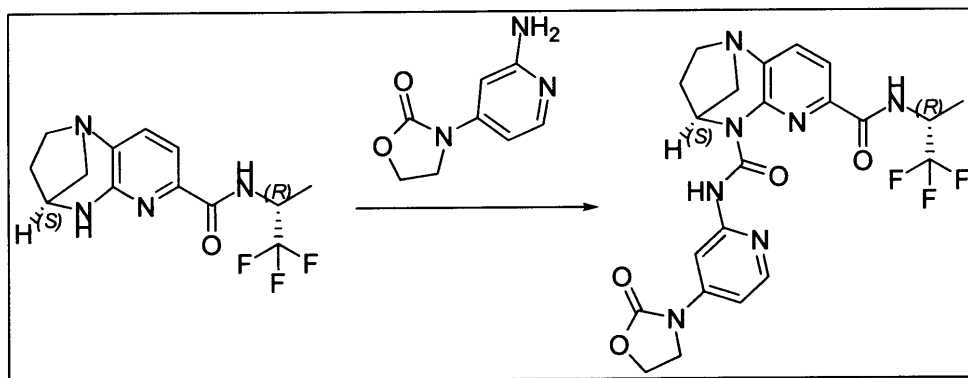
【0803】

実施例 165

40

(4S)-N5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 7 3】



10

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (300 mg、0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中攪拌溶液に、TEA (0.696 mL、5.00 mmol) および引き続いてトリホスゲン (296 mg、0.999 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した。30分後、3-(2-アミノピリジン-4-イル)オキサゾリジン-2-オン (269 mg、1.499 mmol) を添加した。得られた反応混合物を80℃で24時間攪拌した。(TLC系：DCM中5% MeOH、Rf：0.3)。反応混合物を氷冷水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (10 mL) で洗浄し、無水Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカメッシュ、溶離液：DCM中4% MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (38 mg、0.074 mmol、収率7.45%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 506.17 [M+H]⁺、R_t = 1.97分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 13.07 (s, 1H), 8.32 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 8.25-8.07 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.36 (dd, J = 5.81, 2.08 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 15.35, 7.45 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 7.89 Hz, 2H), 3.27-2.92 (m, 4H), 2.46-2.23 (m, 1H), 2.29-2.11 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

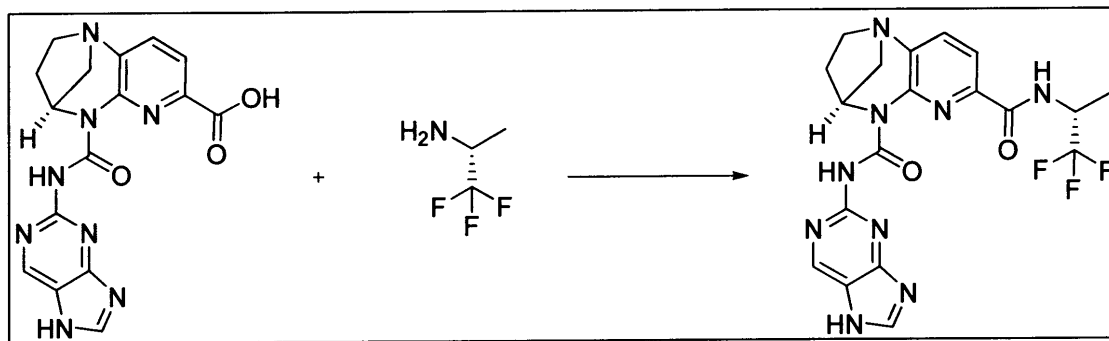
【0804】

実施例166

(4S)-N5-(7H-プリン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 7 4】



10

(4S)-5-((7H-プリン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(120mg、0.328mmol)、HATU(187mg、0.491mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(10mL)中攪拌溶液に、DIPEA(0.229mL、1.310mmol)および(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(37.0mg、0.328mmol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH:R_f-0.3;UV活性)。次いで、水(20mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(2×10mL)で洗浄し、溶液を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をGRACE系精製(C-18逆相カラム、溶離液:A:水中0.1%ギ酸;B:MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-((7H-プリン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(75mg、0.162mmol、収率49.5%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):462.10[M+H]⁺;R_t=1.55分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.95(s, 1H), 13.75(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.21-8.00(m, 2H), 7.75(d, J=7.89Hz, 1H), 5.76(dd, J=5.81, 2.74Hz, 1H), 5.22-5.09(m, 1H), 3.39-3.03(m, 4H), 2.43(td, J=14.20, 5.59Hz, 1H), 2.15(dt, J=14.25, 6.91Hz, 1H), 1.64(d, J=7.23Hz, 3H)。

30

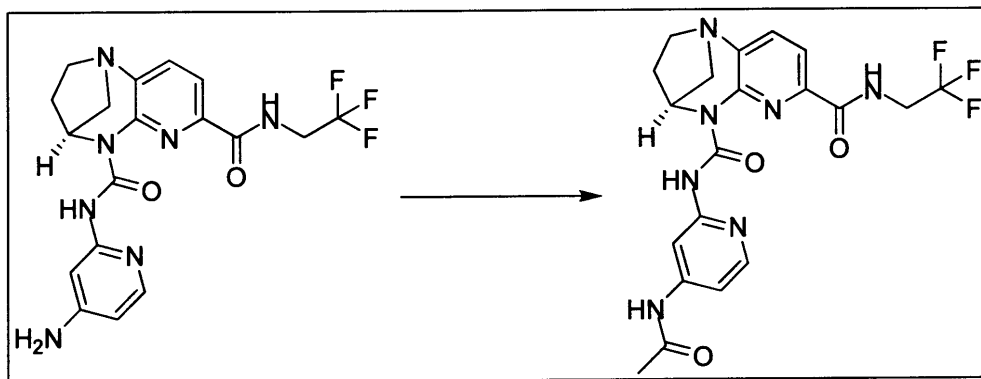
【0805】

実施例167

(4S)-N5-(4-アセトアミドピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 7 5】



10

(4S)-N5-(4-アミノピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.949mmol)のDCM(20mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃で、Ac₂O(0.448mL、4.75mmol)、Et₃N(0.794mL、5.70mmol)を添加し、室温で65時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH R_f=0.2;UV活性)。反応混合物を水(30mL)で希釈し、DCM(2×30mL)に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ、溶離液:ヘキサン中80~85%酢酸エチル)によって精製した。回収した分画を減圧下で濃縮すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-アセトアミドピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(230mg、0.493mmol、収率51.9%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):464.15[M+H]⁺、R_t:1.61分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.66(s, 1H), 8.56(t, J=6.36Hz, 1H), 8.13(d, J=5.70Hz, 1H), 7.91(d, J=7.89Hz, 1H), 7.83(d, J=1.97Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.42(s, 1H), 5.58(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 4.30-4.12(m, 2H), 3.31-3.09(m, 3H), 3.07-2.97(m, 1H), 2.40-2.27(m, 1H), 2.21(s, 3H), 2.11-1.97(m, 1H)。

30

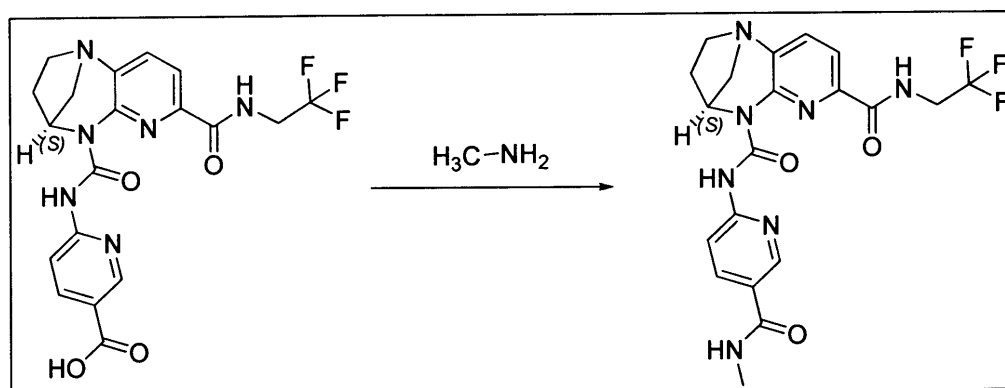
【0806】

実施例168

(4S)-N5-(5-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 7 6】



10

6-((4S)-7-(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)ニコチン酸(600mg、1.332mmol)のDMF(5mL)中攪拌溶液に、0℃でDIPEA(0.233mL、1.332mmol)、HATU(1013mg、2.66mmol)を添加し、20分間攪拌した。メタンアミン(10mL、50.0mmol)を上記反応混合物に添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.5;UV活性)。反応混合物を水(50mL)とEtOAc(50mL)に分配し、次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ、DCM中3%MeOH)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると(4S)-N5-(5-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(40mg、0.086mmol、収率6.46%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):464.15[M+H]⁺、R_t=1.77分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.49(s, 1H), 8.76-8.83(m, 1H), 8.65(t, J=6.47Hz, 1H), 8.48(br d, J=4.60Hz, 1H), 8.25(dd, J=8.66, 2.30Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.77, 0.66Hz, 1H), 7.71-7.81(m, 2H), 5.44(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.24-4.38(m, 2H), 3.29(s, 3H), 2.95-3.03(m, 1H), 2.80(d, J=4.38Hz, 3H), 2.22(br s, 1H), 1.93-2.03(m, 1H)。

30

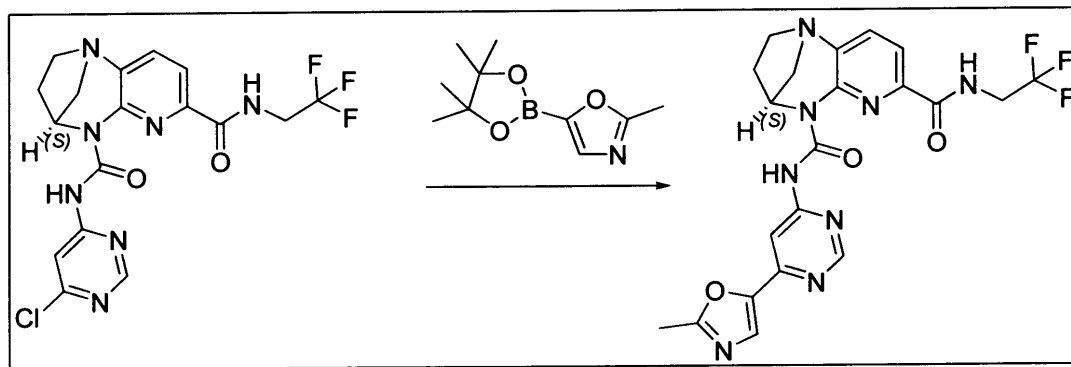
【0807】

実施例169

(4S)-N5-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 7 7】



10

(4S)-N5-(6-クロロピリミジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.905mmol)および2-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)オキサゾール(246mg、1.177mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)および水(1mL)中攪拌溶液に、室温で酢酸カリウム(178mg、1.811mmol)を添加し、混合物を窒素で15分間脱気し、次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(73.9mg、0.091mmol)を添加し、反応物を90℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.4;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、水(80mL)を添加し、次いで、水層を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル100~200、DCM中3%MeOHを使用)によって精製すると、(4S)-N5-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(110mg、0.222mmol、収率24.50%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):489.14[M+H]⁺、R_t=1.97分。

20

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.52(s, 1H), 8.84(d, J=1.10Hz, 1H), 8.64(br t, J=6.47Hz, 1H), 8.22(d, J=1.10Hz, 1H), 7.65-7.88(m, 3H), 5.43(dd, J=5.70, 2.85Hz, 1H), 4.27(dt, J=17.70, 8.58Hz, 2H), 2.95-3.22(m, 4H), 2.57(s, 3H), 2.20-2.34(m, 1H), 1.99(dt, J=13.70, 6.96Hz, 1H)。

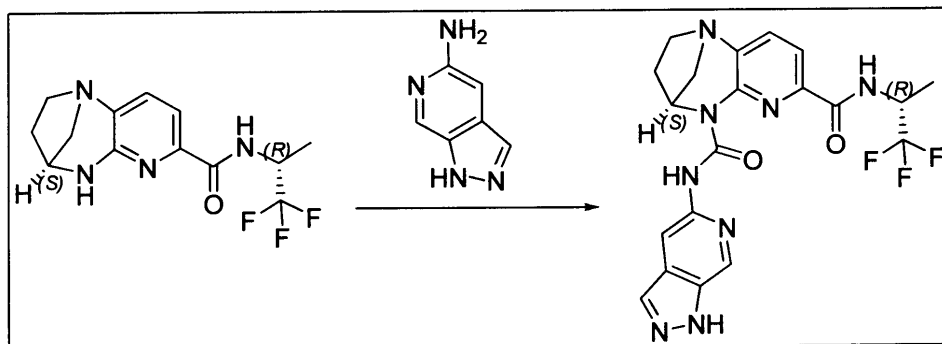
【0808】

実施例170

40

(4S)-N5-(1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-N7-(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 7 8】



10

(4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (0. 3 g、0. 999 mmol) の THF (25 mL) 中攪拌溶液に、窒素下室温で Et₃N (0. 696 mL、5. 00 mmol)、トリホスゲン (0. 296 g、0. 999 mmol) を添加し、1 時間攪拌した。次いで、1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-アミン (0. 335 g、2. 498 mmol) を添加し、反応混合物を 65℃ で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: 100% EtOAc: R_f = 0. 3; UV 活性)。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、溶離液: ヘキサン中 70% 酢酸エチル) によって精製すると、(4S)-N5-(1H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (0. 085 g、0. 183 mmol、収率 18. 33%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 461. 17. 10 [M+H]⁺、R_t = 1. 91 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13. 19 (br s, 1H), 10. 12–10. 67 (m, 1H), 8. 72 (s, 1H), 8. 50 (s, 1H), 7. 83–8. 24 (m, 3H), 7. 68 (br d, J = 7. 67 Hz, 1H), 5. 70 (br s, 1H), 4. 98–5. 30 (m, 1H), 2. 96–3. 41 (m, 4H), 2. 35 (br d, J = 5. 48 Hz, 1H), 2. 02–2. 18 (m, 1H), 1. 39–1. 75 (m, 3H)。

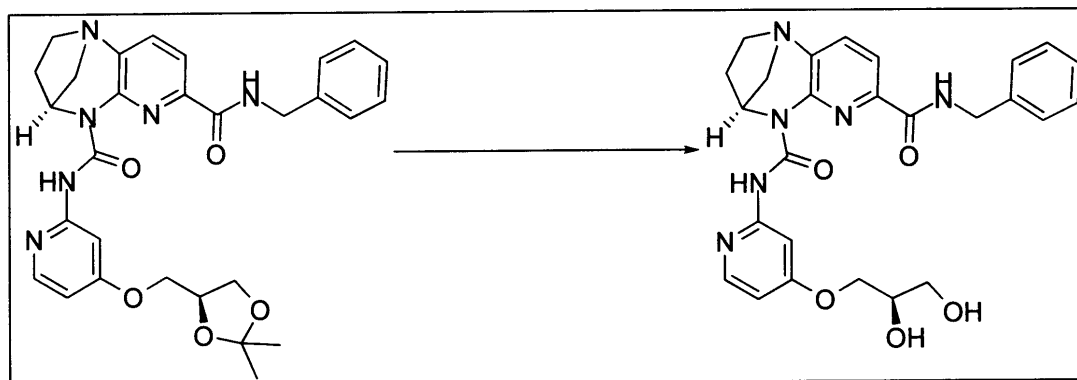
30

【0809】

実施例 171

合成 (4S)-N7-ベンジル-N5-(4-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ) ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド

【化 4 7 9】



10

(4S)-N7-ベンジル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(350mg、0.643mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、室温で2M HCl(0.5mL、1.000mmol)を添加し、3時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、Rf値:0.2)。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和NaHCO₃(15mL)溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水(20mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の生成物(4S)-N7-ベンジル-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(142mg、0.276mmol、収率43.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):505.20[M+H]⁺、Rt=1.53分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.71(s, 1H), 8.73(br t, J=5.81Hz, 1H), 7.92(d, J=7.89Hz, 1H), 7.55-7.76(m, 3H), 7.43(d, J=7.23Hz, 2H), 7.19-7.35(m, 3H), 6.47(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.57(dd, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 4.69-4.83(m, 2H), 4.00-4.25(m, 3H), 3.79-3.96(m, 2H), 3.00-3.31(m, 4H), 2.50-2.65(m, 1H), 2.18-2.38(m, 1H), 1.90-2.18(m, 2H)

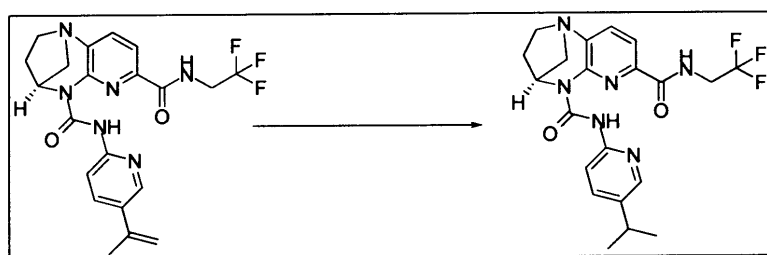
30

【0810】

実施例 172

(4S)-N5-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 8 0】



40

(4S)-N5-(5-(プロパー-1-エン-2-イル)ピリジン-2-イル)-N7

50

ー(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ー3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.896mmol)のエタノール(5mL)中攪拌溶液に、窒素を3分間流し、次いで、Pd-C(95mg、0.090mmol)を窒素条件下で添加した。反応塊を水素バレン下、室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。Rf値:0.6)。反応塊をcelite床を通して濾過し、エタノール(30mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して、淡褐色粘性油を得た。これを分取HPLC(XTerra RP18(250×19mm、10μ;移動相-A:10mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、移動相-B:アセトニトリル、方法%B/時間:0/60、8.4/60、8.5/100、12.5/100、12.6/60、16/60;流量:18mL/分;溶解度:メタノール+ACN+THF)によってさらに精製すると、(4S)-N5-(5-イソプロピルピリジン-2-イル)ーN7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ー3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(310mg、0.682mmol、収率76%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):449.32[M+H]⁺、Rt=2.47分。

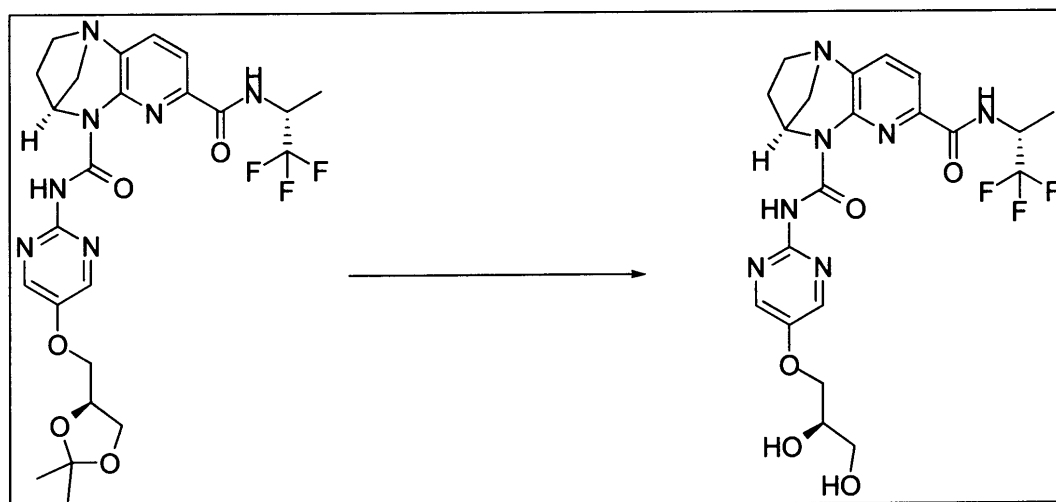
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.27(s, 1H), 8.61-8.77(m, 1H), 8.23(d, J=2.19Hz, 1H), 7.92(d, J=8.55Hz, 1H), 7.70-7.81(m, 3H), 5.41(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 4.31(br d, J=8.99Hz, 2H), 3.05-3.23(m, 3H), 2.89-3.02(m, 2H), 2.18-2.30(m, 1H), 1.88-2.00(m, 1H), 1.22(d, J=6.80Hz, 6H)。

【0811】

実施例173

(4S)-N5-(5-((R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)ーN7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)ー3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化481】



(4S)-N5-(5-((S)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)ーN7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)ー3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(250mg、0.453mmol)のメタノール(50mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl水溶液(0.567mL、6.80mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した(TLC溶出系:100%EtOAc、

R_f = 0.4、UV活性)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し（pH = 8 ~ 9まで）、沈殿した固体を濾過し、乾燥させて粗生成物を得た。粗化合物をジエチルエーテル（5 mL）を用いて研和すると、（4S）-N5-（5-（（R）-2,3-ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン-2-イル）-N7-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（153 mg、0.298 mmol、収率65.7%）が白色固体として得られた。LCMS（m/z）：512.18 [M+H]⁺、R_t = 1.55分。

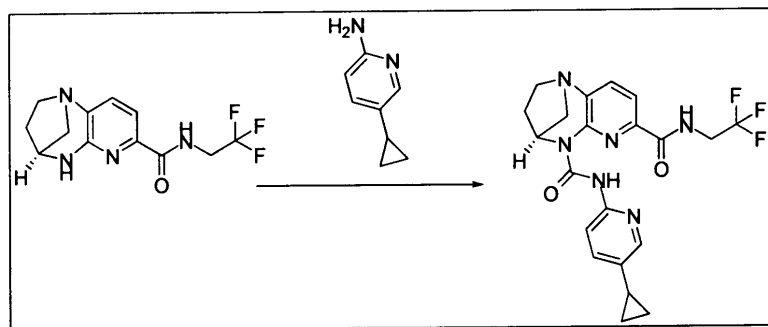
¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.45（s, 1H）, 8.34（s, 2H）, 7.95（d, J = 7.89 Hz, 1H）, 7.79（br d, J = 9.65 Hz, 1H）, 7.52-7.73（m, 1H）, 5.70（br dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H）, 5.05（br dd, J = 15.35, 8.11 Hz, 1H）, 4.03-4.27（m, 3H）, 3.87（br d, J = 3.73 Hz, 1H）, 3.67-3.84（m, 1H）, 2.91-3.37（m, 4H）, 2.63（br d, J = 3.73 Hz, 1H）, 2.21-2.41（m, 1H）, 1.95-2.17（m, 2H）, 1.54-1.60（m, 3H）。

【0812】

実施例174

（4S）-N5-（5-シクロプロピルピリジン-2-イル）-N7-（2,2,2-トリフルオロエチル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化482】



（4S）-N-（2,2,2-トリフルオロエチル）-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド（800 mg、2.79 mmol）のTHF（10 mL）中攪拌溶液に、窒素雰囲気下室温でトリホスゲン（829 mg、2.79 mmol）およびTEA（1.169 mL、8.38 mmol）を添加し、1時間攪拌した。次いで、5-シクロプロピルピリジン-2-アミン（450 mg、3.35 mmol）のTHF（10 mL）中溶液を添加し、得られた反応混合物を80℃で16時間攪拌した（TLC系DCM中の5%メタノール。R_f値：0.6）。反応混合物を室温に冷却し、水（100 mL）で希釈し、EtOAc（3 × 100 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、およびCH₂Cl₂/MeOHで溶出）、引き続いて分取HPLC（カラム：Sunfire（150 × 19）mm、5 μm；移動相-A：10 mm重炭酸アンモニウム、移動相-B：アセトニトリル；方法（T/%B）：0/60、10/60、10.1/100、13/100、13.1/60；流量：18 mL/分；溶解度：アセトニトリル+THF+MeOH）によって精製すると、（4S）-N5-（5-シクロプロピルピリジン-2-イル）-N7-（2,2,2-トリフルオロエチル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（65 mg、0.145 mmol、収率5.18%）が灰白色固体として得られ

た。LCMS (m/z) : 447.31 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 2.34$ 分。

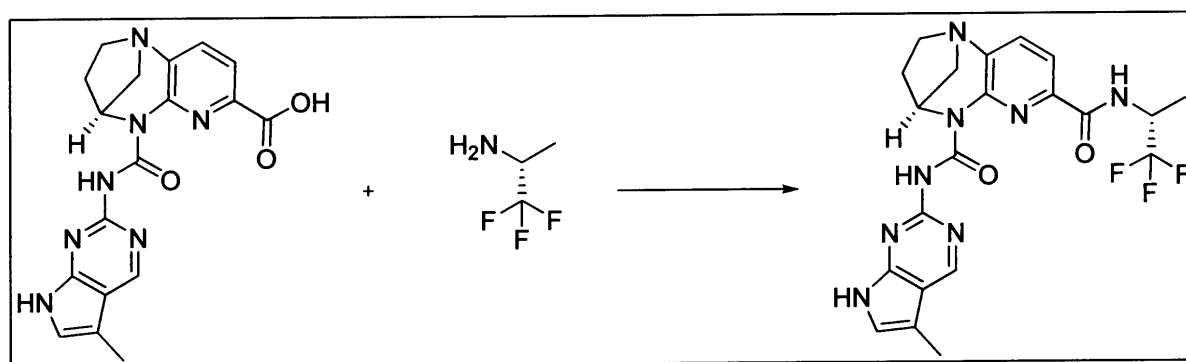
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ ppm 13.28 (s, 1H), 8.65 (br t, $J = 6.58$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.64–7.78 (m, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.44, 2.30$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 5.59, 3.18$ Hz, 1H), 4.23–4.39 (m, 2H), 3.03–3.23 (m, 3H), 2.89–3.00 (m, 1H), 2.14–2.30 (m, 1H), 1.83–2.05 (m, 2H), 0.90–1.06 (m, 2H), 0.61–0.75 (m, 2H)。

【0813】

実施例175

(4S)-N5-(5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化483】



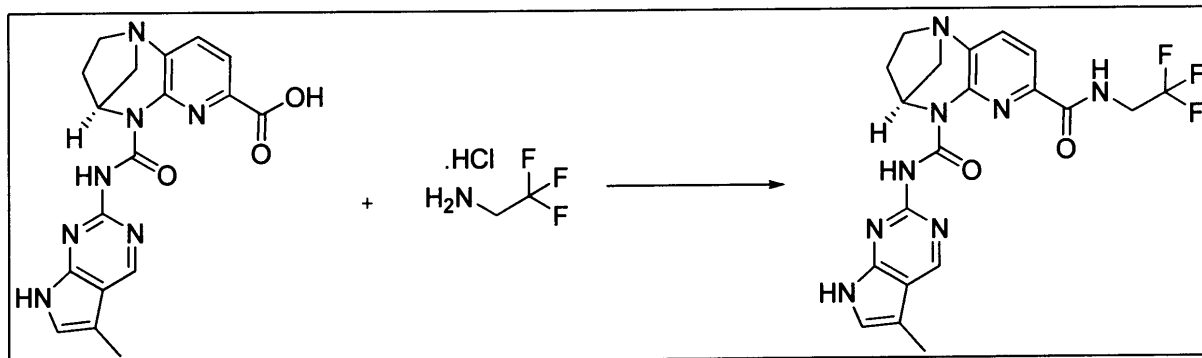
(4S)-5-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (250 mg、0.659 mmol)、HATU (376 mg、0.988 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (0.460 mL、2.64 mmol) および (R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン (74.5 mg、0.659 mmol) を0℃で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系：DCM中10% MeOH : R_f = 0.3 ; UV活性)。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をGRACE (C-18逆相カラム、溶離液：水中0.1%ギ酸中70% MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (105 mg、0.219 mmol、収率33.3%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 475.14 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 1.67$ 分。

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.54 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 9.43$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.75 (dd, $J = 5.81, 2.96$ Hz, 1H), 5.18–5.04 (m, 1H), 3.33–3.11 (m, 3H), 3.09–3.01 (m, 1H), 2.42–2.30 (m, 4H), 2.12 (dt, $J = 14.25, 7.34$ Hz, 1H), 1.69–1.54 (m, 3H)。

【0814】

実施例176

(4S)-N5-(5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成
【化484】



10

(4S)-5-((5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(250mg、0.659mmol)、HATU(376mg、0.988mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中攪拌溶液に、DIPEA(0.460mL、2.64mmol)および2,2,2-トリフルオロエタナミン塩酸塩(89mg、0.659mmol)を0℃で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH:R_f-0.3;UV活性)。次いで、反応混合物を水(20mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をGRACE(C-18逆相カラム、溶離液:水中0.1%ギ酸中50%MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(5-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.312mmol、収率47.3%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):461.13[M+H]⁺、R_t=1.59分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.95(s, 1H), 10.55(br s, 1H), 8.82(t, J=6.47Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 7.94(d, J=7.89Hz, 1H), 7.70(d, J=7.89Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 5.72(dd, J=5.70, 2.85Hz, 1H), 4.34-4.22(m, 2H), 3.32-3.14(m, 3H), 3.09-3.03(m, 1H), 2.43-2.31(m, 4H), 2.12(dt, J=14.47, 7.23Hz, 1H)。

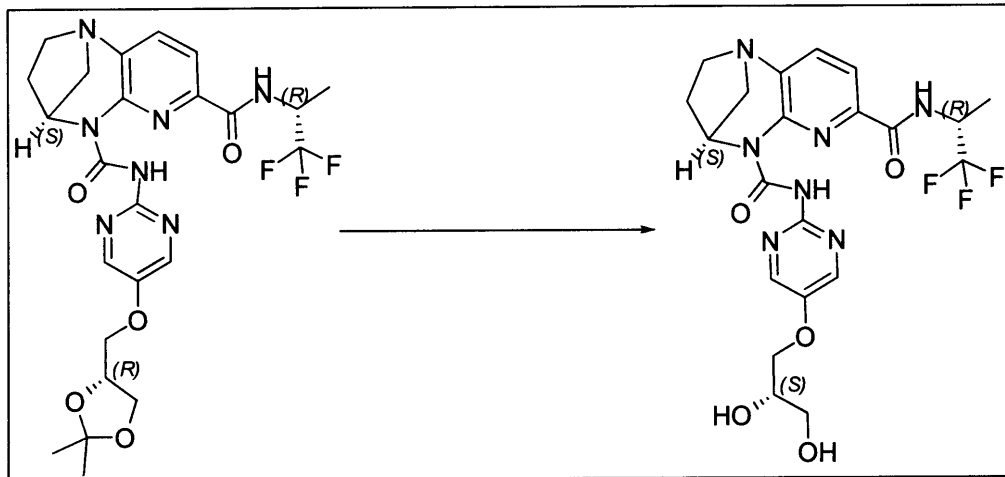
40

【0815】

実施例177

(4S)-N5-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 8 5】



10

(4S)-N5-(5-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-yl)methoxy)pyrimidin-2-yl-N7-((R)-1,1,1-trifluoro-2-propyl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin-2-yl-5,7-dihydro-2H-pyridine-5-carboxamide (250 mg, 0.453 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、0℃で塩酸 (4 mL, 132 mmol) を添加し、反応混合物を 30℃で 2 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 10% MeOH: R_f = 0.15; UV 活性)。次いで、溶媒を蒸発させ、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和し、得られた固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄すると、所望の生成物 (4S)-N5-(5-((S)-2,3-dihydroxypropyl)methoxy)pyrimidin-2-yl-N7-((R)-1,1,1-trifluoro-2-propyl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin-2-yl-5,7-dihydro-2H-pyridine-5-carboxamide (120 mg, 0.226 mmol, 収率 49.9%) が淡褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 512.18 [$M+H$]⁺; R_t = 1.54 分。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.90 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.31 (br d, J = 8.99 Hz, 1H), 7.77–7.64 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 5.81, 3.18 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 5.26 Hz, 1H), 4.96–4.84 (m, 1H), 4.69 (t, J = 5.70 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.98, 3.84 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.08, 6.14 Hz, 1H), 3.85–3.75 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 3.23–2.91 (m, 4H), 2.29–2.17 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 13.92, 7.07 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

30

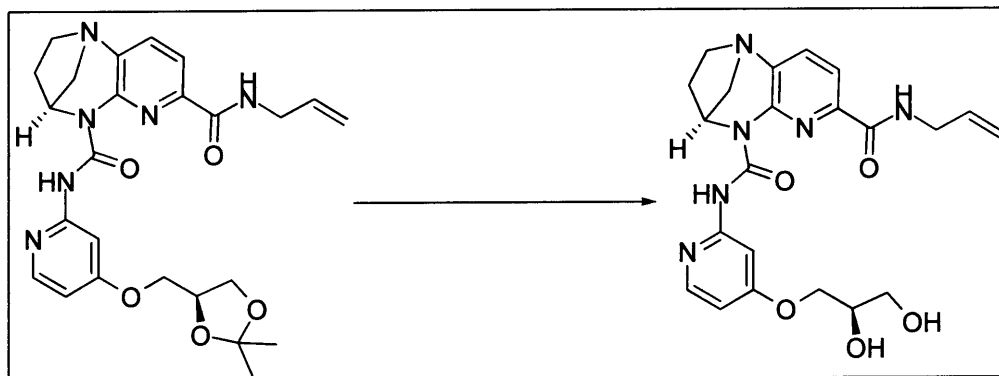
【0816】

実施例 178

(4S)-N7-アリル-N5-(4-((R)-2,3-dihydroキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 8 6】



10

(4S)-N7-アリル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、1.011mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、室温で2MHCl(0.75mL、1.500mmol)を添加し、3時間攪拌した。(TLC系：DCM中5%MeOH、Rf値：0.2)。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和NaHCO₃(15mL)溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水(20mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させて、粗化合物を固体として得た。固体生成物をジエチルエーテル(10mL)を用いて研和し、濾過し、乾燥させると、(4S)-N7-アリル-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.877mmol、収率87%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z)：455.19[M+H]⁺、Rt=1.24分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.68(s, 1H), 8.36(br s, 1H), 8.02(d, J=5.92Hz, 1H), 7.90(d, J=7.89Hz, 1H), 7.57-7.79(m, 2H), 6.56(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.84-6.11(m, 1H), 5.57(br d, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 5.23-5.43(m, 1H), 5.17(br d, J=10.08Hz, 1H), 4.07-4.27(m, 5H), 3.85(br d, J=10.08Hz, 1H), 3.76(br d, J=10.08Hz, 1H), 3.08-3.32(m, 3H), 2.86-3.08(m, 1H), 2.69(br s, 1H), 2.32(ddt, J=14.47, 9.48, 5.01, 5.01Hz, 1H), 2.15(br s, 1H), 2.05(dt, J=14.36, 7.29Hz, 1H)。

30

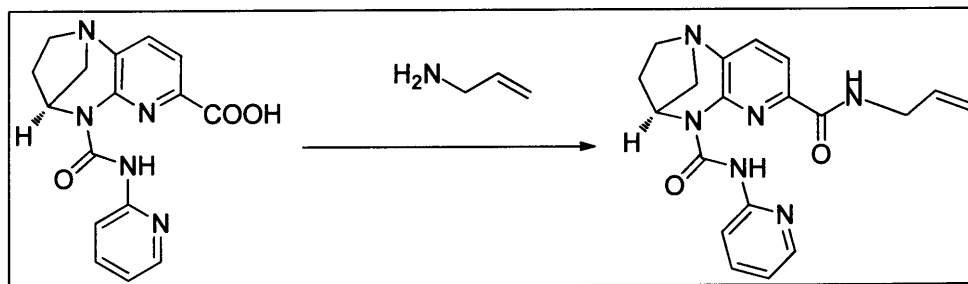
【0817】

実施例179

(4S)-N7-アリル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 8 7】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のピリジン(5 mL)中攪拌溶液に、窒素雰囲気下0℃でEDC(884 mg、4.61 mmol)を添加し、0℃で50分間攪拌し、次いで、プロパー-2-エン-1-アミン(176 mg、3.07 mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC 10% MeOH/DCM Rf: 0.5; UV活性)。16時間後、水(100 mL)を反応混合物に添加し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離液: 3% MeOH/DCM)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-アリル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(87 mg、0.235 mmol、収率15.32%)が褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 365.18 [M+H]⁺、R_t = 1.79分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.23 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 7.84 Hz, 2H), 7.00 (ddd, J = 7.34, 4.93, 0.88 Hz, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.62 (dd, J = 5.92, 3.29 Hz, 1H), 5.43-5.25 (m, 1H), 5.18 (dd, J = 10.19, 1.43 Hz, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 3.33-3.08 (m, 3H), 3.08-2.95 (m, 1H), 2.47-2.21 (m, 1H), 2.18-1.93 (m, 1H)。

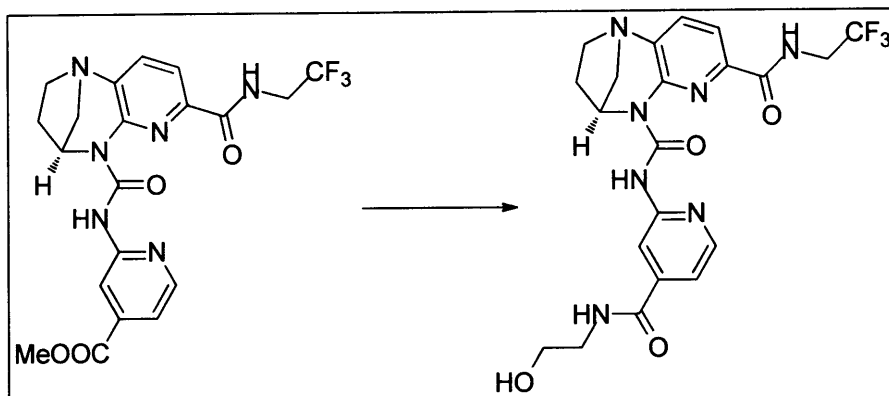
30

【0818】

実施例180

(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 8 8】



10

メチル 2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネート (400 mg、0.861 mmol) およびエタノールアミン (1 mL、0.861 mmol) の混合物を密閉管中 90℃ で 2 時間攪拌した。(TLC EtOAc Rf: 0.5; UV 活性)、反応混合物を室温に冷却させ、氷冷水 (10 mL) で希釈し、得られた固体を濾過し、乾燥させ、エタノールを用いて研和すると、純粋な化合物 (4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)カルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (101 mg、0.205 mmol、収率 23.76%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 494.18 [M+H]⁺。R_t = 1.65 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.79 (s, 1H), 8.46–8.23 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.04, 1.75 Hz, 1H), 7.14–6.86 (m, 1H), 5.56 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.22 (dtd, J = 15.24, 8.99, 8.99, 6.25 Hz, 2H), 3.87 (br s, 2H), 3.75–3.57 (m, 2H), 3.34–3.18 (m, 3H), 3.14 (br d, J = 12.06 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 12.28, 3.07 Hz, 1H), 2.67 (br s, 1H), 2.42–2.19 (m, 1H), 2.18–1.98 (m, 1H)。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.20 (s, 1H), 13.03 (s, 1H), 8.59 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 8.31–8.50 (m, 1H), 7.61–7.83 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 5.29 (t, J = 6.36 Hz, 1H), 4.72–4.96 (m, 2H), 3.86 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 3.25–3.42 (m, 3H), 2.89 (br d, J = 13.81 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.01–2.27 (m, 2H), 1.77–2.01 (m, 2H)。

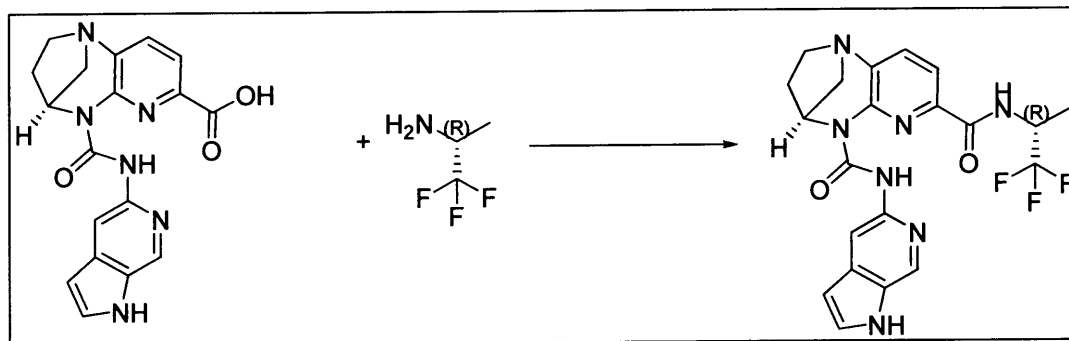
40

【0819】

実施例 181

(4S)-N5-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 4 8 9】



10

(4S)-5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600mg、1.647mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、0℃でDIPEA(1.438mL、8.23mmol)、HATU(939mg、2.470mmol)および(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(279mg、2.470mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:100%酢酸エチル;R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を水(30mL)で希釈し、15分間攪拌した。沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ、溶離液:ヘキサン中80%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-((1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-5-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(280mg、0.608mmol、収率36.9%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):460.16[M+H]⁺、R_t=1.57分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.07(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.39-8.29(m, 2H), 8.21(br d, J=9.65Hz, 1H), 7.93(d, J=7.89Hz, 1H), 7.66(d, J=7.89Hz, 1H), 7.42-7.33(m, 1H), 6.57(ddd, J=3.01, 2.03, 0.88Hz, 1H), 5.69(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.18-5.03(m, 1H), 3.29-3.17(m, 2H), 3.16-3.10(m, 1H), 3.06-2.99(m, 1H), 2.39-2.28(m, 1H), 2.14-2.03(m, 1H), 1.64(d, J=7.02Hz, 3H)。

30

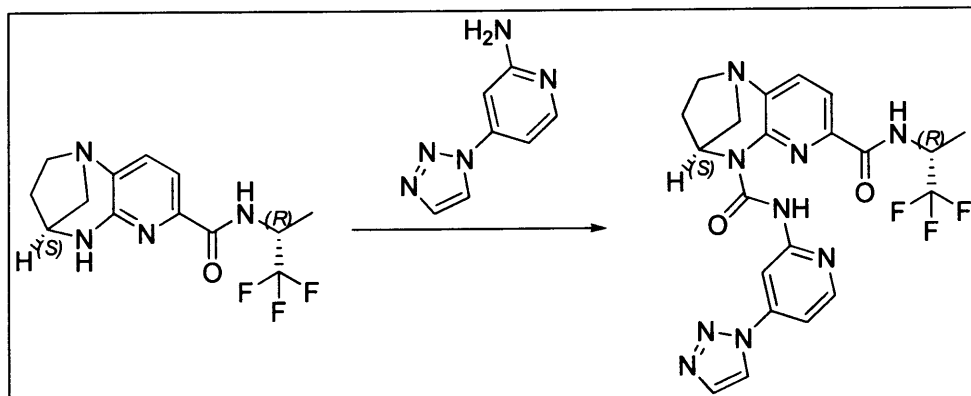
【0820】

実施例182

(4S)-N5-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 9 0】



10

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (75 mg、0.250 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、トリエチルアミン (0.174 mL、1.249 mmol)、引き続いてトリホスゲン (74.1 mg、0.250 mmol) を密閉管中 0℃ で添加し、室温で 1 時間攪拌した。次いで、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-アミン (60.4 mg、0.375 mmol) を添加し、70℃ で 15 時間攪拌した。(TLC 系: 100% 酢酸エチル、R_f: 0.4; UV 活性)。反応混合物を室温に冷却し、水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ、溶離液: n-ヘキサン中 90% 酢酸エチル) によって生成すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (41 mg、0.081 mmol、収率 32.3%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 488.20 [M+H]⁺、R_t=2.13 分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.54 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.97 Hz, 1H), 8.40 (d, J=5.48 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.32 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 5.65 (dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.08 (dt, J=9.48, 7.43 Hz, 1H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.17-3.12 (m, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.61 (d, J=7.02 Hz, 3H)。

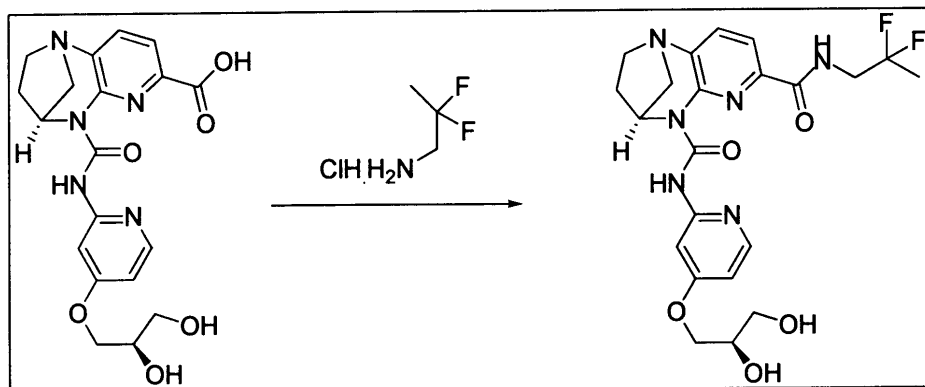
【0821】

実施例 183

40

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 9 1】



10

(4S)-5-((4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(800mg、1.926mmol)および2,2-ジフルオロプロパン-1-アミン塩酸塩(380mg、2.89mmol)のDMF(20mL)中溶液に、HATU(879mg、2.311mmol)、引き続きDIPEA(0.673mL、3.85mmol)を添加し、18時間攪拌した。(TLC系:100%酢酸エチル、Rf値:0.4)。反応混合物を水(30mL)とEtOAc(100mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLC(カラム:XBridge C18(75×4.6mm、3.5μ)、移動相A:0.01M重炭酸アンモニウム移動相B:ACN、勾配:時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、8/95、12/95、12.1/5、15/5、カラム温度:周囲、流量:1.0mL/分、希釈液:ACN)によって精製すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(90mg、0.178mmol、収率9.26%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):493.21[M+H]⁺、Rt=1.38分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.42(s, 1H), 8.53(br t, J=6.25Hz, 1H), 8.13(d, J=5.92Hz, 1H), 7.78-7.70(m, 2H), 7.59(d, J=2.19Hz, 1H), 6.72(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.41(dd, J=5.59, 2.96Hz, 1H), 5.02(d, J=5.26Hz, 1H), 4.71(br t, J=5.59Hz, 1H), 4.11(dd, J=9.87, 3.73Hz, 1H), 4.02-3.78(m, 4H), 3.53-3.43(m, 2H), 3.22-3.05(m, 3H), 3.02-2.92(m, 1H), 2.27-2.14(m, 1H), 2.01-1.92(m, 1H), 1.67(t, J=18.96Hz, 3H)。

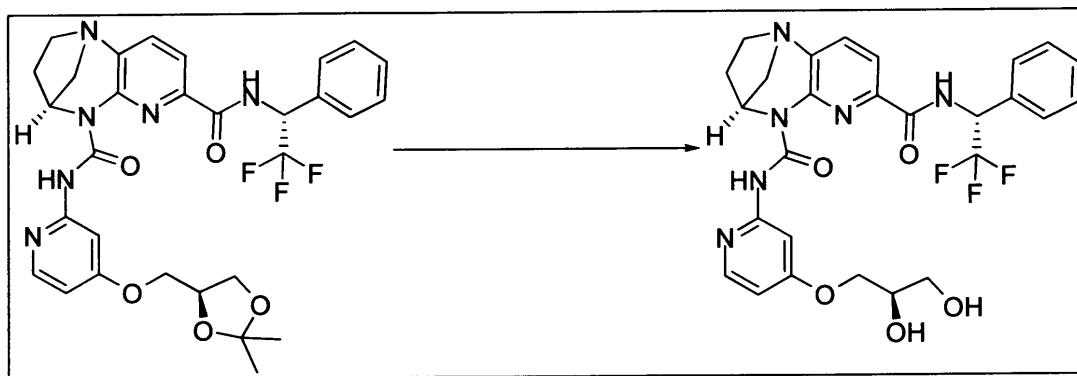
【0822】

40

実施例184

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(4-((R)-2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 9 2】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(450 mg、0.735 mmol)のメタノール(10 mL)中攪拌溶液に、室温で2 M HCl(0.5 mL、1.000 mmol)を添加し、3時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5% MeOH Rf:0.2;UV活性)。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和NaHCO₃(15 mL)溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水(20 mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテル(5 mL)およびペンタン(10 mL)を用いて研和すると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320 mg、0.557 mmol、収率76%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):573.27[M+H]⁺;Rt=1.83分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):δ ppm 13.20(s, 1H), 8.56(br d, J=9.65 Hz, 1H), 7.99(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.91(d, J=5.92 Hz, 1H), 7.73-7.83(m, 3H), 7.68(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.31-7.41(m, 3H), 6.55(dd, J=5.81, 2.30 Hz, 1H), 6.04-6.25(m, 1H), 5.64(dd, J=5.59, 2.96 Hz, 1H), 4.05-4.27(m, 3H), 3.85(br d, J=11.62 Hz, 1H), 3.76(br d, J=11.84 Hz, 1H), 3.17-3.35(m, 2H), 3.11(br d, J=12.06 Hz, 1H), 3.02(dd, J=12.28, 3.07 Hz, 1H), 2.59(br s, 1H), 2.34(dt, J=9.81, 4.85 Hz, 1H), 1.87-2.15(m, 2H)

30

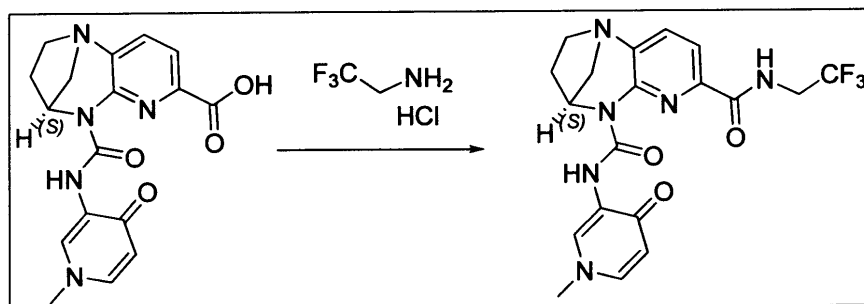
【0823】

40

実施例185

(4S)-N5-(1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 9 3】



10

(4S)-5-((1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridine [1,4] diazepine-7-carboxylic acid (250 mg, 0.704 mmol) の DMF (5 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で HATU (401 mg, 1.055 mmol)、DIPEA (0.614 mL, 3.52 mmol) および 2,2,2-トリフルオロエタナミン塩酸塩 (114 mg, 0.844 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。

(TLC 溶離液: 100% EtOAc: R_f = 0.3; UV 活性)。反応混合物を水 (50 mL) と EtOAc (50 mL) に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N5-((1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-yl)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (180 mg, 0.411 mmol, 収率 58.4%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 437.16 [$M+H$]⁺、 R_t = 1.72 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.25 (s, 1H), 10.33 (br s, 1H), 8.77 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.38–7.24 (m, 1H), 6.47 (d, J = 7.23 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 5.59, 3.18 Hz, 1H), 4.38–4.13 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30–3.09 (m, 3H), 2.91–3.03 (m, 1H), 2.38–2.27 (m, 1H), 2.03 (dt, J = 14.31, 7.21 Hz, 1H)。

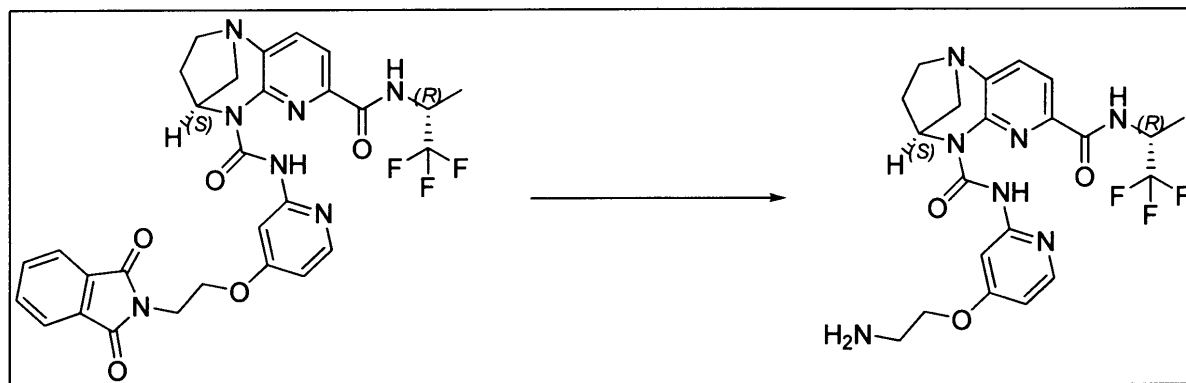
30

【0824】

実施例 186

(4S)-N5-(4-(2-アミノエトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 9 4】



10

(4S)-N5-(4-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(300mg、0.492mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中攪拌溶液に、室温でヒドラジン水和物(1mL、31.9mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系：ニート酢酸エチル；Rf：0.1；UV活性)。反応混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水(20mL)溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：100～200メッシュ、溶離液：n-ヘキサン中90%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(2-アミノエトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(180mg、0.372mmol、収率76%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z)：480.1[M+H]⁺、Rt=3.43分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.27(s, 1H), 8.05(d, J=5.92Hz, 2H), 7.95(d, J=7.89Hz, 1H), 7.76(d, J=2.41Hz, 1H), 7.67(d, J=7.89Hz, 1H), 6.59(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.62(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.11-5.00(m, 1H), 4.11(t, J=5.15Hz, 2H), 3.27-3.08(m, 7H), 3.05-2.99(m, 1H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.11-2.02(m, 1H), 1.59(d, J=7.02Hz, 3H)。

30

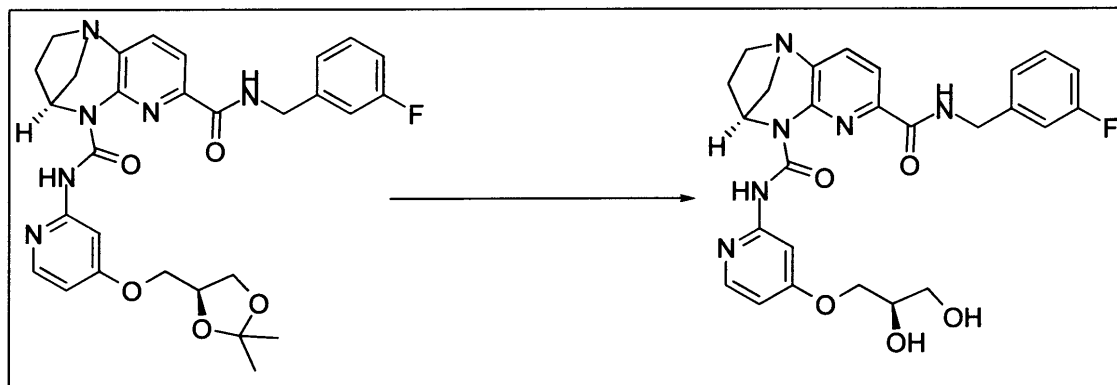
【0825】

実施例187

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 9 5】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.711mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl(0.216mL、7.11mmol)を添加し、3時間攪拌した。(TLC系:Rf=0.1、EtOAc、UV活性)。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和して固体生成物を得て、濾過し、乾燥させると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(3-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(250mg、0.474mmol、収率66.6%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 523.27[M+H]⁺、Rt=1.62分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.72(s, 1H), 8.77(br t, J=6.03Hz, 1H), 7.91(d, J=7.89Hz, 1H), 7.72-7.64(m, 3H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.13(br d, J=9.87Hz, 1H), 6.92(td, J=8.28, 2.30Hz, 1H), 6.49(dd, J=5.92, 2.41Hz, 1H), 5.57(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.81-4.68(m, 2H), 4.19-4.09(m, 3H), 3.86-3.69(m, 2H), 3.31-3.21(m, 3H), 3.18-3.10(m, 1H), 2.61(br s, 1H), 2.40-2.28(m, 1H), 2.13-1.98(m, 2H)

30

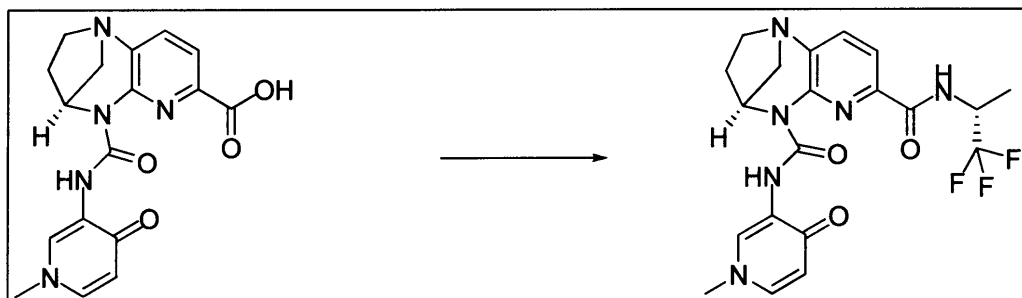
【0826】

実施例188

(4S)-N5-(1-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

40

【化 4 9 6】



10

(4S)-5-((1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridine[2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (250 mg, 0.704 mmol) の DMF (2.5 mL) 中溶液に、25℃で (R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (137 mg, 0.915 mmol)、DIPEA (0.184 mL, 1.055 mmol) および HATU (401 mg, 1.055 mmol) を添加し、室温で2時間攪拌した。(TLC系: DCM中10% MeOH、Rf値: 0.5)。反応混合物を水 (40 mL) でクエンチし、15分間攪拌した。得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル (20 mL)、n-ペンタン (25 mL) を用いて研和し、乾燥させると、(4S)-N5-((1-methyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-yl)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-dihydro-1,4-metapiridine[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-ジカルボキサミド (185 mg, 0.400 mmol、収率56.9%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 451.20 [M+H]⁺、Rt=1.86分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.30 (s, 1H), 10.01 (br d, J=8.99 Hz, 1H), 8.67 (d, J=2.19 Hz, 1H), 8.04 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.16-7.40 (m, 1H), 6.44 (d, J=7.23 Hz, 1H), 5.63 (dd, J=6.03, 3.18 Hz, 1H), 4.97-5.14 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.05-3.30 (m, 3H), 2.89-3.03 (m, 1H), 2.20-2.34 (m, 1H), 2.03 (dt, J=14.36, 7.29 Hz, 1H), 1.67 (d, J=7.02 Hz, 3H)

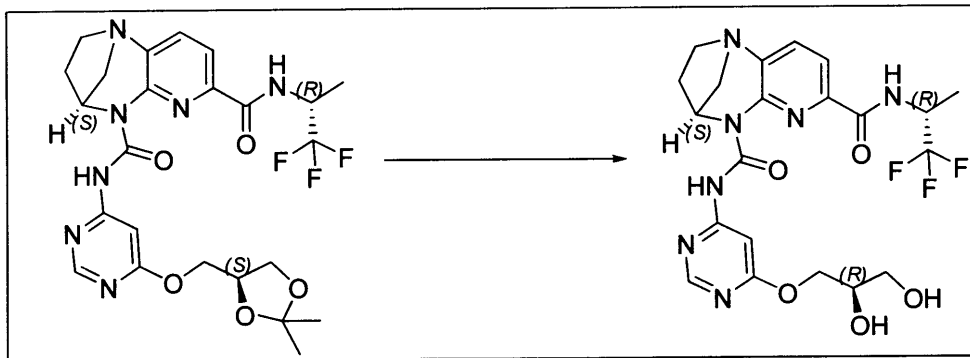
30

【0827】

実施例189

(4S)-N5-(6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 4 9 7】



10

4 (S) - N 5 - (6 - ((S) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル) メトキシ) ピリミジン - 4 - イル) - N 7 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 , 7 (2 H) - ジカルボキサミド (0 . 1 4 g 、 0 . 2 5 4 m m o l) のメタノール (5 m L) 中攪拌溶液に、0℃でHCl水溶液 (0 . 3 0 4 m L 、 1 0 . 0 0 m m o l 、 3 6 %) を添加し、3時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中5% MeOH: R_f = 0.2; UV活性)。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって塩基性化し (pH = 8 ~ 9 まで)、次いで、濃縮した。残渣を水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 25 mL) に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテル (10 mL) を用いて研和すると、所望の生成物 (4 S) - N 5 - (6 - ((R) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ) ピリミジン - 4 - イル) - N 7 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 , 7 (2 H) - ジカルボキサミド (0 . 0 8 5 g 、 0 . 1 6 6 m m o l 、 収率 6 5 . 4 %) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 512.25 [M+H]⁺、R_t = 1.76 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.44 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.81 (br d, J = 9.43 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 0.88 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H), 5.06 (dq, J = 16.83, 7.25 Hz, 1H), 4.40 - 4.61 (m, 2H), 4.02 - 4.13 (m, 1H), 3.62 - 3.82 (m, 2H), 3.20 - 3.35 (m, 3H), 2.97 - 3.16 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.25 Hz, 1H), 2.26 - 2.37 (m, 1H), 2.05 (dt, J = 14.52, 7.10 Hz, 1H), 1.52 - 1.63 (m, 3H)。

30

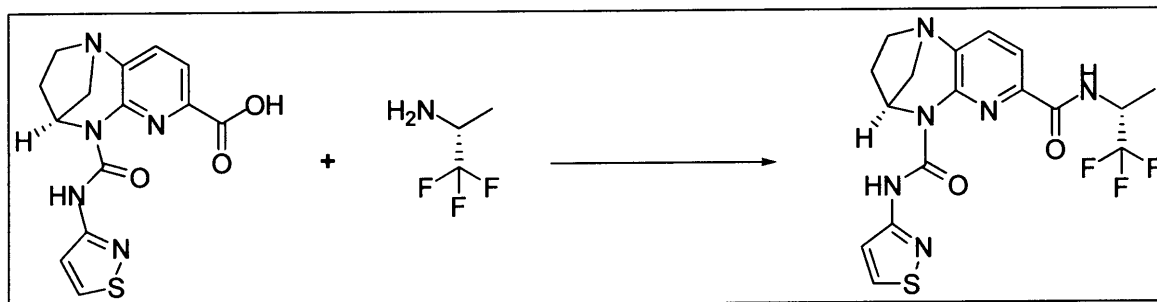
【0828】

実施例 190

(4 S) - N 5 - (イソチアゾール - 3 - イル) - N 7 - ((R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 , 4 - メタノピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 5 , 7 (2 H) - ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 9 8】



10

(4S)-5-(イソチアゾール-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.207mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、窒素下室温で(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(137mg、1.207mmol)、HATU(689mg、1.811mmol)およびDIPEA(1.265mL、7.24mmol)を添加し、次いで、16時間攪拌した。(TLC溶出系:DCM中10%MeOH;R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を水(15mL)でクエンチし、EtOAc(2×15mL)に抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを用いるGRACE、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:ACN、溶離液A中28%B)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N5-(イソチアゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(230mg、0.536mmol、収率44.4%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):427.15[M+H]⁺、R_t=2.22分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.46(s, 1H), 8.63(d, J=4.8Hz, 1H), 7.94(d, J=7.9Hz, 1H), 7.80(d, J=4.8Hz, 1H), 7.68(d, J=7.9Hz, 1H), 7.64-7.56(m, 1H), 5.62(dd, J=3.0, 6.0Hz, 1H), 5.00(td, J=7.2, 9.5Hz, 1H), 3.31-3.07(m, 3H), 3.07-2.95(m, 1H), 2.48-2.20(m, 1H), 2.19-2.00(m, 1H), 1.59(d, J=7.2Hz, 3H)。

30

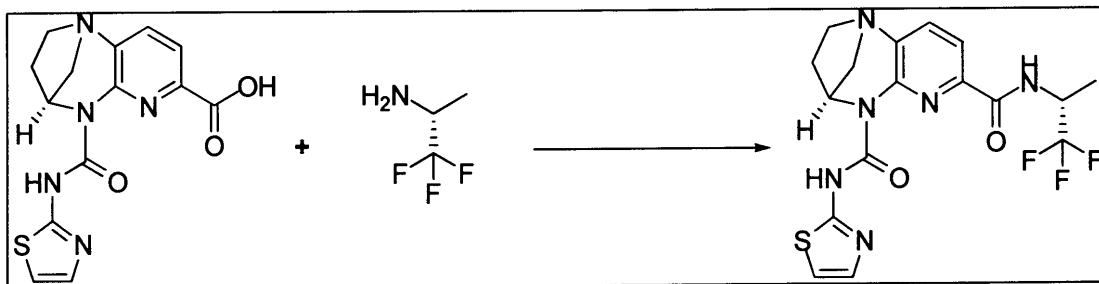
【0829】

実施例191

(4S)-N5-(チアゾール-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 4 9 9】



10

(4S)-5-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(270mg、0.815mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、窒素下室温で(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(92mg、0.815mmol)、HATU(465mg、1.222mmol)およびDIPEA(0.854mL、4.89mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC溶出系:DCM中10%MeOH; R_f = 0.3; UV活性)。反応混合物を水(15mL)でクエンチし、EtOAc(2×15mL)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを用いるGRACE、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:ACN、溶離液A中34%B)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N5-(チアゾール-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(32mg、0.074mmol、収率9.09%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 427.15 [$M+H$]⁺、 R_t = 2.18分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.89(s, 1H), 7.95(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.71(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.52-7.33(m, 2H), 6.95(d, J = 3.5Hz, 1H), 5.64(dd, J = 3.0, 5.8Hz, 1H), 5.10-4.90(m, 1H), 3.35-3.09(m, 3H), 3.09-2.83(m, 1H), 2.48-2.26(m, 1H), 2.20-1.96(m, 1H), 1.64(d, J = 7.2Hz, 3H)。

30

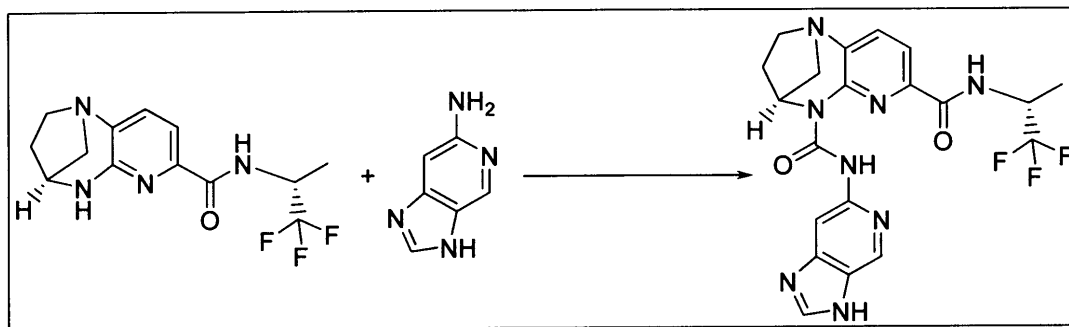
【0830】

実施例192

(4S)-N5-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化500】



10

(4S)-N-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(300mg、0.999mmol)のTHF(30mL)中攪拌溶液に、室温でTEA(0.836mL、5.99mmol)およびトリホスゲン(296mg、0.999mmol)を添加し、1時間攪拌した。次いで、3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-アミン(134mg、0.999mmol)を添加し、反応混合物を65℃で16時間加熱した。(TLC溶離液:100%EtOAc;R_f=0.2;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水(20mL)とDCM(2×30mL)に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(Grace機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:ACN、生成物をA中20%Bで溶出)によって精製し、化合物分画を濃縮し、NaHCO₃の飽和溶液で塩基性化し、水層をDCMで抽出した。DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な(4S)-N5-(3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(36mg、0.078mmol、収率7.82%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):461.17[M+H]⁺、R_t=1.64分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.04(br s, 1H), 12.75(br s, 1H), 8.59(br s, 1H), 8.33(br s, 2H), 8.24(br s, 1H), 7.76(br s, 2H), 5.50(br s, 1H), 5.01(br s, 1H), 3.20-2.89(m, 4H), 2.24(br s, 1H), 1.98(br s, 1H), 1.59(br d, J=6.4Hz, 3H)。

30

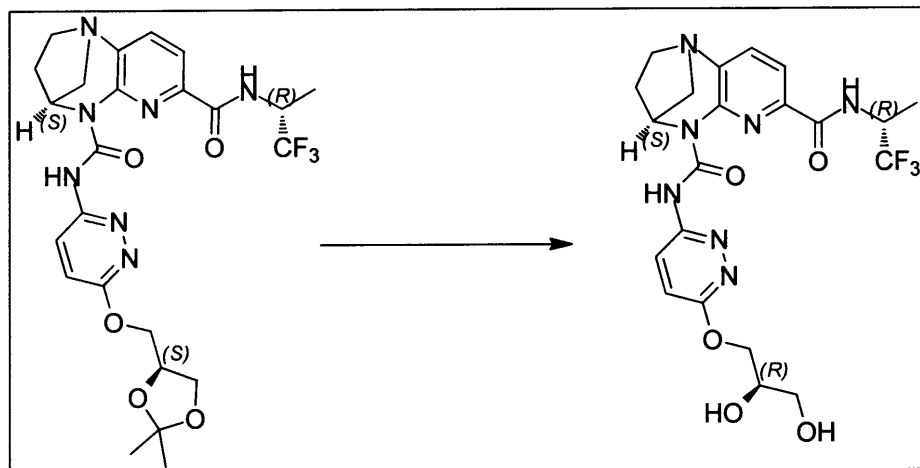
【0831】

実施例193

(4S)-N5-(6-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 0 1】



10

20

30

(4S)-N5-(6-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150 mg、0.272 mmol)のメタノール(5 mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl(1.5 mL、9.00 mmol)を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。(TLC溶離液：DCM中5% MeOH、Rf：0.3)。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物(4S)-N5-(6-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(101 mg、0.195 mmol、収率71.7%)が褐色固体として得られた。LCMS (m/z)：512.18 [M+H]⁺、Rt=1.68分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.81 (s, 1H), 8.40 (d, J=9.43 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.89 Hz, 2H), 7.70 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.43 Hz, 1H), 5.62 (dd, J=6.14, 3.07 Hz, 1H), 5.13-4.93 (m, 1H), 4.68-4.50 (m, 2H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.32-3.09 (m, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 1H), 1.69 (d, J=7.23 Hz, 3H)。

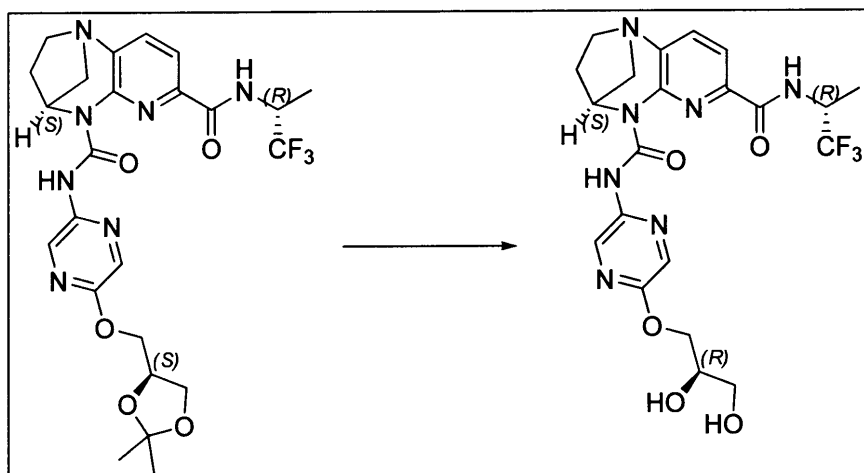
【0832】

実施例194

(4S)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 0 2】



10

20

30

40

(4S)-N5-(5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.907mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)中攪拌溶液に、0℃で塩酸(2mL、395mmol)を5分間にわたって滴加した。次いで、反応混合物を30℃で30分間攪拌した(TLC:酢酸エチル、 $R_f = 0.3$ 、UV活性)。有機溶媒を反応混合物から減圧下で完全に蒸発させ、得られた粗生成物を重炭酸ナトリウム溶液(15mL)で中和し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をn-ペンタン(2×20mL)を用いて研和し、ブフナー漏斗を通して濾過し、n-ペンタンですすぐと、所望の生成物(4S)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-N7-(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(245mg、0.466mmol、収率51.4%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):512.25[M+H]⁺、 $R_t = 1.72$ 分。

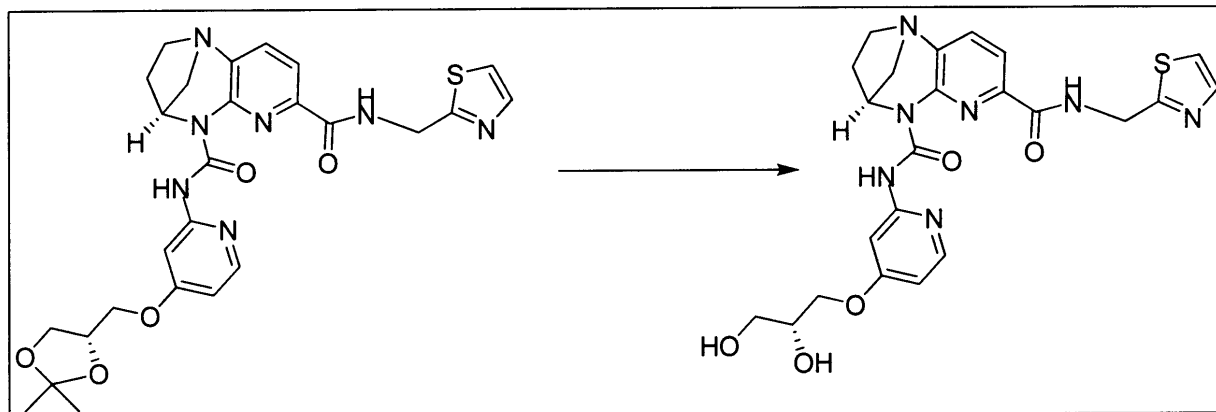
¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 13.11(s, 1H), 8.97(d, $J = 1.32$ Hz, 1H), 7.98-7.88(m, 2H), 7.69(d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.61-7.60(s, 1H), 5.65(dd, $J = 5.81, 3.18$ Hz, 1H), 5.04(dq, $J = 16.85, 7.24$ Hz, 1H), 4.55-4.39(m, 2H), 4.11(d, $J = 4.17$ Hz, 1H), 3.85-3.69(m, 2H), 3.29-3.20(m, 2H), 3.13-2.94(m, 3H), 2.44-2.31(m, 2H), 2.10-2.00(m, 1H), 1.56(s, 3H)。

【0833】

実施例195

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 0 3】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(300mg、0.544mmol)のメタノール(5mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl水溶液(0.459mL、5.44mmol)を添加し、反応混合物を2時間攪拌した。(TLC溶離液:100%EtOAc:R_f=0.2;UV活性)。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し(pH8~9まで)、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水(5mL)で希釈し、ジクロロメタン(2×50mL)に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、粗生成物をペンタン(2×10mL)を用いて研和すると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-2-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(204mg、0.395mmol、収率72.7%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):512.22[M+H]⁺、R_t=1.33分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 14.03-13.05(m, 1H), 9.10(br s, 1H), 7.95(br d, J=5.5Hz, 1H), 7.82-7.67(m, 3H), 7.66-7.50(m, 2H), 6.67(br d, J=4.2Hz, 1H), 5.39(br s, 1H), 4.95(br d, J=5.3Hz, 4H), 4.10(br d, J=6.1Hz, 1H), 4.02-3.89(m, 1H), 3.81(br s, 1H), 3.46(br s, 2H), 3.23-3.04(m, 3H), 2.98(br d, J=10.3Hz, 1H), 2.36-2.12(m, 1H), 2.06-1.80(m, 1H)

30

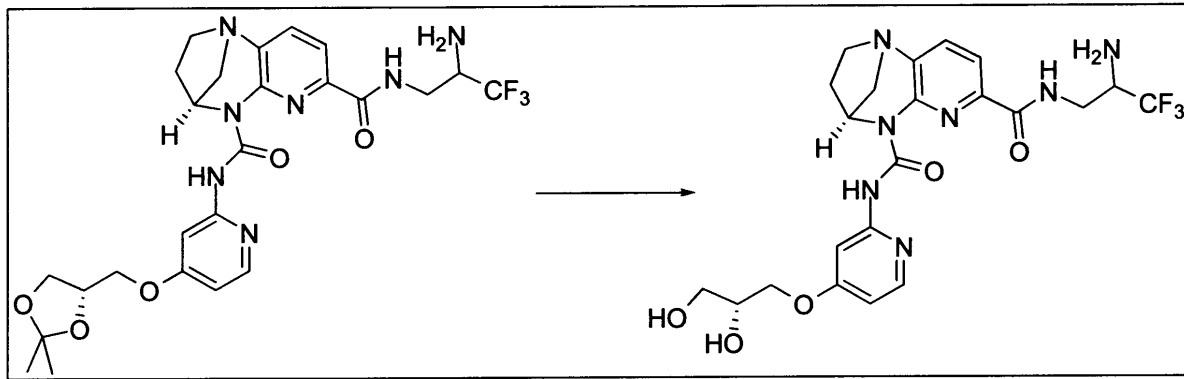
【0834】

実施例196

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 0 4】



10

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドのキラルSFCで最も速く溶出する異性体(500mg、0.884mmol)のメタノール(10mL)中溶液に、室温でHCl水溶液(0.077mL、0.884mmol)を添加し、2時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール、Rf値:0.1)。溶媒を蒸発させ、飽和NaHCO₃水溶液(50mL)で中和した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(355mg、0.668mmol、収率76%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):526.26[M+H]⁺、Rt=1.21分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.18(s, 1H), 8.44(br t, J=6.03Hz, 1H), 8.10(d, J=5.92Hz, 1H), 7.75-7.68(m, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 6.82-6.67(m, 1H), 5.43(dd, J=5.59, 2.96Hz, 1H), 5.05(br s, 1H), 4.74(br s, 1H), 4.12(dd, J=9.87, 3.95Hz, 1H), 3.96(dd, J=9.76, 6.25Hz, 1H), 3.83(br s, 1H), 3.76-3.53(m, 2H), 3.51-3.30(m, 3H), 3.25-3.03(m, 3H), 3.01-2.93(m, 1H), 2.28-2.11(m, 3H), 2.01-1.85(m, 1H)。

30

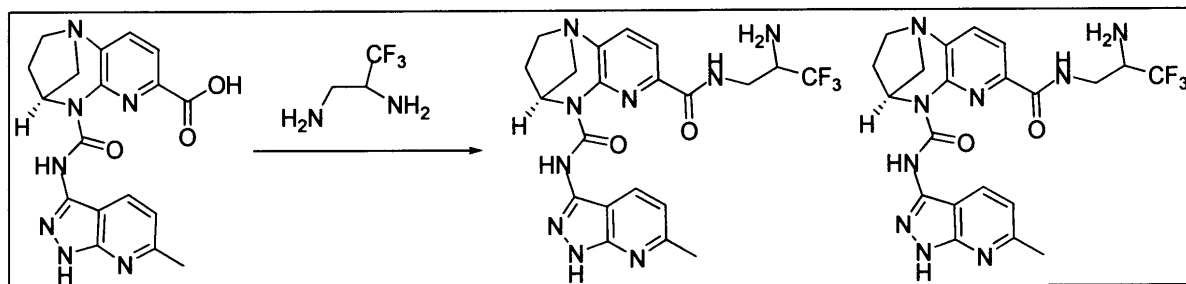
【0835】

実施例197

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 0 5】



10

(4S)-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.00g、2.64mmol)のDMF(50mL)中溶液に、HATU(1.002g、2.64mmol)、DIPEA(1.381mL、7.91mmol)、引き続き3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミン(0.405g、3.16mmol)を添加し、反応物を16時間攪拌した。

(TLC系:DCM中10%メタノール、Rf値:0.5)。反応混合物を冷水(100mL)で希釈し、室温で15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、真空中で乾燥させると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物が得られた。ジアステレオマーをキラルSFC(カラム/寸法:Chiralcel OD-H(250×21mm、5μ)、%CO₂:60.0、%共溶媒:40.0(メタノール中0.5%DEA)、総流量:70.0g/分、背圧:100.0bar、UV:216nm、スタック時間:4.0分、充填/注入:4.0mg、溶解度:メタノール;総注入回数:200、機器の詳細:Thar SFC-80)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。

20

ピーク1:最も速く溶出する異性体の分画を濃縮し、次いで、ジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.294mmol、収率11.17%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):490.22[M+1]⁺、Rt=1.49分。

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.07-12.86(m, 1H), 12.74(s, 1H), 8.54(br s, 1H), 8.44(br d, J=7.89Hz, 1H), 7.72(br d, J=7.89Hz, 1H), 7.60(br d, J=7.67Hz, 1H), 6.93-7.08(m, 1H), 5.48(br s, 1H), 3.65(br d, J=12.72Hz, 2H), 3.55(br s, 1H), 3.20-3.04(m, 4H), 2.57(s, 3H), 2.36-2.16(m, 1H), 2.07(br s, 3H)。

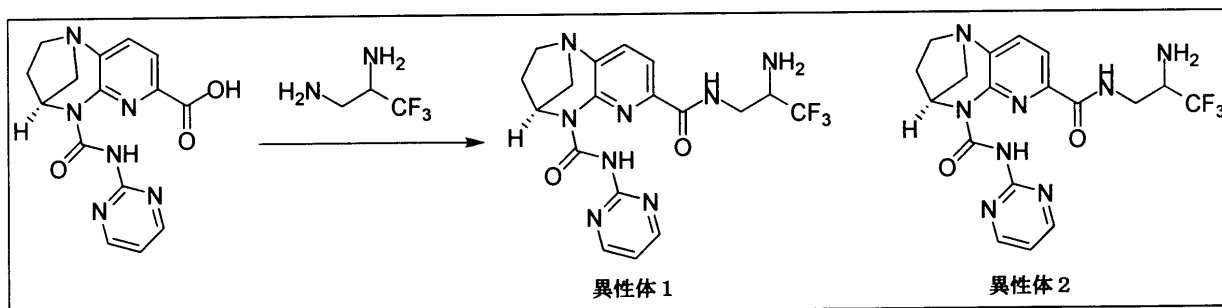
40

【0836】

実施例198

合成(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド

【化506】



10

(4S)-5-(ピリミジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(4g、12.26mmol)のDMF(20mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でHATU(6.99g、18.39mmol)、引き続いてDIPEA(6.42mL、36.8mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、固体3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミン(1.884g、14.71mmol)を一度に添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.3)。反応混合物を冷水(60mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(Grace機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、A中30%Bで溶出)によって精製した。合わせた生成物分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、水層をDCMで抽出した。合わせたDCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、所望の生成物がジアステレオマー混合物として得られた(1.5g、LCMS-92%)。ジアステレオマーを、キラルSFC精製(カラム/寸法:Chiralpak-IE(250×30)mm、5μ;移動相-A:n-ヘキサン中0.2%イソプロピルアミン;移動相-B:エタノール;方法-イソクラティック20:80(A:B);流量:40mL/分;温度:周囲;波長:264nm;実行時間:33分;スタッキング時間:17分 溶解度:わずかにDCMを添加したエタノール;充填性/注入:13.21mg/注入;総注入:114;機器の詳細:YMC prep-02)によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する2種の単一異性体を得られた。速く溶出する異性体の分画を濃縮し、クロマトグラフィー(Grace機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、A中32%Bで溶出)によってさらに精製すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.343mmol、収率2.80%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):437.27[M+H]⁺、R_t=1.29分。

20

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.31(s, 1H), 8.67(d, J=4.82Hz, 2H), 8.45(br t, J=6.03Hz, 1H), 7.55-7.81(m, 2H), 7.21(t, J=4.82Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.59, 2.74Hz, 1H), 3.71(dt, J=13.32, 5.29Hz, 1H), 3.56(br d, J=4.17Hz, 1H), 3.38(dt, J=13.76, 7.04Hz, 1H), 3.03-3.22(m, 3H), 2.93-3.00(m, 1H), 2.18-2.29(m, 1H), 2.12(br d, J=7.23Hz, 2H), 1.91(dt, J=13.92, 7.07Hz, 1H)。

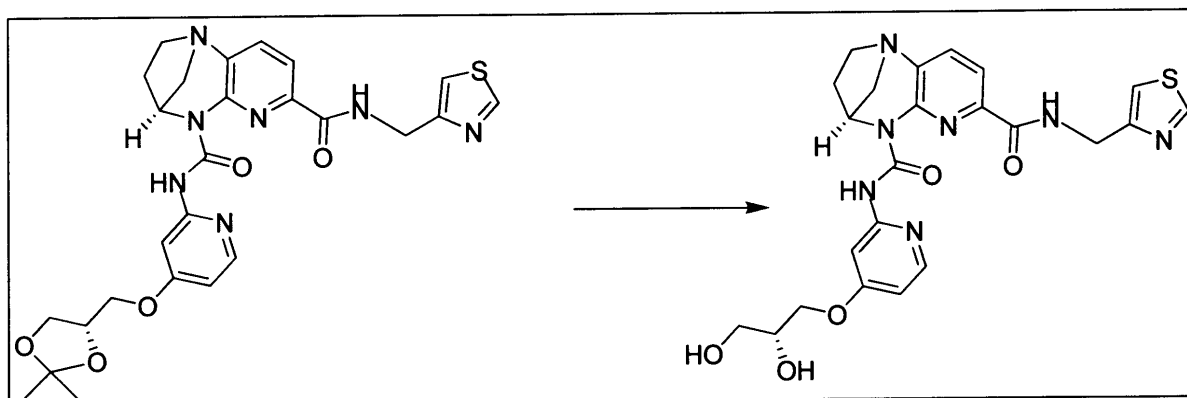
40

【0837】

実施例199

50

合成 (4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド：
【化507】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (250 mg、0.453 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、0℃でHCl水溶液 (3 mL、99 mmol) を添加し、2時間攪拌した。
(TLC溶離液：10% MeOHおよびDCM：R_f = 0.2；UV活性)。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し (pH 8~9まで)、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた固体を濾過し、水で洗浄すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(チアゾール-4-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (104 mg、0.202 mmol、収率44.6%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z)：512.22 [M+H]⁺、R_t = 1.28分。

20

¹H NMR：(400 MHz, CDCl₃)：δ ppm 13.76 (s, 1H), 8.91 (br t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 2.4, 5.7 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 3.1, 5.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 1.9, 6.0 Hz, 2H), 4.22-4.09 (m, 3H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.04 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H)

30

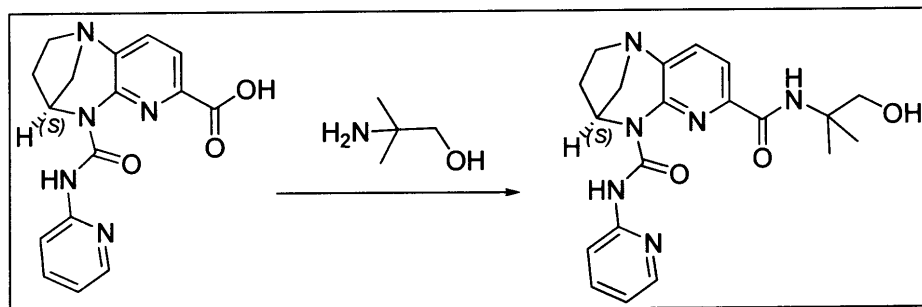
40

【0838】

実施例200

合成 (4S)-N7-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド

【化508】



10

(4S)-5-((1S,2S,3S,4S)-4-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-yl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-5H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepine-3-carboxylic acid (400 mg, 1.230 mmol) のDMF (4 mL) 中攪拌溶液に、0℃でHATU (935 mg, 2.459 mmol) およびDIPEA (1.074 mL, 6.15 mmol) を添加し、10分間攪拌した。次いで、0℃で2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (219 mg, 2.459 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中5% MeOH、 $R_f = 0.2$; UV活性)。反応混合物に氷冷水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (50 mL) に抽出した。分離した有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、溶離液EtOAc) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して所望の化合物を得て、これを水 (25 mL) およびACN (25 mL) に溶解し、凍結乾燥用に保管すると、(4S)-N-((1S,2S,3S,4S)-4-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-yl)-5-((1S,2S,3S,4S)-4-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-yl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-5H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepine-3-carboxamide (255 mg, 0.616 mmol, 収率50.1%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 397.03 [$M+H$]⁺、 $R_t = 1.67$ 分。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12.65 (s, 1H), 8.18–8.33 (m, 1H), 8.04–8.15 (m, 1H), 7.61–7.88 (m, 3H), 7.40–7.52 (m, 1H), 7.00–7.20 (m, 1H), 5.37–5.56 (m, 1H), 4.84 (t, $J = 5.92$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 6.14$ Hz, 2H), 3.02–3.24 (m, 3H), 2.85–3.00 (m, 1H), 2.23 (dddd, $J = 13.67, 9.84, 5.97, 3.84$ Hz, 1H), 1.86–2.09 (m, 1H), 1.34–1.56 (m, 6H)

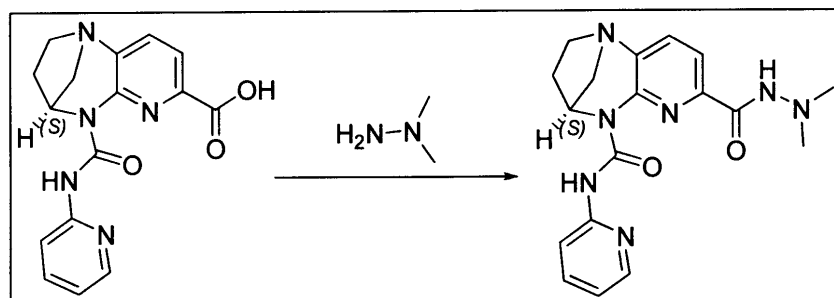
30

【0839】

実施例201

(4S)-7-((2,2-ジメチルヒドラジンカルボニル)-N-((1S,2S,3S,4S)-4-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-yl)-5-((1S,2S,3S,4S)-4-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-yl)-5H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepine-3-carboxamide の合成

【化509】



40

(4S)-5-((1S,2S,3S,4S)-4-(4-methylpyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrimidin-2-yl)-7-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-5H-pyrido[2,3-b][1,4]diazepine-3-carboxamide

50

ー1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(701 mg、1.844 mmol)およびDIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、0℃で1, 1-ジメチルヒドラジン(0.140 mL、1.844 mmol)を一度に添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中5% MeOH、 R_f = 0.4; UV活性)。反応混合物を氷冷水50 mLで希釈して固体を得て、これを濾過し、乾燥させると、(4S)-7-(2, 2-ジメチルヒドラジincarboxyl)-N-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミド(149 mg、0.403 mmol、収率43.7%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 368.10 [M+H]⁺、 R_t = 1.47分。

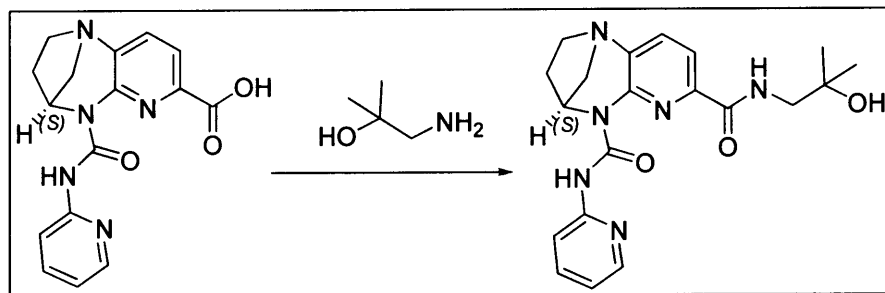
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 4.93, 0.99 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.83 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.93-7.17 (m, 1H), 5.65 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.20-3.31 (m, 2H), 3.06-3.20 (m, 1H), 2.85-3.05 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.19-2.41 (m, 1H), 1.97-2.17 (m, 1H)。

【0840】

実施例202

(4S)-N7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化510】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(800 mg、2.459 mmol)のDMF(5 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(1870 mg、4.92 mmol)およびDIPEA(1.288 mL、7.38 mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、0℃で1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(219 mg、2.459 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中10% MeOH、 R_f = 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)に注ぎ入れ、水層をEtOAc(2×35 mL)で抽出し、合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を、コンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、ヘキサン中95%酢酸エチルを使用)によって精製して純度90%の所望の化合物を得て、これを分取HPLC(カラム: XBridge[(150×19) mm 5 μ] 移動相A: 10 mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、移動相B: アセトニトリル; 方法-T% B 0/10、10/60、10.1/10、15/10; 流量: 19 mL/分; 溶解度: THF+ACN)によってさらに精製すると、(4S)-N7-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-

N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(120mg、0.302mmol、収率12.27%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):397.12 [M+H]⁺、R_t=1.56分。

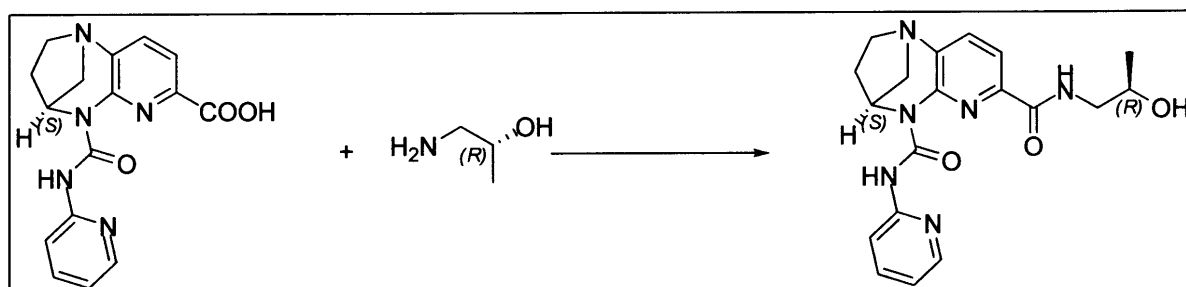
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.02(s, 1H), 8.29(ddd, J=5.04, 1.97, 0.88Hz, 1H), 8.21(dt, J=8.33, 0.88Hz, 1H), 8.04(br s, 1H), 7.88(d, J=7.89Hz, 1H), 7.61-7.79(m, 2H), 6.93-7.12(m, 1H), 5.65(ddd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.32(br s, 1H), 3.48-3.68(m, 2H), 3.08-3.33(m, 3H), 2.94-3.08(m, 1H), 2.23-2.42(m, 1H), 1.99-2.13(m, 1H), 1.33(d, J=2.85Hz, 6H).

【0841】

実施例203

(4S)-N7-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化511】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300mg、0.922mmol)および(R)-1-アミノプロパン-2-オール(104mg、1.383mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中攪拌溶液に、DIPEA(0.805mL、4.61mmol)、引き続いてHATU(701mg、1.844mmol)を室温で添加し、次いで、同じ温度で16時間攪拌した。(TLC溶媒:EtOAc中5%MeOH、Rf:0.5;UV活性)。反応混合物を氷冷水(10mL)と酢酸エチル(15mL×2)に分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、これを分取HPLC(カラム:XBridge C18(75×4.6mm、3.5μ)、移動相:A:0.01M重炭酸アンモニウム B:ACN;勾配:時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、8/95、12/95、12.1/5、15/5;カラム温度:周囲、流量:1.0mL/分;希釈液:ACN)によって生成すると、所望の生成物(4S)-N7-((R)-2-ヒドロキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(120mg、0.311mmol、収率33.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):383.09 [M+H]⁺、R_t=1.46分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.08(s, 1H), 8.30-8.25(m, 1H), 8.21-8.17(m, 1H), 8.03(br s, 1H), 7.87(d, J=7.89Hz, 1H), 7.77-7.70(m, 1H), 7.66(d, J=7.89Hz, 1H), 7.03(ddd, J=7.29, 4.99, 1.10Hz, 1H), 5.67(ddd, J=6.03, 3.18Hz, 1H), 4.23(br s, 1H), 4.15-4.08(m, 1H), 3.74(ddd, J=

13.70, 6.47, 2.85 Hz, 1H), 3.42 (ddd, $J=13.70, 8.00, 5.70$ Hz, 1H), 3.32–3.09 (m, 3H), 3.06–2.99 (m, 1H), 2.39–2.28 (m, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.30 (d, $J=6.36$ Hz, 3H).

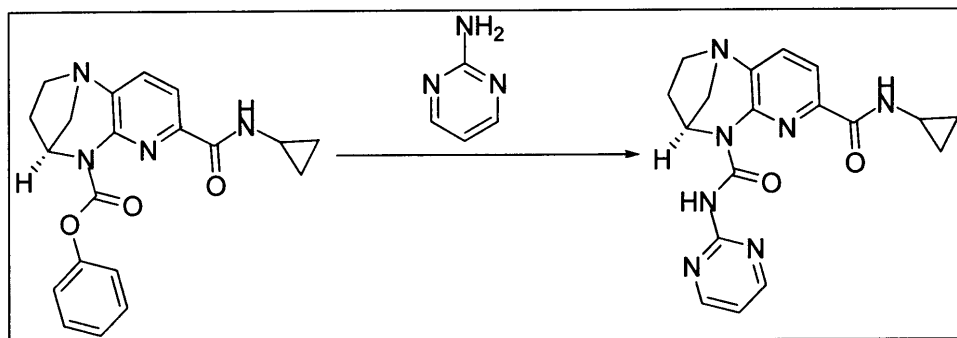
【0842】

実施例204

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化512】

10



20

ピリミジン-2-アミン (157 mg、1.647 mmol) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、1 M LiHMDS (2.74 mL、2.74 mmol) の溶液を窒素下-78℃で滴加し、30分間攪拌し、次いで、(4S)-フェニル7-(シクロプロピルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート (500 mg、1.372 mmol) の THF (5 mL) 中溶液を添加した。得られた反応混合物を-78℃で1時間および室温で6時間攪拌した。(TLC系: DCM中5% MeOH、Rf値: 0.3)。反応混合物をNH₄Cl水溶液 (10 mL) でクエンチし、水層をEtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液DCM中2.8% MeOH) によって精製すると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (280 mg、0.761 mmol、収率55.5%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 366.09 [M+H]⁺、Rt=1.43分。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.74 (s, 1H), 8.65 (d, $J=4.82$ Hz, 2H), 7.80–8.02 (m, 2H), 7.66 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=4.93$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=5.92, 3.29$ Hz, 1H), 3.16–3.28 (m, 2H), 2.98–3.13 (m, 3H), 2.19–2.43 (m, 1H), 1.94–2.15 (m, 1H), 0.73–0.99 (m, 4H)

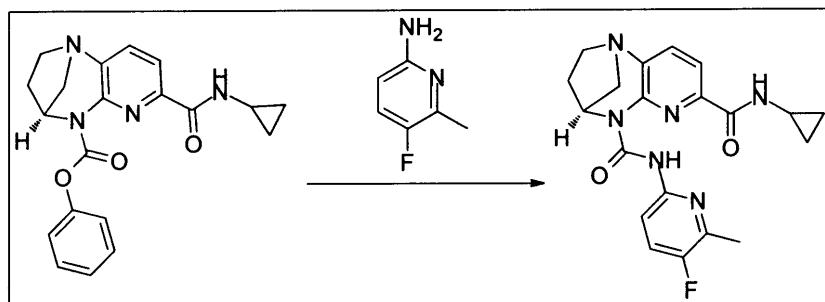
40

【0843】

実施例205

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 1 3】



10

5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン (346 mg、2.74 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 中攪拌溶液に、THF 中 1.0 M LiHMDS (2.74 mL、2.74 mmol) の溶液を窒素雰囲気下 -78 °C で添加した。得られた反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物に、(4S)-フェニル7-(シクロプロピルカルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5 (2H)-カルボキシレート (500 mg、1.372 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液を -78 °C で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、室温で 6 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% MeOH、Rf: 0.5)。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (30 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL)、食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ 溶離液: DCM 中 4% MeOH) によって精製すると、粘着性固体が得られた。粘着性固体をジエチルエーテル (5 mL) および n-ペンタン (10 mL) の混合物で洗浄し、濾過し、十分乾燥させると、所望の生成物 (4S)-N7-シクロプロピル-N5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (220 mg、0.552 mmol、収率 40.2%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 397.08 [M+H]⁺、R_t = 2.09 分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.80 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 8.99, 3.51 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.66 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.51 (d, J = 2.85 Hz, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H)。

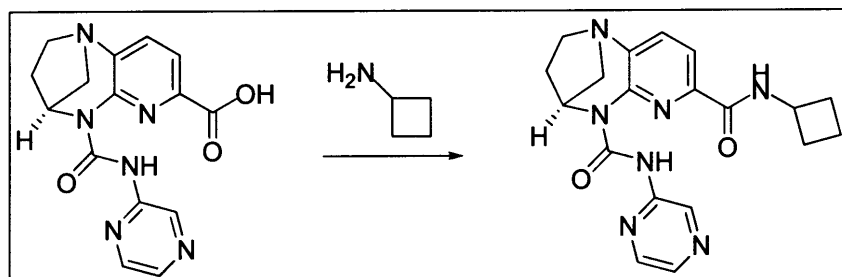
【0844】

実施例 206

40

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 1 4】



10

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.532 mmol)のDMF(10 mL)中攪拌溶液に、HATU(874 mg、2.298 mmol)、引き続きTEA(0.641 mL、4.60 mmol)を添加し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。次いで、シクロブタンアミン(218 mg、3.06 mmol)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5% MeOH、Rf:0.4;UV活性)。水(25 mL)を反応混合物に添加し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM中0.5~1.5% MeOH)によって精製すると、(4S)-N7-シクロブチル-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(450 mg、1.183 mmol、収率77%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):380.11[M+H]⁺;Rt=1.83分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.44(s, 1H), 9.54(d, J=1.53 Hz, 1H), 8.35(d, J=2.63 Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.52, 1.64 Hz, 1H), 7.90(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.74(br d, J=7.02 Hz, 1H), 7.65(d, J=7.89 Hz, 1H), 5.65(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.62-4.84(m, 1H), 3.08-3.28(m, 3H), 2.94-3.05(m, 1H), 2.40-2.48(m, 2H), 2.16-2.37(m, 3H), 1.95-2.11(m, 1H), 1.73-1.92(m, 2H)。

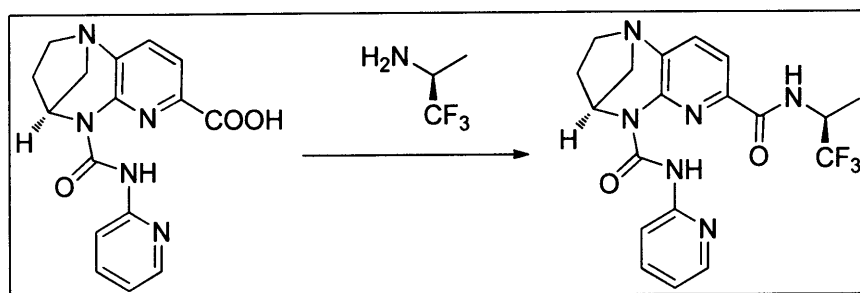
30

【0845】

実施例 207

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 1 5】



40

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300

50

mg、0.922 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0 °C で HATU (701 mg、1.844 mmol) および DIPEA (0.322 mL、1.844 mmol) を添加した。この反応混合物に、(S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン、塩酸塩 (207 mg、1.383 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 系: ニート酢酸エチル。R_f 値: 0.25)。反応混合物を氷水 (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (15 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離液: 石油エーテル中 70 % 酢酸エチル) によって精製すると、純粋な化合物 (4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (190 mg、0.450 mmol、収率 48.8 %) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 421.06 [M+H]⁺、R_t = 3.44 分。

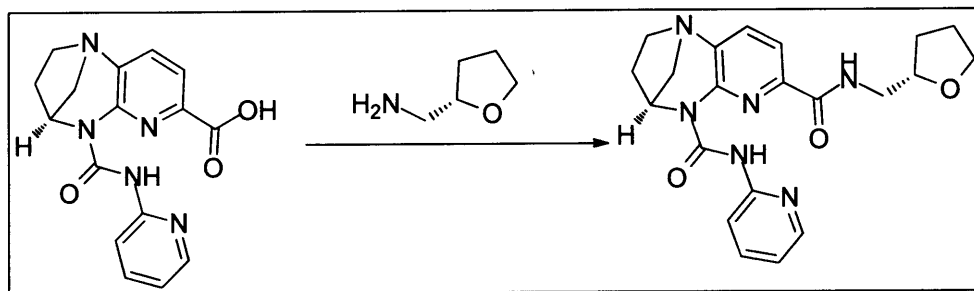
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.25 (s, 1H), 8.33-8.19 (m, 1H), 8.20-8.08 (m, 1H), 8.04-7.87 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.75-5.60 (m, 1H), 5.16-4.92 (m, 1H), 3.34-3.16 (m, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 3H)。

【0846】

実施例 208

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 516】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 中攪拌溶液に、室温で DIPEA (0.483 mL、2.77 mmol) および HATU (701 mg、1.844 mmol) を添加し、これを室温で 10 分間攪拌した。次いで、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン (0.236 mL、1.844 mmol) を 24 ~ 27 °C で添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 5 % MeOH / DCM R_f: 0.5; UV 活性)。反応混合物を氷冷水 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100 ~ 200 メッシュ、溶離液: ヘキサン中 90 % 酢酸エチル) によって精製して、純度 75 % の所望の化合物を得て、これを分取 HPLC (条件; MP-A: 5 Mm 重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Xbrdige (150 x 30) mm 5 μ 方法: 65:3

5 イソクラティック 流量：19 ml / 分 溶解度：THF + CAN + MeOH) によってさらに精製すると、(4S)-N7-(ピリジン-2-イル)-N7-((S)-テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(128 mg、0.313 mmol、収率33.9%)が白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 409.15 [M+H]⁺、Rt=1.75分。

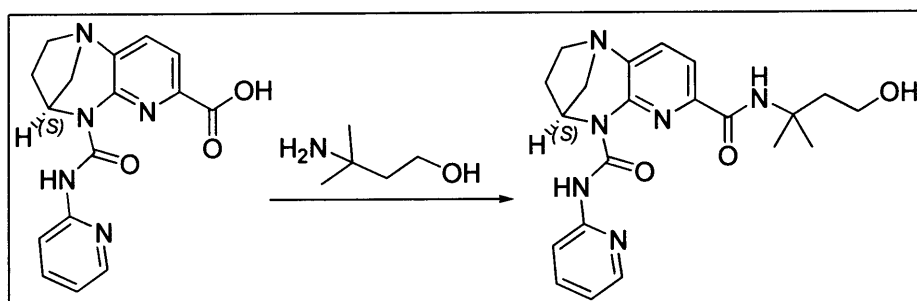
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.57 (s, 1H), 8.39-8.22 (m, 1H), 8.09 (d, J=8.33 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 1H), 7.6 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 1H), 5.61 (dd, J=5.92, 3.29 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=6.58, 5.48 Hz, 1H), 4.04-3.81 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 3.59 (dt, J=13.32, 6.39 Hz, 1H), 3.37-3.17 (m, 3H), 3.13 (d, J=12.28 Hz, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 5H), 1.82-1.64 (m, 1H).

【0847】

実施例209

(4S)-N7-(4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化517】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のDMF(4 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(1169 mg、3.07 mmol)およびDIPEA(0.805 mL、4.61 mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、0℃で3-アミノ-3-メチルブタン-1-オール(174 mg、1.691 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液：DCM中5% MeOH、R_f=0.2; UV活性)。反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(50 mL)および食塩水で洗浄した。分離した有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液DCM中5%メタノール)によって精製して純度87%の所望の化合物を得て、これを分取HPLC(カラム：XBridge C18(150×4.6 mm、3.5 μm); 移動相：A: 5 mM重炭酸アンモニウム; B: ACN、勾配：時間/% B: 0/10、1/10、10/50、15/50、18/98、20/98、20.1/10、25/10; カラム温度：周囲; 流量：0.8 mL / 分; 希釈液：ACN)によってさらに精製すると、所望の化合物が無色ゴムとして得られた。生成物を水(25 mL)およびACN(20 mL)に溶解し、凍結乾燥用に保管すると、(4S)-N7-(4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(120 mg、0.291 mmol、収率18.94%)が白色固体として得られた。LCMS (

m/z) : 411.16 [M+H]⁺、R_t = 1.71分。

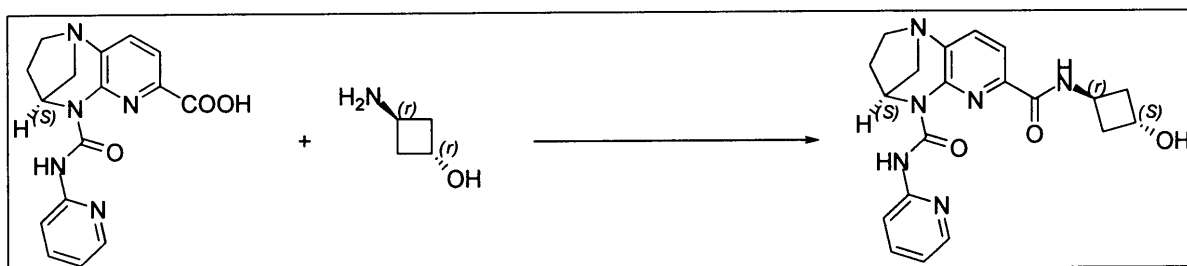
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 12.64 (s, 1H), 8.29 (br d, J=3.95Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.33Hz, 1H), 7.76-7.96 (m, 1H), 7.59-7.75 (m, 3H), 7.12 (dd, J=6.91, 5.37Hz, 1H), 5.47 (dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.43-3.67 (m, 2H), 3.02-3.27 (m, 3H), 2.81-3.00 (m, 1H), 2.14-2.47 (m, 3H), 1.86-2.13 (m, 1H), 1.46 (s, 6H)

【0848】

実施例210

(4S)-N7-((1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化518】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300mg、0.922mmol)および(1r, 3r)-3-アミノシクロブタノール塩酸塩(171mg、1.383mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中懸濁液に、DIEA(0.805mL、4.61mmol)、引き続いてHATU(701mg、1.844mmol)を室温で添加し、次いで、同じ温度で16時間攪拌した。(TLC系：酢酸エチル中5%MeOH; R_f: 0.5; UV活性)。反応混合物を氷冷水(20mL)と酢酸エチル(20mL×2)に分配した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲルを使用、カラムを酢酸エチル中5%MeOHで溶出)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-((1r, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(122mg、0.303mmol、収率32.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 395.07 [M+H]⁺、R_t = 1.47分。

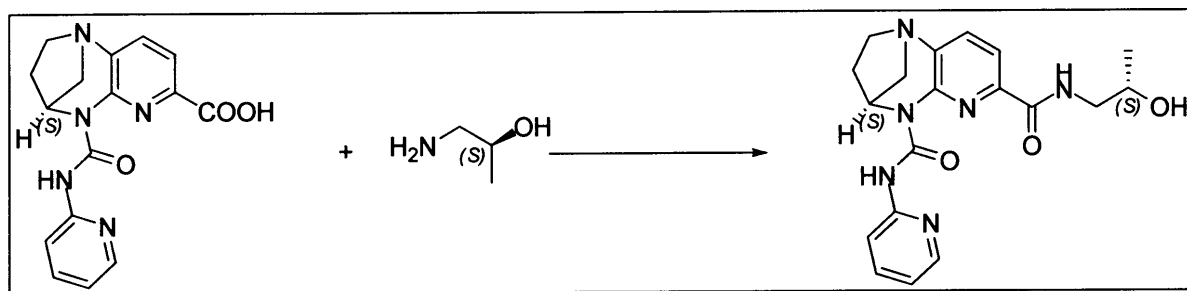
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.19(s, 1H), 8.27-8.20(m, 2H), 7.98(d, J=6.80Hz, 1H), 7.91(d, J=7.89Hz, 1H), 7.71-7.76(m, 1H), 7.65(d, J=7.89Hz, 1H), 7.04(ddd, J=7.29, 4.99, 0.88Hz, 1H), 5.67(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.86-4.77(m, 1H), 4.73-4.67(m, 1H), 3.27-3.20(m, 2H), 3.15-3.10(m, 1H), 3.04-2.99(m, 2H), 2.70-2.61(m, 2H), 2.52-2.45(m, 2H), 2.37-2.29(m, 1H), 2.05(dt, J=14.09, 6.88Hz, 1H)。

【0849】

実施例211

(4S)-N7-((S)-2-ヒドロキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5

, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成
【化519】



10

(4S) - 5 - (ピリジン - 2 - イルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 7 - カルボン酸 (300 mg、0.922 mmol) および (S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (104 mg、1.383 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (0.805 mL、4.61 mmol)、引き続き HATU (701 mg、1.844 mmol) を室温で添加し、次いで、同じ温度で 16 時間攪拌した。(TLC 系：ニート酢酸エチル R_f: 0.2、UV 活性)。反応混合物を氷冷水 (10 mL) と酢酸エチル (15 mL × 2) に分配した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。これを分取 HPLC (条件：カラム：XBRIDGE C18 (75 × 4.6 mm、3.5 μm)：移動相：A：0.01 M 重炭酸アンモニウム B：ACN：勾配：時間/% B：0/5、0.8/5、5/50、8/95、12/95、12.1/5、15/5：カラム温度：周囲、流量：1.0 mL/分：希釈液：ACN) によって精製すると、所望の生成物 (4S) - N7 - ((S) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N5 - (ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (143 mg、0.371 mmol、収率 40.2%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z)：383.09 [M+H]⁺、R_t = 1.48 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 13.05 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.73 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 7.29, 5.10, 0.99 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.78 (ddd, J = 13.70, 6.91, 2.85 Hz, 1H), 3.34 (ddd, J = 13.59, 8.33, 5.26 Hz, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.34 (ddt, J = 14.22, 8.69, 5.54, 5.54 Hz, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.36 Hz, 3H)

30

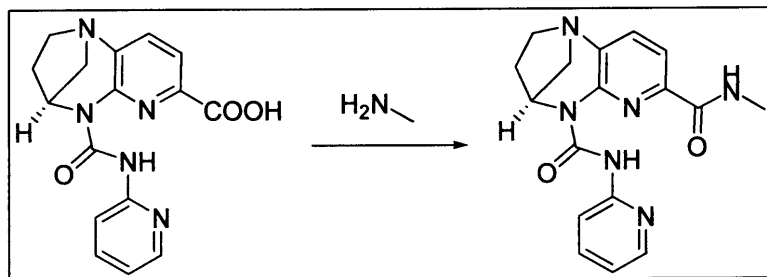
【0850】

40

実施例 212

(4S) - N7 - メチル - N5 - (ピリジン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成

【化 5 2 0】



10

(4S)-5-((2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-2-yl)carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-7-carboxylic acid (300 mg, 0.922 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中攪拌溶液に、室温でDIPEA (0.322 mL, 1.844 mmol)、引き続いてHATU (701 mg, 1.844 mmol) を添加し、1時間攪拌した。次いで、メタンアミン (43.0 mg, 1.383 mmol) を反応混合物に添加し、16時間攪拌した。(TLC系: R_f : 0.6、DCM中5%メタノール)。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離液: DCM中2%メタノール) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N-7-メチル-N-5-((2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-2-yl)carbamoyl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin-5,7(2H)-dicarbonylsamide (110 mg, 0.316 mmol, 収率34.3%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 339.1 $[M+H]^+$ 、 R_t =1.54分。

20

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 13.72 (s, 1H), 8.35–8.18 (m, 2H), 8.10 (d, J =8.33 Hz, 1H), 7.88 (d, J =7.89 Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, 1H), 7.65 (d, J =7.89 Hz, 1H), 7.02 (dd, J =6.80, 5.26 Hz, 1H), 5.60 (dd, J =5.81, 3.18 Hz, 1H), 3.30–3.10 (m, 6H), 3.05–2.99 (m, 1H), 2.37–2.26 (m, 1H), 2.05 (dt, J =14.41, 7.37 Hz, 1H)。

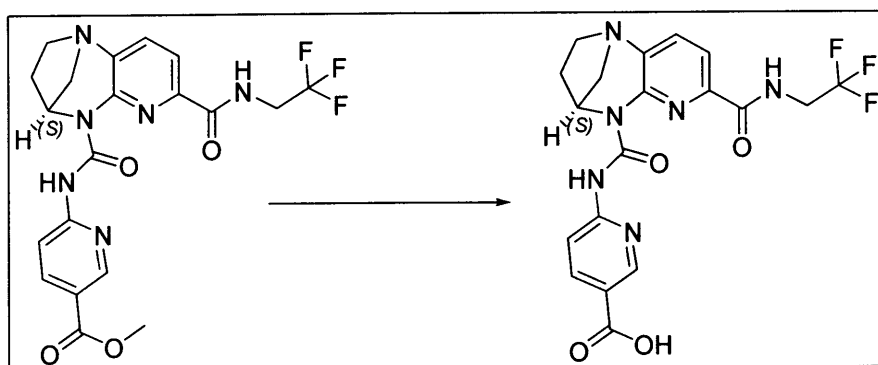
30

【0851】

実施例 213

6-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-5-carboxylate)ニコチン酸の合成

【化 5 2 1】



40

メチル 6-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin-5-carboxylate)ニコチン酸の合成

50

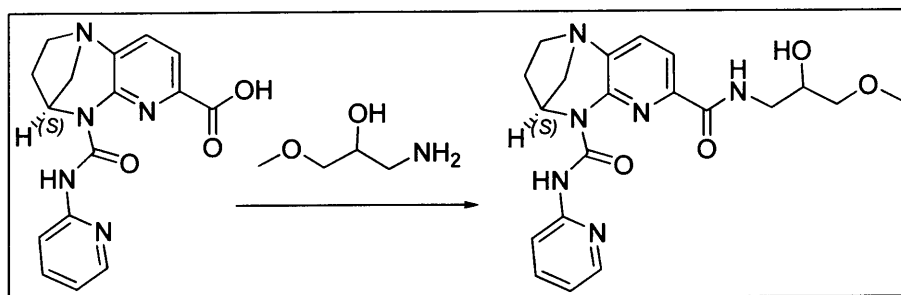
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5-カルボキサミド) ニコチネート (2.7 g、5.81 mmol) の THF (20 mL)、メタノール (20 mL) および水 (6.00 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 0℃ で LiOH (0.139 g、5.81 mmol) を一度に添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH、 R_f = 0.2; UV 活性)。反応混合物を半分の体積に濃縮し、冷水で希釈し、次いで、クエン酸で中和した。この過程の間、沈殿した淡褐色固体を濾過し、真空下で乾燥させて粗化合物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 5% MeOH で溶出) によって精製すると、6-(4S)-7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5-カルボキサミド) ニコチン酸 (900 mg、1.942 mmol、収率 33.4%) が淡褐色固体として得られた。LCMS (m/z): 451.12 $[M+H]^+$ 、 R_t = 1.84 分。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.61 (s, 1H), 13.08–13.25 (m, 1H), 8.86 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 8.61 (br t, J = 6.36 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.77, 2.19 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 7.73–7.81 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.25–4.41 (m, 2H), 3.06–3.23 (m, 3H), 2.96–3.03 (m, 1H), 2.18–2.34 (m, 1H), 1.97 (dt, J = 14.20, 7.26 Hz, 1H) [0852]

実施例 214

(4S)-N7-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 522】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (800 mg、2.459 mmol) の DMF (4 mL) 中攪拌溶液に、0℃ で HATU (1870 mg、4.92 mmol) および DIPEA (1.288 mL、7.38 mmol) を添加し、10 分間攪拌した。次いで、0℃ で 1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール (284 mg、2.71 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH、 R_f = 0.2; UV 活性)。反応混合物を氷冷水 (40 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×60 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。得られた粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 5% MeOH) によって精製すると、ジアステレオマー混合物 (500 mg、HPLC-91%) が高粘性液体として得られた。このジアステレオマー混合物を、キラル SFC (カラム/寸法: Lux Amylose-2 (250×30) mm; % CO_2 : 50.0%; % 共溶媒: 50.0% (100% MeOH); 総流量: 70.0 g/分; 背圧: 100.0 bar; UV: 259 nm; スタック時間: 10.50 分; 充填/注入: 26 mg; 溶解度: MeOH; 機器の詳細: Thar SFC-80) によってさらに分離すると、2 種の単

一の未知エナンチオマーが得られた。SFCから最も速く溶出する分画を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄して、所望のピークのみ180mgを脂肪族不純物と共に得て、これをコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、DCM中5%MeOH）によってさらに精製し、引き続いて凍結乾燥すると、所望の化合物（4S）-N7-（2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル）-N5-（ピリジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（128mg、0.303mmol、収率12.32%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：413.14 [M+H]⁺、R_t=1.45分。

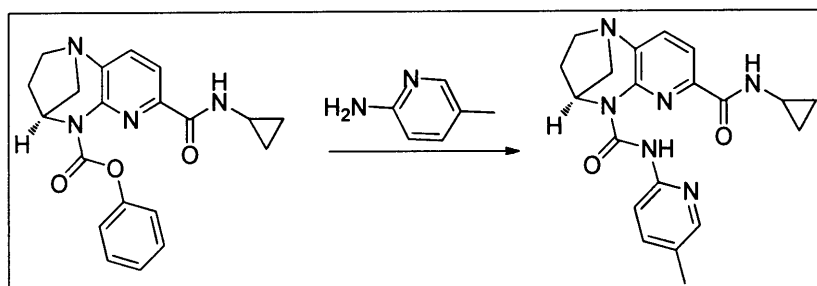
¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.24（s, 1H）, 8.11-8.35（m, 3H）, 7.86（d, J=7.89Hz, 1H）, 7.59-7.78（m, 2H）, 6.90-7.15（m, 1H）, 5.65（dd, J=6.03, 3.18Hz, 1H）, 4.06-4.33（m, 2H）, 3.82（ddd, J=13.87, 6.52, 3.73Hz, 1H）, 3.43-3.64（m, 3H）, 3.37（s, 3H）, 3.10-3.30（m, 3H）, 2.94-3.07（m, 1H）, 2.33（dddd, J=14.03, 9.81, 5.97, 4.17Hz, 1H）, 1.99-2.13（m, 1H）。

【0853】

実施例215

（4S）-N7-シクロプロピル-N5-（5-メチルピリジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化523】



5-メチルピリジン-2-アミン（297mg、2.74mmol）のテトラヒドロフラン（THF）（20mL）中攪拌溶液に、THF中1.0M LiHMDS（2.74mL、2.74mmol）の溶液を窒素雰囲気下-78℃で添加した。得られた反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物に、（4S）-フェニル7-（シクロプロピルカルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5（2H）-カルボキシレート（500mg、1.372mmol）のテトラヒドロフラン（10mL）中溶液を-78℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、6時間攪拌した。（TLC系：DCM中5%MeOH、R_f：0.5）。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（30mL）でクエンチし、水層をEtOAc（3×30mL）で抽出した。合わせた有機層を水（20mL）、食塩水溶液（20mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル100~200メッシュ、溶離液：DCM中4%MeOH）によって精製すると、粘着性固体が得られた。粘着性固体をジエチルエーテル（5mL）およびn-ペンタン（15mL）の混合物で洗浄すると、所望の生成物（4S）-N7-シクロプロピル-N5-（5-メチルピリジン-2-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（315mg、0.830mmol、収率60.5%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：379.12 [M+H]⁺、R_t=1.89分。

¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 13.24（br s, 1H）

), 8.12 (s, 1H), 8.06–7.95 (m, 2H), 7.91 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.67$ Hz, 1H), 7.59–7.43 (m, 1H), 5.63 (dd, $J=5.70$, 3.07 Hz, 1H), 3.28–3.07 (m, 4H), 3.04–2.97 (m, 1H), 2.40–2.24 (m, 4H), 2.13–1.92 (m, 1H), 1.00–0.81 (m, 4H).

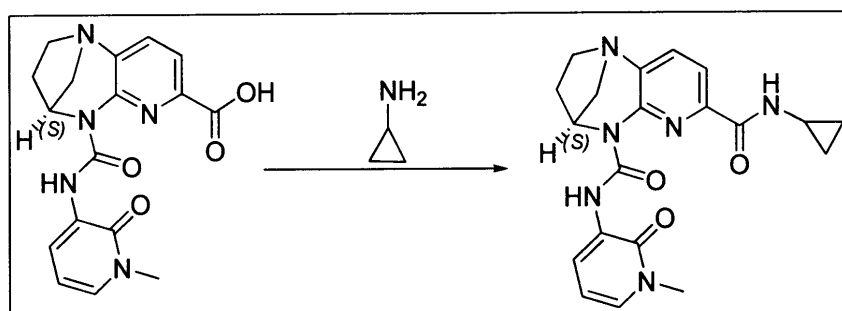
【0854】

実施例 216

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

10

【化524】



20

(4S)-5-((1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (350 mg、0.985 mmol) の DMF (3.5 mL) 中攪拌溶液に、0℃で HATU (749 mg、1.970 mmol)、DIPEA (0.516 mL、2.95 mmol) を添加し、10 分間攪拌した。次いで、シクロプロパンアミン (67.5 mg、1.182 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: $R_f=0.3$; UV 活性)。反応混合物を氷冷水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、溶離液 100% EtOAc) によって精製すると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (250 mg、0.623 mmol、収率 63.3%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 395.10 [$M+H$]⁺、 $R_t=1.73$ 分。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.20 (s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.38 (dd, $J=7.56$, 1.64 Hz, 1H), 8.04 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=6.80$, 1.53 Hz, 1H), 6.31 (t, $J=7.13$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J=6.03$, 3.18 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.11–3.28 (m, 4H), 2.98 (d, $J=3.29$ Hz, 1H), 2.24–2.34 (m, 1H), 2.00 (dt, $J=14.36$, 7.29 Hz, 1H), 0.91–0.97 (m, 2H), 0.78–0.86 (m, 2H)

40

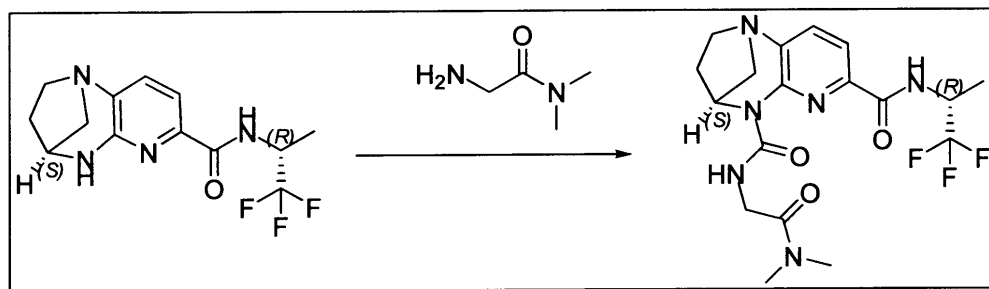
【0855】

実施例 217

(4S)-N5-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

50

【化 5 2 5】



10

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (1g、3.33mmol) のテトラヒドロフラン (40mL) 中攪拌溶液に、0℃でTEA (2.321mL、16.65mmol) を添加し、10分間攪拌した。次いで、トリホスゲン (0.988g、3.33mmol) を0℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で45分間攪拌した。45分後、2-アミノ-N,N-ジメチルアセトアミド (0.340g、3.33mmol) のTHF (4mL) 溶液を0℃で5分間にわたって添加した。得られた黄色懸濁液を70℃で24時間攪拌した。(TLC 10%MeOH/DCM Rf: 0.4; UV活性)、室温に冷却し、水 (20mL) で希釈し、酢酸エチル (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (15mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を分取HPLC (条件: MP-A: 10mM重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Kromasil フェニル (150×25) 10μ方法: イソクラティック (A:B) = 50:50 流量: 20mL/分 溶解度: ACN) によって生成すると、所望の生成物 (4S)-N5-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドが灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 429.09 [M+H]⁺、Rt = 1.86分。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 10.14 (t, J = 3.62Hz, 1H), 9.13 (d, J = 9.21Hz, 1H), 7.65-7.92 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 5.92, 2.63Hz, 1H), 5.09-4.85 (m, 1H), 4.24 (d, J = 3.29Hz, 2H), 3.30-3.12 (m, 1H), 3.08-2.88 (m, 4H), 2.9-2.50 (dt, J = 3.67, 1.78Hz, 5H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 13.76, 7.04Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.23Hz, 3H)。

30

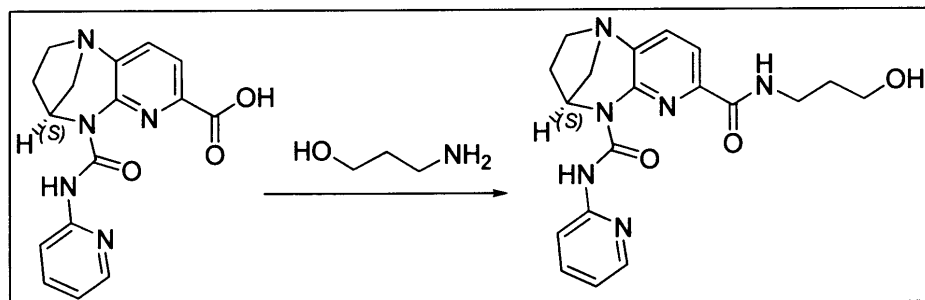
【0856】

実施例218

(4S)-N7-(3-ヒドロキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 2 6】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルボモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(3 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(701 mg、1.844 mmol)、DIPEA(0.483 mL、2.77 mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、0℃で3-アミノプロパン-1-オール(76 mg、1.014 mmol)を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.2、UV活性)。反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、溶離液DCM中5%メタノールを使用)によって精製して純度90%の所望の化合物を得て、これを分取HPLC(カラム:XBridge C18(150×4.6 mm、3.5 μm);移動相A:0.01 mM重炭酸アンモニウム;B:CAN;勾配-時間/%B:0/5、0.8/5、5/50、8/95、12/95、12.5/5、15/5;カラム温度:周囲、流量:0.8 mL/分、希釈液:ACN)によってさらに精製すると、所望の化合物が無色油として得られた。これを水(25 mL)およびACN(10 mL)に溶解し、凍結乾燥用に保管すると、(4S)-N7-(3-ヒドロキシプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(110 mg、0.284 mmol、収率30.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):383.12[M+H]⁺、R_t=2.94分。

20

30

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):δ ppm 13.42(br s, 1H), 8.47(br s, 1H), 8.22-8.33(m, 1H), 8.11(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.87(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.58-7.81(m, 2H), 7.03(ddd, J=7.29, 4.99, 0.88 Hz, 1H), 5.61(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.68-3.89(m, 5H), 3.11-3.30(m, 3H), 2.98-3.06(m, 1H), 2.20-2.42(m, 1H), 1.83-2.10(m, 3H)。

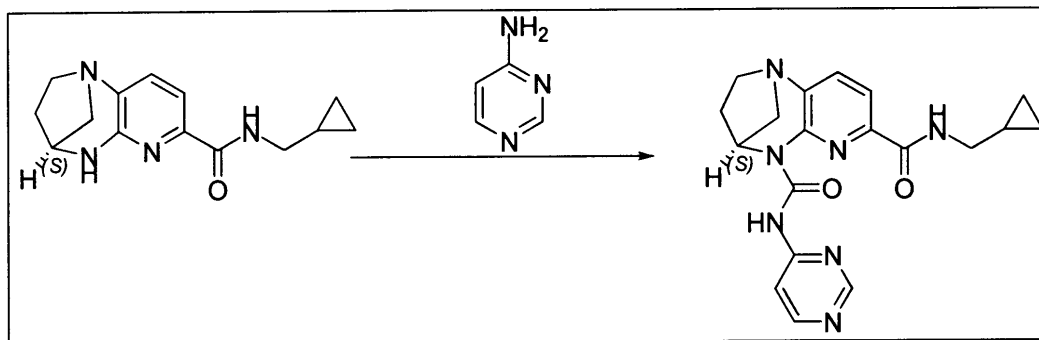
【0857】

実施例 219

40

(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(ピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 2 7】



10

(4S)-N-(シクロプロピルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(600mg、2.323mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)中攪拌溶液に、トリホスゲン(689mg、2.323mmol)、引き続きTEA(1.295mL、9.29mmol)を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌した後、窒素下、テトラヒドロフラン(2.5mL)中ピリミジン-4-アミン(265mg、2.79mmol)を添加した。得られた反応混合物を65℃で12時間攪拌した。(TLC 5%MeOH/DCM Rf: 0.4; UV活性)。次いで、水(10mL)を反応混合物に添加した。水層をEtOAc(2×5mL)で抽出し、合わせた有機層を無水Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得て、これを分取HPLC(条件: MP-A: 10mM重炭酸アンモニウム(水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Kromフェニル(150×25)10μ 方法: イソクラティック(A:B)=55:45 流量: 20mL/分 溶解度: ACN+MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-(シクロプロピルメチル)-N5-(ピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(91mg、0.236mmol、収率10.14%)が淡桃色固体として得られた。LCMS(m/z): 380.09 [M+H]⁺、Rt=1.73分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.48(s, 1H), 8.85(d, J=1.10Hz, 1H), 8.69(d, J=5.70Hz, 1H), 8.38-8.11(m, 1H), 8.04(dd, J=5.70, 1.32Hz, 1H), 7.81-7.63(m, 2H), 5.44(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 3.33-3.25(m, 2H), 3.22-3.06(m, 3H), 2.97(dd, J=12.06, 3.29Hz, 1H), 2.38-2.10(m, 1H), 2.09-1.85(m, 1H), 1.34(br s, 1H), 0.51-0.39(m, 2H), 0.34-0.20(m, 2H)。

30

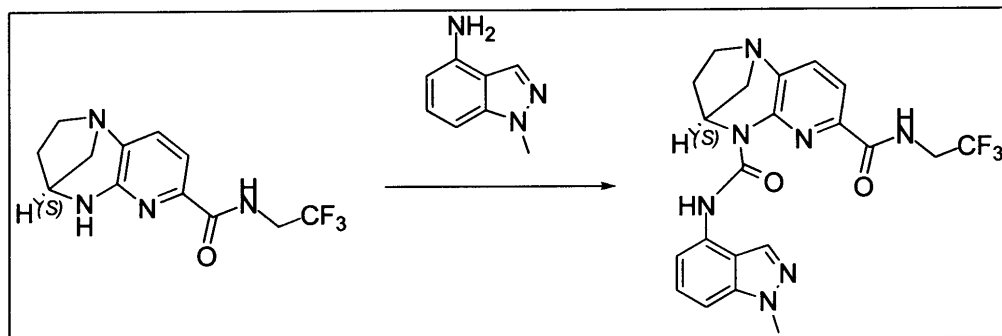
【0858】

実施例220

(4S)-N5-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 2 8】



10

(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (400 mg、1.397 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下 0℃ で、トリホスゲン (249 mg、0.838 mmol) および DIPEA (1.220 mL、6.99 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を 30℃ で 30 分間攪拌し、1-メチル-1H-インダゾール-4-アミン (308 mg、2.096 mmol) を添加し、反応混合物を 70℃ で 15 時間攪拌した。(TLC 系: 10% MeOH / DCM、R_f = 0.4)。反応混合物を冷水 (40 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ、DCM 中 3% MeOH) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (310 mg、0.646 mmol、収率 46.2%) が黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 460.09 [M+H]⁺、R_t = 1.86 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 11.82 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.10 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.63-7.73 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 1H), 5.72 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.12-3.89 (m, 5H), 3.33-3.12 (m, 3H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.12 (dt, J = 14.14, 6.96 Hz, 1H)。

30

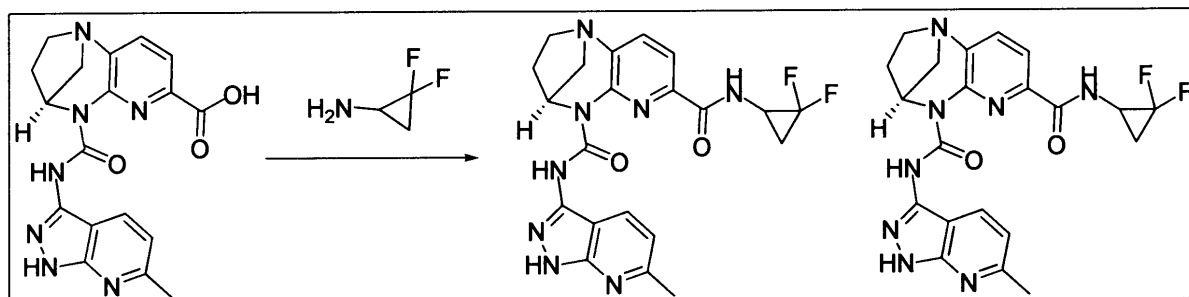
【0859】

実施例 221

(4S)-N7-(2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 2 9】



10

(4S)-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500mg、1.318mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)中溶液に、HATU(601mg、1.582mmol)およびDIPEA(0.460mL、2.64mmol)を室温で添加した。これに、2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン、塩酸塩(188mg、1.450mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール。Rf値:0.4)。反応混合物を水(50mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲルカラムを使用し、DCM中2%メタノールで溶出)によって精製すると、ジアステレオマーの混合物が得られ、SFC分離に供して、ピークIおよびピークIIとして得た。

20

ピークII:(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(215mg、0.469mmol、収率35.6%)を淡褐色固体として得た。LCMS(m/z):455.12[M+H]⁺、Rt=1.69分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.14(m, 1H), 10.47(d, J=12.28Hz, 1H), 8.72(d, J=8.33Hz, 1H), 7.88(d, J=7.89Hz, 1H), 7.67(s, 2H), 7.04(d, J=8.55Hz, 1H), 5.63(dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 3.60(d, J=8.55Hz, 1H), 3.34-3.11(m, 2H), 3.10-2.97(m, 1H), 2.69(s, 3H), 2.76-2.61(m, 1H), 2.46-2.22(m, 1H), 2.19-2.00(m, 1H), 1.97-1.83(m, 1H), 1.74-1.72(m, 1H)。

30

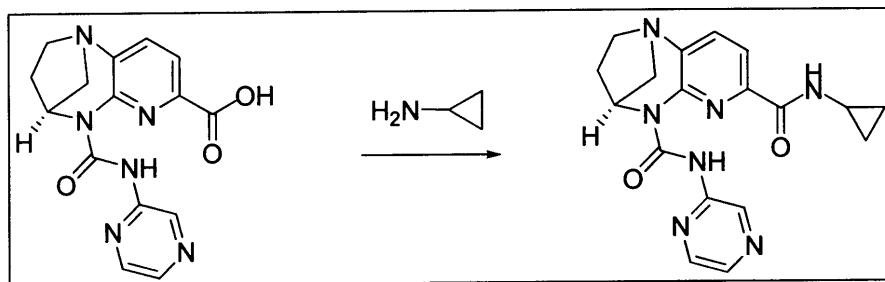
【0860】

実施例222

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 3 0】



10

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.532 mmol)のDMF(10 mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でHATU(874 mg、2.298 mmol)、引き続いてTEA(0.641 mL、4.60 mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、シクロプロパンアミン(175 mg、3.06 mmol)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH、Rf:0.4;UV活性)。水(25 mL)を反応混合物に添加し、EtOAc(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM中の0.5~1.5%MeOH)、続いて分取HPLC(カラム:Xbridge(30×250)mm5μ;MP-A:5Mm重炭酸アンモニウム(水溶液)、MP-B:アセトニトリル;方法:0/23、10/50;流量:20 mL/分;溶解度:MeOH+アセトニトリル)によって精製すると、(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(130 mg、0.355 mmol、収率23.19%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):366.01[M+H]⁺、Rt=1.65分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.44(s, 1H), 9.52(d, J=1.53 Hz, 1H), 8.36(d, J=2.63 Hz, 1H), 8.25(dd, J=2.52, 1.64 Hz, 1H), 7.94(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.68(d, J=7.89 Hz, 2H), 5.65(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.00-3.30(m, 5H), 2.22-2.42(m, 1H), 1.94-2.18(m, 1H), 0.75-1.00(m, 4H)。

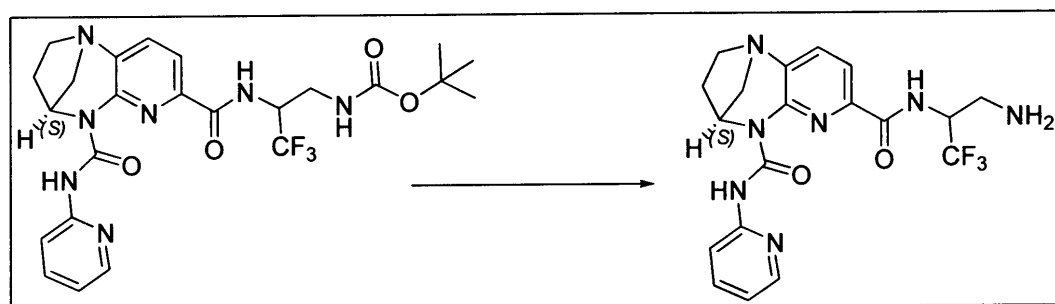
30

【0861】

実施例 223

(4S)-N7-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 3 1】



40

50

tert-ブチル (3, 3, 3-トリフルオロ-2-((4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド) プロピル) カルバメート (1.1 g、2.054 mmol) の 1, 4-ジオキサン (15 mL) 中溶液に、窒素下室温で 4 M HCl 溶液 (10 mL、40.0 mmol) を一度に添加し、4 時間攪拌した。(TLC 溶離液: EtOAc 中 10% MeOH; R_f = 0.5; UV 活性)。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム (15 mL) 溶液を添加し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 5% MeOH) によって精製すると、ジアステレオマー混合物 (800 mg、HPLC-94%) が高粘性液体として得られた。このジアステレオマー混合物をキラル SFC (カラム/寸法: Chiralcel OD-H (250 × 21 mm); % CO_2 : 65.0; % 共溶媒: 35.0 (100% MeOH); 総流量: 60.0 g/分; 背圧: 100.0 bar; UV: 261 nm; スタック時間: 2.0 分; 充填/注射: 4.0 mg; 溶解度: MeOH; 総注入回数: 220; 機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-80) によってさらに分離すると、2 種の単一の未知のエナンチオマーが得られた。SFC から最も遅く溶出する分画を濃縮し、引き続いて凍結乾燥すると、(4S)-N7-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (188 mg、0.432 mmol、収率 21.02%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 436.11 [$M+H$]⁺、 R_t = 1.42 分。

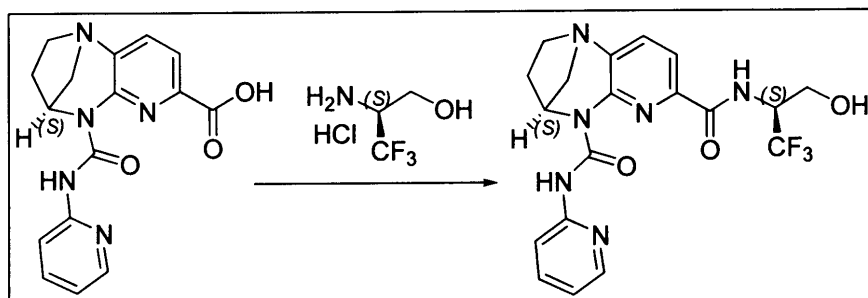
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.94 (s, 1H), 8.17–8.36 (m, 2H), 8.11 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.84 (td, J = 7.84, 1.86 Hz, 1H), 7.65–7.79 (m, 2H), 7.12 (ddd, J = 7.34, 4.93, 0.88 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H), 4.68–4.87 (m, 1H), 2.96–3.23 (m, 6H), 2.14–2.34 (m, 1H), 1.92 (dt, J = 14.03, 7.02 Hz, 1H), 1.81 (br s, 2H)。

【0862】

実施例 224

(4S)-N5-(ピリジン-3-イル)-N7-((S)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 532】



(4S)-5-(ピリジン-3-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (400 mg、1.230 mmol) の DMF (10 mL) 中攪拌溶液に、0 °C で HATU (935 mg、2.459 mmol) および DIPEA (0.644 mL、3.69 mmol) を添加し、20 分間攪拌した。次いで、(S)-2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロ

プロパン-1-オール塩酸塩 (305 mg、1.844 mmol) を添加し、得られた溶液を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中10% MeOH; R_f = 0.5; UV活性)。反応混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。分離した有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM中3.5% MeOH)、引き続いて分取HPLC (カラム: PHENOMENEX PHENYLYN HEXYL (21.2 × 250); 移動相-A: 5 mM重炭酸アンモニウム (水溶液); 移動相-B: アセトニトリル; 方法: 98:2; 流量: 1.9 mL/分; 溶解度: 水) によって精製すると、(4S)-N5-(ピリジン-3-イル)-N7-((S)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (87 mg、0.198 mmol、収率16.11%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 437.08 [M+H]⁺、 R_t = 1.3分。

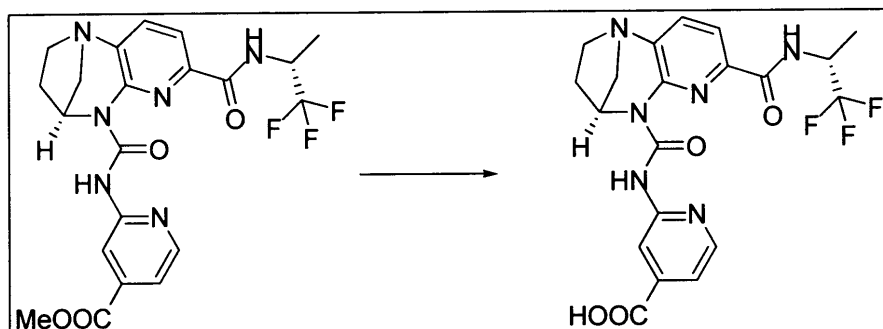
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.72 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.99 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 4.60, 1.10 Hz, 1H), 8.10 (dt, J = 8.39, 1.84 Hz, 1H), 7.63–7.80 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.33, 4.60 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 5.92, 2.85 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6.03 Hz, 1H), 4.77–4.94 (m, 1H), 3.69–3.87 (m, 2H), 3.04–3.27 (m, 3H), 2.91–3.02 (m, 1H), 2.16–2.32 (m, 1H), 1.81–1.96 (m, 1H).

【0863】

実施例225

2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5-カルボキサミド) イソニコチン酸の合成

【化533】



メチル 2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5-カルボキサミド) イソニコチネート (800 mg、1.672 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) および水 (10 mL) 中攪拌溶液に、室温でLiOH (60.1 mg、2.508 mmol) を添加し、2時間攪拌した。(TLC系: ニート酢酸エチル; R_f : 0.2; UV活性)。有機溶媒を除去し、5% HCl で中和し、次いで、得られた固体を濾過し、*n*-ペンタン (10 mL × 3) で洗浄すると、所望の生成物 2-((4S)-7-(((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5-カルボキサミド) イソニコチン酸 (600 mg、1.283 mmol、収率77%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 465.15 [M+H]⁺、 R_t = 1.97分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.65 (br s,

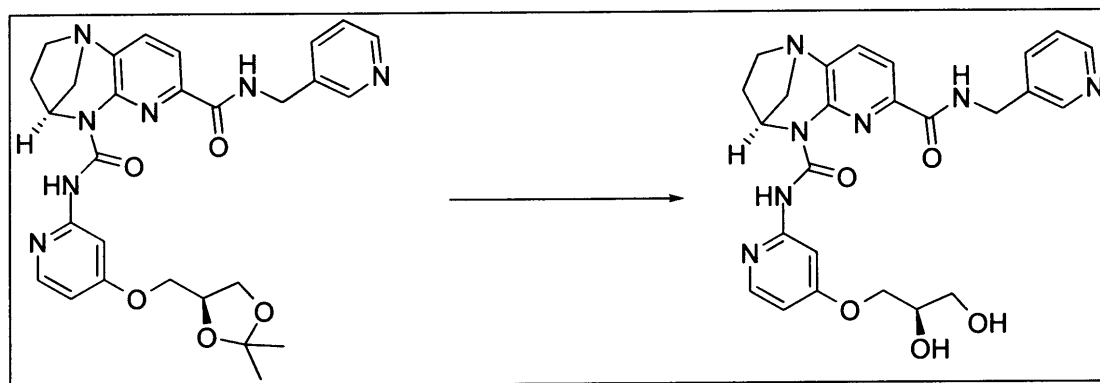
1 H), 13.14 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.04$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=8.99$ Hz, 1H), 7.79–7.71 (m, 2H), 7.55 (dd, $J=5.04$, 1.32 Hz, 1H), 5.48 (dd, $J=5.81$, 2.96 Hz, 1H), 4.96 (dq, $J=15.84$, 7.65 Hz, 1H), 3.23–3.06 (m, 3H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.29–2.18 (m, 1H), 1.97 (dt, $J=13.98$, 7.15 Hz, 1H), 1.51 (d, $J=7.02$ Hz, 3H).

【0864】

実施例226

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化534】



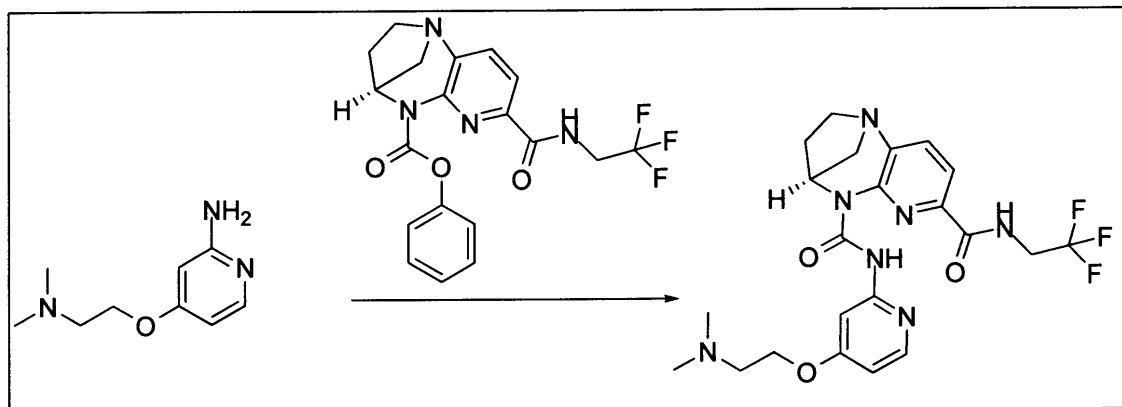
(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.916mmol)のメタノール(10mL)中溶液に、室温でHCL水溶液(0.080mL、0.916mmol)を添加し、2時間攪拌した。(TLC系:100%酢酸エチル、Rf値:0.2)。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(50mL)とDCM(50mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をジエチルエーテル(2×30mL)を用いて研和し、得られた固体を濾過し、乾燥させると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(ピリジン-3-イルメチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(260mg、0.506mmol、収率55.3%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):506.24[M+H]⁺、Rt=1.13分。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.67 (s, 1H), 8.76 (br t, $J=5.92$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=1.75$ Hz, 1H), 8.49 (dd, $J=4.82$, 1.32 Hz, 1H), 7.90 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.78 (br d, $J=7.67$ Hz, 1H), 7.73–7.65 (m, 3H), 7.22 (dd, $J=7.89$, 4.82 Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=5.92$, 2.41 Hz, 1H), 5.57 (dd, $J=5.70$, 3.07 Hz, 1H), 4.80–4.74 (m, 2H), 4.17–4.09 (m, 3H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.79–3.69 (m, 1H), 3.28–3.18 (m, 2H), 3.16–3.09 (m, 1H), 3.06–2.98 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.38–2.26 (m, 1H), 2.13–1.99 (m, 2H).

【0865】

実施例 227

(4S)-N5-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成
【化535】



10

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-アミン(400mg、2.207mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)中攪拌溶液に、THF中1.0M LiHMDS(4.41mL、4.41mmol)の溶液を窒素雰囲気下-78℃で添加した。得られた反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物に、(4S)-フェニル7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート(897mg、2.207mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)中溶液を-78℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、室温で6時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、Rf:0.4)。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(30mL)でクエンチし、水層をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)、食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:DCM中4%MeOH)によって精製し、引き続きこれを分取HPLC(分取HPLC条件:MP-A:0.1%トリフルオロ酢酸(水溶液) MP-B:アセトニトリル カラム:Sun Fire C18(150×19mm×10μ)方法:0/10、1/10、7/25、7.5/100、10/100、10.5/10、15/10 溶解度:ACN+THF+水+FA 流量:18mL/分)を通して精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(370mg、0.748mmol、収率33.9%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):494.18[M+H]⁺、R_t=1.32分。

20

30

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.65(s, 1H), 8.67(t, J=6.5Hz, 1H), 8.01(d, J=5.8Hz, 1H), 7.91(d, J=7.9Hz, 1H), 7.71-7.63(m, 2H), 6.60(dd, J=5.9, 2.4Hz, 1H), 5.58(dd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 4.20(dt, J=13.9, 5.7Hz, 4H), 3.31-3.19(m, 2H), 3.18-3.08(m, 1H), 3.03(dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 2.76(t, J=5.5Hz, 2H), 2.35(s, 7H), 2.06(dt, J=14.1, 7.0Hz, 1H).

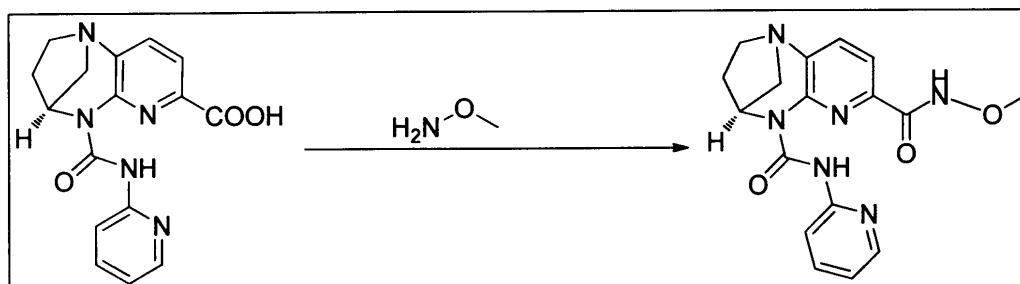
【0866】

50

実施例 228

(4S)-N7-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化536】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)、DIPEA(1.342 mL、7.68 mmol)およびHATU(46.8 mg、0.123 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中攪拌溶液に、O-メチルヒドロキシルアミン(72.3 mg、1.537 mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 5% MeOH/DCM R_f: 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水(30 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(30 mL)、食塩水(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュによって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(167 mg、0.471 mmol、収率30.7%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z): 355.1 [M+H]⁺、R_t=1.42分。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.96(s, 1H), 11.50(s, 1H), 8.44-8.19(m, 1H), 8.05(d, J=8.55 Hz, 1H), 7.84(t, J=7.81 Hz, 1H), 7.71(d, J=7.52 Hz, 1H), 7.57(d, J=7.89 Hz, 1H), 7.12(ddd, J=7.29, 4.88, 0.99 Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.8(s, 3H), 3.21-2.95(m, 4H), 2.36-2.13(m, 1H), 1.97-1.84(m, 1H)。

30

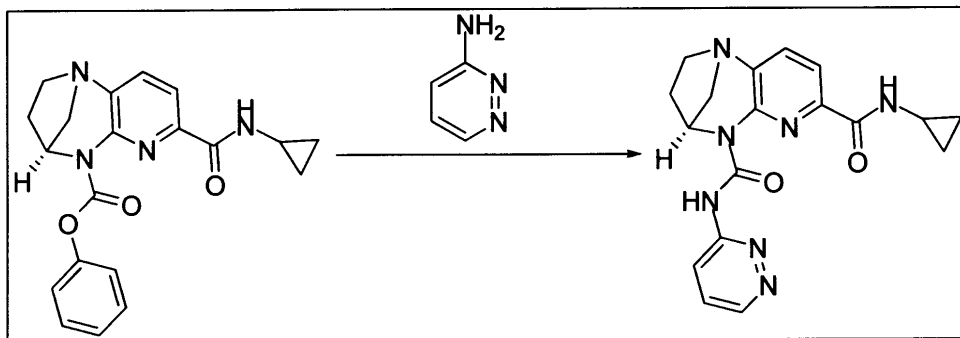
【0867】

実施例 229

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 3 7】



10

ピリダジン-3-アミン（196 mg、2.058 mmol）のTHF（5 mL）中攪拌溶液に、1 M LiHMDS（2.74 mL、2.74 mmol）の溶液を -78°C で滴加し、30分間攪拌し、次いで、（4S）-フェニル7-（シクロプロピルカルバモイル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5（2H）-カルボキシレート（500 mg、1.372 mmol）のTHF（5 mL）中溶液を窒素下 -78°C で添加した。得られた反応混合物を -78°C で1時間および室温で6時間攪拌した。（TLC溶離液：DCM中5% MeOH、Rf：0.3；UV活性）。反応混合物を NH_4Cl 水溶液（10 mL）でクエンチし、水層をEtOAc（ 2×25 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液DCM中0.5~2.5% MeOH）によって精製し、得られた化合物をペンタン（ 2×10 mL）を用いて研和し、高真空下で乾燥させると、（4S）-N7-シクロプロピル-N5-（ピリダジン-3-イル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7（2H）-ジカルボキサミド（380 mg、1.039 mmol、収率76%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：366.01 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、Rt=1.65分。

20

^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ）： δ ppm 14.0（s, 1H）, 8.94（dd, $J=4.82, 1.53$ Hz, 1H）, 8.40（dd, $J=8.99, 1.53$ Hz, 1H）, 7.85-8.07（m, 2H）, 7.69（d, $J=7.89$ Hz, 1H）, 7.49（dd, $J=8.99, 4.82$ Hz, 1H）, 5.61（dd, $J=6.03, 3.18$ Hz, 1H）, 3.09-3.31（m, 4H）, 2.97-3.08（m, 1H）, 2.19-2.44（m, 1H）, 1.96-2.12（m, 1H）, 0.87-1.11（m, 4H）。

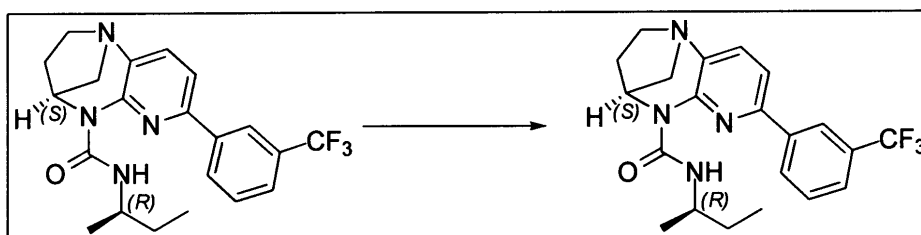
30

【0868】

実施例 230

（4S）-N-（（R）-sec-ブチル）-7-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5（2H）-カルボキサミド、塩酸塩の合成

【化 5 3 8】



40

（4S）-（（R）-sec-ブチル）-7-（3-（トリフルオロメチル）フェニル

50

)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5 (2H)-カルボキサミド(150mg、0.371mmol)のジエチルエーテル(10mL)中攪拌懸濁液に、窒素下0℃でジエチルエーテル中2.0M HCl(0.185mL、0.371mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、 R_f =0.2;UV活性)。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をジエチルエーテル(2×10mL)を用いて研和すると、(4S)-N-((R)-sec-ブチル)-7-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミド、塩酸塩(115mg、0.254mmol、収率68.4%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):405.12[M+H]⁺、 R_t =2.58分。

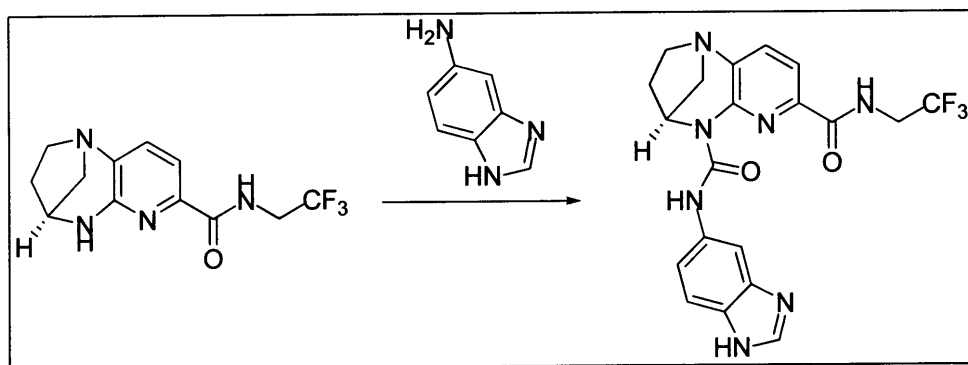
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 9.97(d, J=7.89Hz, 1H) 8.18(d, J=7.89Hz, 1H) 8.13-8.05(m, 1H) 7.99(d, J=8.11Hz, 1H) 7.95-7.77(m, 1H) 7.71(d, J=8.11Hz, 1H) 5.54(dd, J=5.59, 3.18Hz, 1H) 3.82-3.76(m, 2H) 3.61-3.41(m, 4H) 2.42-2.38(m, 1H) 2.16-2.00(m, 1H) 1.52(quin, J=7.18Hz, 2H) 1.15(d, J=6.58Hz, 3H) 0.92-0.81(m, 3H)。

【0869】

実施例231

(4S)-N5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化539】



(4S)-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(500mg、1.747mmol)、トリエチルアミン(1.217mL、8.73mmol)およびトリホスゲン(518mg、1.747mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中溶液に、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-アミン(349mg、2.62mmol)を添加した。反応混合物を70℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%メタノール、 R_f :0.4)。反応混合物を室温に冷却し、水(100mL)とEtOAc(2×50mL)に分配した。合わせた有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗物質(625mg)を得た。粗化合物を分取HPLC(条件:カラム:XBridge C18(250×4.6mm、5μ)移動相:A:5mM重炭酸アンモニウムB:ACN、勾配:時間/%B:0/10、1/10、10/60、15/60、18/98、20/98、20.1/10、25/10、カラム温度:周囲、流量:1.0mL/分、希釈液:ACN)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(90mg、0.199m

mol、収率 11.39%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 446.09 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 1.34$ 分。

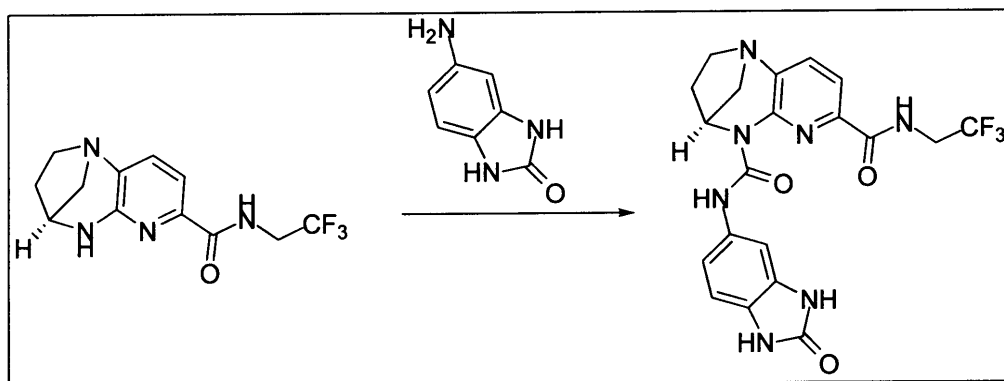
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.35 (m, 1H), 12.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.10–7.97 (m, 2H), 7.69–7.63 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.50–7.24 (m, 2H), 5.48 (d, $J = 2.85$ Hz, 1H), 4.19–4.06 (m, 2H), 3.21–3.00 (m, 4H), 2.30–2.15 (m, 1H), 1.95–1.88 (m, 1H).

【0870】

実施例 232

(4S)-N5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化540】



(4S)-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (500 mg、1.747 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.704 mL、12.23 mmol) およびトリホスゲン (518 mg、1.747 mmol) を窒素下 28℃ で 3 時間添加した。次いで、5-アミノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン (782 mg、5.24 mmol) を添加し、得られた反応混合物を 70℃ で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 10% メタノール、 R_f : 0.3)。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) に注ぎ入れ、得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて粗物質を得た。この粗物質を分取 HPLC (条件: カラム: X-Bridge C18 (75×4.6 mm、3.5 μ) 移動相: A: 5 mM 重炭酸アンモニウム B: ACN 勾配: 時間/% B: 0/5、0.8/5、5/50、9/98、12/98、12.1/5、15/5 カラム温度: 周囲、流量: 0.8 mL/分、希釈液: CAN) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (120 mg、0.254 mmol、収率 14.53%) が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 462.07 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 1.50$ 分。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm: 12.37 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.31 (br t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.67$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.53$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.33$, 1.75 Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 5.43 (d

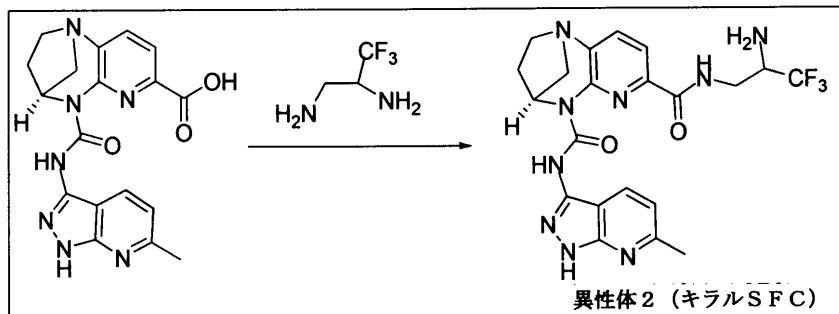
d, J = 5.48, 2.85 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 15.24, 9.32 Hz, 2H), 3.21–2.93 (m, 4H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 1H).

【0871】

実施例 233

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-2,3-b[1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化541】



10

20

(4S)-5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)カルボモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸 (1.00 g, 2.64 mmol) の DMF (50 mL) 中溶液に、HATU (1.002 g, 2.64 mmol)、DIPEA (1.381 mL, 7.91 mmol) および 3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミン (0.405 g, 3.16 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。(TLC系: DCM 中 10% メタノール、Rf 値: 0.5)。反応混合物を冷水 (100 mL) で希釈し、室温で 15 分間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空中で乾燥させると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-2,3-b[1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドがジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマーを分取キラル SFC (カラム: Chiralcel OD-H (250 × 21) mm、5 μ、%CO₂: 60.0、%共溶媒: 40.0 (メタノール中 0.5% DEA)、総流量: 70.0 g/分、背圧: 100.0 bar、UV: 216 nm、スタック時間: 4.0 分、充填/注入: 4.0 mg、溶解度: メタノール; 総注入回数: 200、機器の詳細: Thar SFC-80) によって分離すると、2 種の単一異性体を得られた。キラル SFC から最も遅く溶出する分画を濃縮し、ジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-2,3-b[1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (80 mg, 0.157 mmol、収率 5.95%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 253.91 [M+H]⁺、Rt = 1.81 分。

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.98 (br s, 1H), 12.74 (s, 1H), 8.56 (br t, J = 5.81 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.67 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 5.47 (dd, J = 5.70, 3.07 Hz, 1H), 3.77–3.59 (m, 1H), 3.57–3.47 (m, 1H), 3.34–3.22 (m, 5H), 3.06–3.15 (m, 1H), 2.57 (m, 4H), 2.34–2.20 (m, 1H), 1.95

50

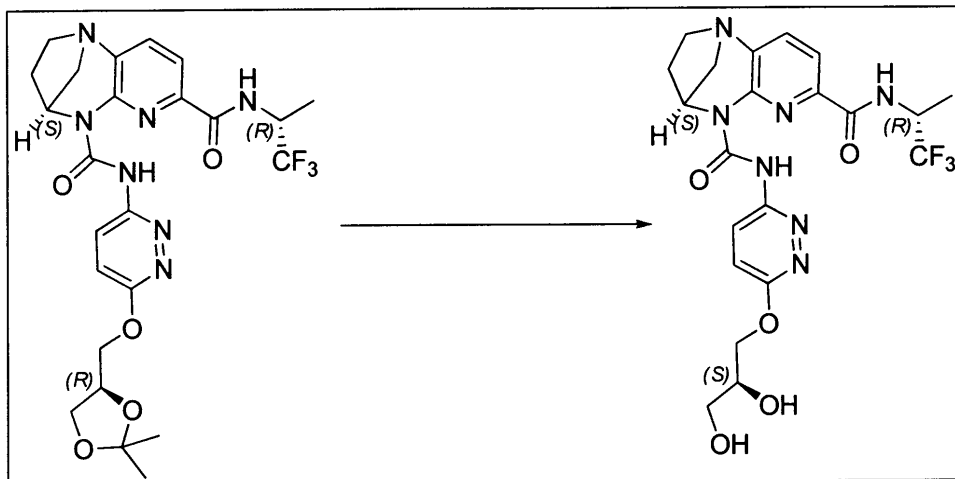
(d t, $J = 14.20, 7.26 \text{ Hz}$, 1 H).

【0872】

実施例 234

(4S)-N5-(6-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化542】



10

20

30

40

(4S)-N5-(6-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (300 mg、0.544 mmol) のメタノール (5 mL) 中攪拌溶液に、0℃で塩酸 (0.017 mL、0.544 mmol) を5分間にわたって滴加した。次いで、反応混合物を室温で1時間攪拌した (TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: $R_f = 0.1$; UV 活性)。反応混合物を蒸発させ、重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル (20 mL) およびペンタン (20 mL) で洗浄すると、所望の化合物 (4S)-N5-(6-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (100 mg、0.191 mmol、収率 35.1%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 512.29 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 1.67$ 分。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.78 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 9.65 \text{ Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 7.89 \text{ Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J = 7.89 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J = 9.43 \text{ Hz}$, 1H), 5.61 (dd, $J = 5.92, 3.07 \text{ Hz}$, 1H), 5.04–4.92 (m, 1H), 4.68–4.52 (m, 2H), 4.18–4.08 (m, 1H), 3.82–3.67 (m, 2H), 3.51 (d, $J = 5.04 \text{ Hz}$, 1H), 3.29–3.20 (m, 2H), 3.16–3.08 (m, 1H), 3.08–3.00 (m, 1H), 2.38–2.26 (m, 2H), 2.06 (dt, $J = 14.36, 7.07 \text{ Hz}$, 1H), 1.68 (d, $J = 7.23 \text{ Hz}$, 3H)。

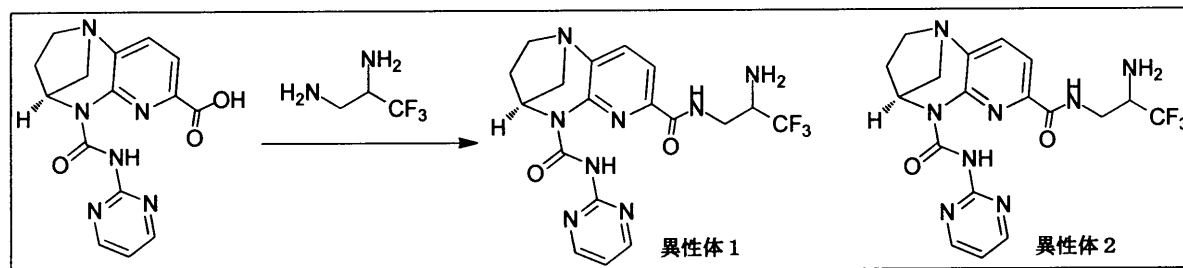
【0873】

実施例 235

合成 (4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド

50

【化 5 4 3】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(4g、12.26mmol)のDMF(20mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でHATU(6.99g、18.39mmol)、DIPEA(6.42mL、36.8mmol)を添加し、10分間攪拌した。次いで、固体3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジアミン(1.884g、14.71mmol)を一度に添加し、反応混合物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.3)。水(60mL)を反応物に添加し、EtOAc(2×100mL)で抽出し、有機層を分離し、食塩水(2×100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(GRACE機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、生成物をA中30%Bで溶出)によって精製した。回収した化合物分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、分離したDCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ジアステレオマー混合物(1.5g、LCMS-92%)として得た。ジアステレオマーをキラルSFC精製(カラム/寸法:Chiralpak-IE(250×30)mm、5μ;移動相:A:n-ヘキサン中0.2%イパミンB:エタノール;イソクラティック:20:80(A:B);流料:40mL/分;温度:周囲;波長:264nm;実行時間:33分;スタッキング時間:17分;溶解度:少量のDCMを添加したエタノール;充填能力/注入:13.21mg/注入;総注入回数:114;機器の詳細:製造/モデル:YMC prep-02)によって精製すると、未知の絶対立体化学を有する2種の単一異性体を得られた。ピーク2:キラルSFCから遅く溶出する分画を濃縮すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(130mg、0.295mmol、収率2.407%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):437.20[M+H]⁺。R_t=1.27分。

20

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.16-13.59(m, 1H), 8.67(d, J=4.82Hz, 2H), 8.44(br t, J=5.81Hz, 1H), 7.71-7.76(m, 1H), 7.63-7.69(m, 1H), 7.21(t, J=4.82Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 3.68(dt, J=13.15, 5.26Hz, 1H), 3.50-3.60(m, 1H), 3.36-3.47(m, 1H), 3.03-3.23(m, 3H), 2.94-3.01(m, 1H), 2.18-2.32(m, 1H), 2.12(br d, J=7.23Hz, 2H), 1.91(dt, J=14.09, 7.32Hz, 1H)

40

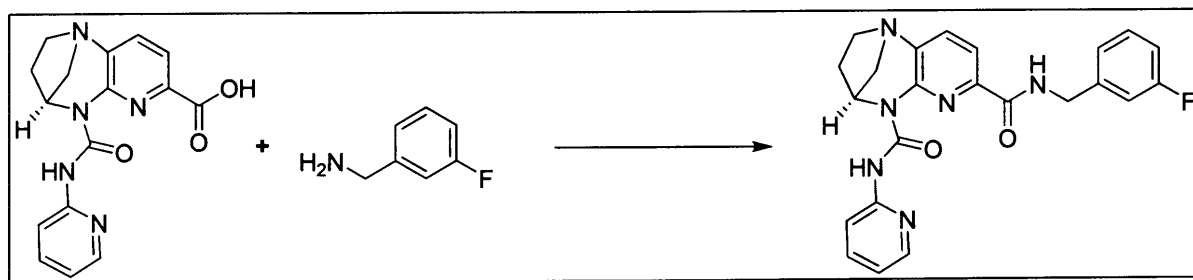
【0874】

実施例 236

(4S)-N7-(3-フルオロベンジル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

50

【化 5 4 4】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(5 mL)中攪拌溶液に、室温で(3-フルオロフェニル)メタンアミン(115 mg、0.922 mmol)およびDIPEA(0.966 mL、5.53 mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC溶出系:DCM中10% MeOH; R_f = 0.3; UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、水(20 mL)でクエンチし、EtOAc(2×25 mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸; B:アセトニトリル、溶離液A中28% Bを用いるGRACE)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、分離したDCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N7-(3-フルオロベンジル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(170 mg、0.386 mmol、収率41.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 433.16 [$M+H$]⁺、 R_t = 2.26分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.68(br s, 1H), 8.74(br s, 1H), 8.07(br d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99–7.80(m, 2H), 7.80–7.58(m, 2H), 7.32–7.19(m, 2H), 7.15(br d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11–6.85(m, 2H), 5.61(br s, 1H), 4.77(br d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38–3.19(m, 2H), 3.19–3.08(m, 1H), 3.08–2.82(m, 1H), 2.33(br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.19–1.98(m, 1H)。

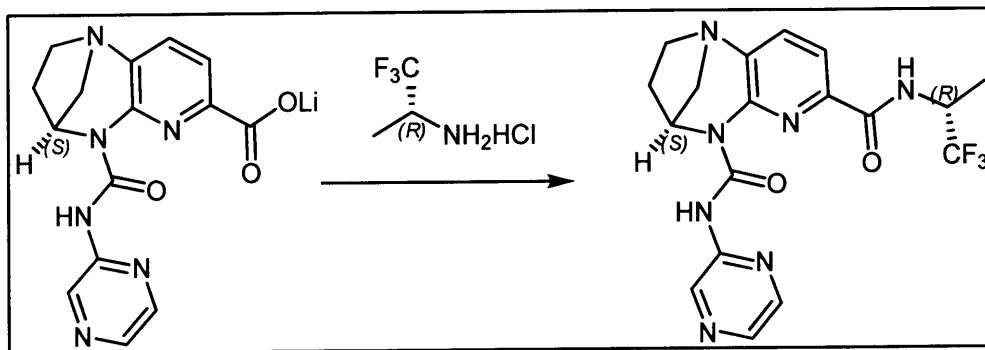
30

【0875】

実施例 237

(4S)-N5-(ピラジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 4 5】



10

リチウム (4 S) - 5 - (ピラジン - 2 - イルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 7 - カルボキシレート (440 mg、1.324 mmol) および (R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - アミン塩酸塩 (594 mg、3.97 mmol) の DMF (15 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (1.156 mL、6.62 mmol) および HATU (1007 mg、2.65 mmol) を 0℃ で添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: ニート酢酸エチル: Rf: 0.3; UV 活性)。反応混合物溶媒を減圧によって除去し、水で希釈し、EtOAc (40 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、これを分取 HPLC (条件: MP-A: 10 Mm 重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: KINETEX PHENYL HEXYL (150 × 30 MM) × 5 μ 方法: -0/10、1/10、10/50、15/60、流量: 30 mL/分 溶解度: MeOH + アセトニトリル + THF) によって精製すると、純粋な化合物 (4 S) - N5 - (ピラジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2 H) - ジカルボキサミド (95 mg、0.224 mmol、収率 16.90%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 422.15 [M+H]⁺、Rt = 2.02 分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.34 (s, 1H), 9.53 (d, J = 1.53 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.41, 1.53 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.11 Hz, 2H), 5.67 (dd, J = 6.14, 3.07 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 9.65, 7.34 Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.58 (d, J = 2.19 Hz, 3H).

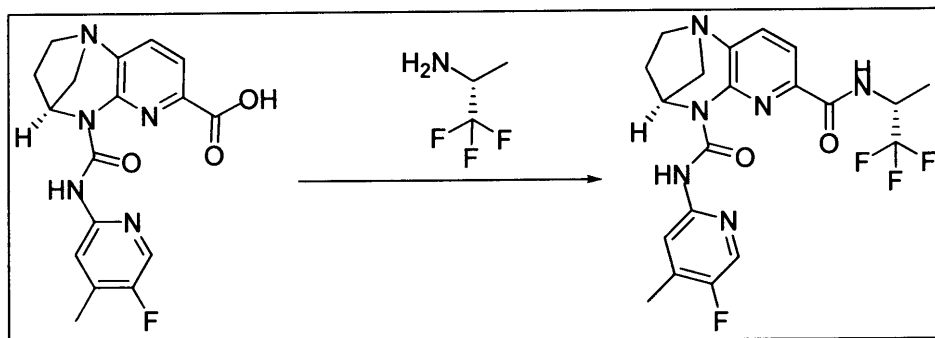
【0876】

実施例 238

40

(4 S) - N5 - (5 - フルオロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2 H) - ジカルボキサミドの合成

【化 5 4 6】



10

(4S)-5-((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.119mmol)のピリジン(10mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でEDC・HCl(429mg、2.239mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(152mg、1.343mmol)を添加し、攪拌を16時間続けた。(TLC系:DCM中5%MeOH、Rf値=0.5)。反応混合物を真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(GRACE機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、生成物をA中95%Bで溶出)によって精製し、回収した分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水(10mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させると、(4S)-N5-((5-フルオロ-4-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(210mg、0.464mmol、収率41.4%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):453.14、Rt=2.59分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.17(s, 1H), 8.06(d, J=5.70Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.95(d, J=7.89Hz, 1H), 7.89(br d, J=9.43Hz, 1H), 7.67(d, J=7.89Hz, 1H), 5.63(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.97-5.11(m, 1H), 3.17-3.28(m, 2H), 3.09-3.14(m, 1H), 3.00-3.06(m, 1H), 2.28-2.37(m, 4H), 2.00-2.11(m, 1H), 1.57(d, J=7.23Hz, 3H)。

30

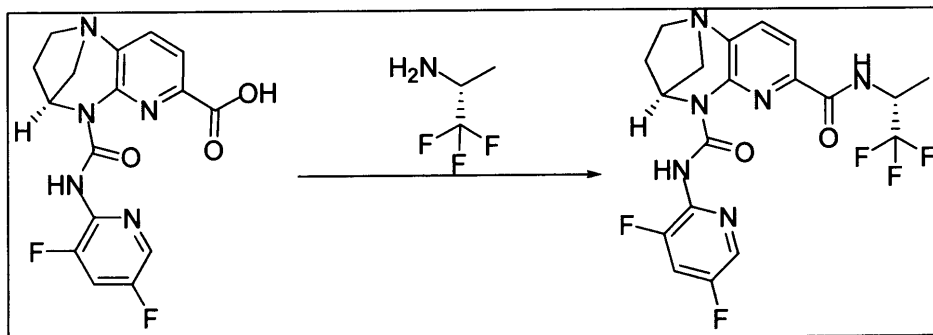
【0877】

実施例239

(4S)-N5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 4 7】



10

(4S)-5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600mg、1.661mmol)のピリジン(10mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でEDC・HCl(637mg、3.32mmol)を添加し、15分間攪拌した。次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(188mg、1.661mmol)を添加し、攪拌を16時間続けた。(TLC系:DCM中5% MeOH、Rf値=0.5)。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(GRACE機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、生成物をA中80%Bで溶出)によって精製し、回収した分画を濃縮し、次いで、生成物を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水(10mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させると、純粋な(4S)-N5-((3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(360mg、0.784mmol、収率47.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):457.17、Rt=1.98分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.29(s, 1H), 8.15(d, J=2.63Hz, 1H), 7.87(d, J=7.89Hz, 1H), 7.68(d, J=7.89Hz, 1H), 7.29-7.44(m, 2H), 5.62(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.87-5.03(m, 1H), 3.12-3.30(m, 3H), 3.00-3.05(m, 1H), 2.26-2.40(m, 1H), 2.01-2.15(m, 1H), 1.42(d, J=7.02Hz, 3H)。

30

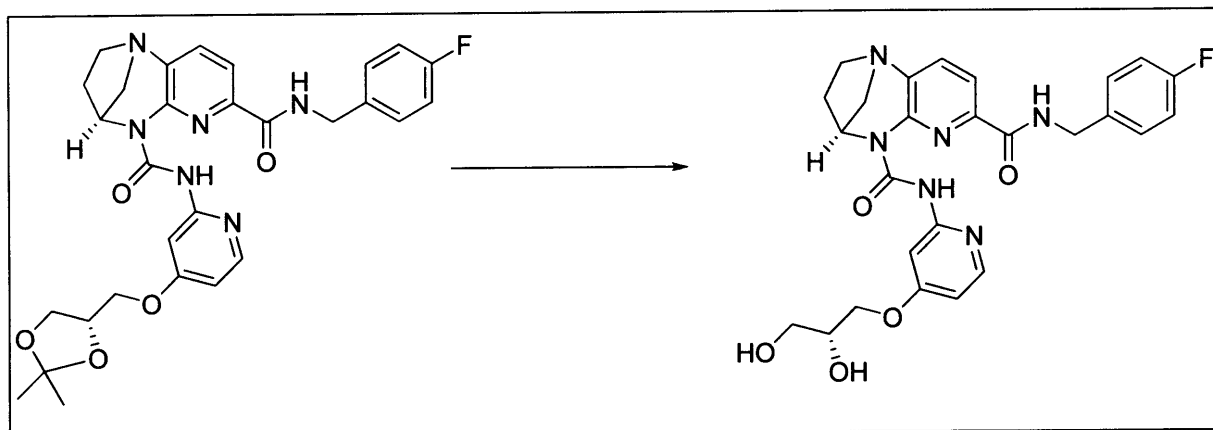
【0878】

実施例240

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 4 8】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(300mg、0.533mmol)のメタノール(15mL)中攪拌溶液に、0℃でHCl(0.081mL、2.67mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液(30mL)で中和した。水層をDCM(2×150mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をn-ペンタンおよびジエチルエーテルを用いて研和すると、純粋な(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(4-フルオロベンジル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(125mg、0.237mmol、収率44.5%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):523.27[M+H]⁺。Rt=1.60分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.48(s, 1H), 8.82(t, J=6.3Hz, 1H), 7.90(d, J=5.8Hz, 1H), 7.78-7.67(m, 2H), 7.59(d, J=2.4Hz, 1H), 7.48-7.39(m, 2H), 7.13(t, J=8.9Hz, 2H), 6.67(dd, J=5.9, 2.4Hz, 1H), 5.41(dd, J=6.0, 3.0Hz, 1H), 5.01(d, J=5.2Hz, 1H), 4.70(t, J=5.6Hz, 1H), 4.63(d, J=6.3Hz, 2H), 4.10(dd, J=9.9, 3.8Hz, 1H), 3.95(dd, J=9.9, 6.3Hz, 1H), 3.81(q, J=5.3Hz, 1H), 3.45(td, J=5.7, 2.3Hz, 2H), 3.13-3.04(m, 3H), 2.97(dd, J=11.8, 3.2Hz, 1H), 2.21(d, J=6.5Hz, 1H), 1.94(dt, J=14.5, 7.6Hz, 1H)。

30

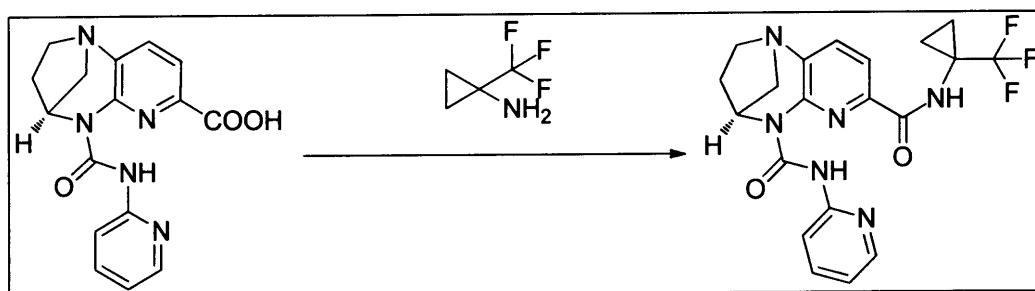
【0879】

実施例241

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 4 9】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のピリジン(5 mL)中攪拌溶液に、0℃でEDC(884 mg、4.61 mmol)を添加し、50分間攪拌した。次いで、1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンアミン(385 mg、3.07 mmol)を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。(TLC: DCM中10%メタノール、 R_f 値: 0.3、UV活性)。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~2000 シリカゲルを使用、化合物をDCM中2%メタノールで溶出)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(140 mg、0.317 mmol、収率20.64%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 433.01 [$M+H$]⁺、 R_t =2.23分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.60 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (d, $J=4.60$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.33$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.81-7.59 (m, 2H), 7.03 (dd, $J=6.80, 5.04$ Hz, 1H), 5.61 (dd, $J=5.81, 3.40$ Hz, 1H), 3.32-3.18 (m, 3H), 3.03 (dd, $J=12.17, 3.18$ Hz, 1H), 2.44-2.19 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 1H), 1.58-1.56 (m, 2H), 1.44-1.33 (br s, 2H)。

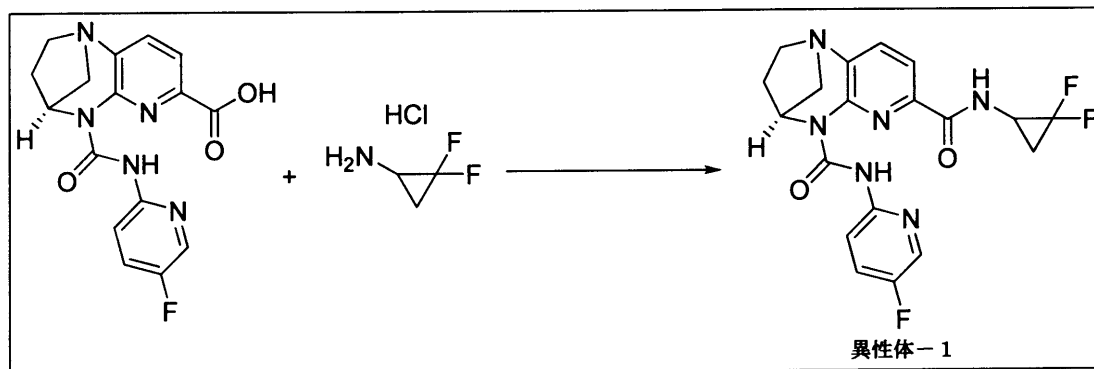
30

【0880】

実施例 242

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 5 5 0】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.4g、4.08mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(2.326g、6.12mmol)、DIPEA(3.56mL、20.39mmol)、引き続いて2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(0.792g、6.12mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。(TLC溶離液:100%EtOAc:R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を冷水で希釈し、DCM(2×50mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを使用するGRACE機器、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:ACN、溶離液A中45~50%B)によって精製し、合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。化合物をDCMに抽出し、DCM層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物を、キラルSFC(カラム/寸法:Chiralcel OJ-H(250×30)mm、5μ; %CO₂:80.0; %共溶媒:20.0(100%メタノール); 総流量:90.0g/分; 背圧:100.0bar; UV:261nm、スタック時間:4.5分; 充填/注入:14.0mg; 溶解度:メタノール+DCM; 総注入回数:100; 機器の詳細:Thar SFC-200-002)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。異性体-1:キラルSFCから最も速く溶出する分画を濃縮し、固体をペンタンを用いて研和すると、(4S)-N7-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320mg、0.764mmol、収率18.74%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):419.16[M+H]⁺、R_t=2.16分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.35(s, 1H), 8.19-8.10(m, 2H), 8.05(s, 1H), 7.90(d, J=7.8Hz, 1H), 7.67(d, J=7.7Hz, 1H), 7.47(ddd, J=9.1, 7.6, 3.0Hz, 1H), 5.62(dd, J=6.0, 3.2Hz, 1H), 3.60-3.48(m, 1H), 3.32-3.15(m, 3H), 3.16-3.07(m, 1H), 2.39-2.26(m, 1H), 2.11-1.90(m, 2H), 1.71(ddd, J=14.0, 8.9, 5.4Hz, 1H)。

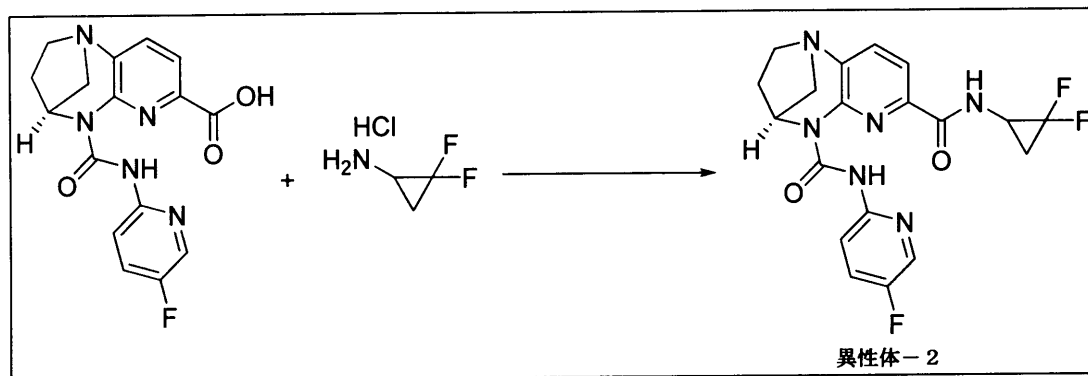
40

【0881】

実施例243

(4S)-N7-((2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化 5 5 1】



10

(4S)-5-((5-フルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.4g、4.08mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(2.326g、6.12mmol)、DIPEA(3.56mL、20.39mmol)、引き続き2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(0.792g、6.12mmol)を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。(TLC溶離液: 100% EtOAc: R_f = 0.3; UV活性)。反応混合物を冷水で希釈し、DCM(200mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを使用するGRACE機器、移動相A: 水中0.1%ギ酸、B: ACN、溶離液A中45~50%B)によって精製し、合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。化合物をDCMに抽出し、DCM層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物を、キラルSFC(カラム/寸法: Chiralcel OJ-H(250×30)mm、5μ; %CO₂: 80.0; %共溶媒: 20.0(100%メタノール); 総流量: 90.0g/分; 背圧: 100.0bar; UV: 261nm、スタック時間: 4.5分; 充填/注入: 14.0mg; 溶解度: メタノール+DCM; 総注入回数: 100; 機器の詳細: Thar SFC-200-002)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。異性体-2: キラルSFCから最も遅く溶出する分画を濃縮し、固体をペントンをういて研和すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320mg、0.764mmol、収率18.74%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 419.13 [$M+H$]⁺、 R_t = 2.15分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.37(s, 1H), 8.19-8.09(m, 2H), 8.05(s, 1H), 7.91(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.67(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.47(ddd, J = 9.0, 7.7, 3.0Hz, 1H), 5.62(dd, J = 6.0, 3.1Hz, 1H), 3.61-3.46(m, 1H), 3.31-3.15(m, 3H), 3.16-3.07(m, 1H), 2.33(ddd, J = 13.9, 9.3, 6.0, 4.6Hz, 1H), 2.11-1.90(m, 2H), 1.76-1.63(m, 1H)。

40

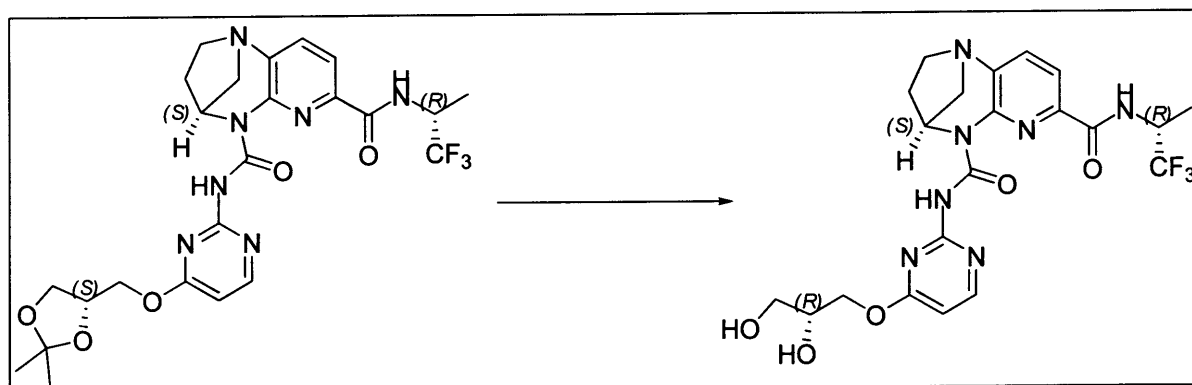
【0882】

実施例244

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

50

【化 5 5 2】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.907mmol)のメタノール(30mL)中攪拌溶液に、塩酸(2mL、23.70mmol)を5分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した(TLC系:EtOAc、Rf値:0.1)。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を飽和NaHCO₃溶液中で中和し、DCM中5%MeOHで抽出し、減圧下で濃縮し、n-ペンタン(2×20mL)を用いて研和すると、純粋な生成物(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(380mg、0.714mmol、収率79%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):512.25[M+H]⁺、Rt=1.60分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.80(s, 1H), 8.22(d, J=5.7Hz, 1H), 8.03-7.91(m, 2H), 7.70(dd, J=7.9, 1.0Hz, 1H), 6.50(dd, J=5.8, 1.0Hz, 1H), 5.71(dd, J=6.1, 3.1Hz, 1H), 5.14-4.99(m, 1H), 4.73(dd, J=12.2, 4.7Hz, 1H), 4.60(dd, J=12.2, 4.2Hz, 1H), 4.45(d, J=6.0Hz, 1H), 3.96(dt, J=5.9, 4.5Hz, 1H), 3.70-3.62(m, 2H), 3.43(dd, J=7.5, 6.4Hz, 1H), 3.29-3.14(m, 2H), 3.08(d, J=12.2Hz, 1H), 3.00(dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 2.32(dd, J=15.6, 9.2, 4.4Hz, 1H), 2.04(dt, J=15.2, 7.7Hz, 1H), 1.53(s, 3H)。

30

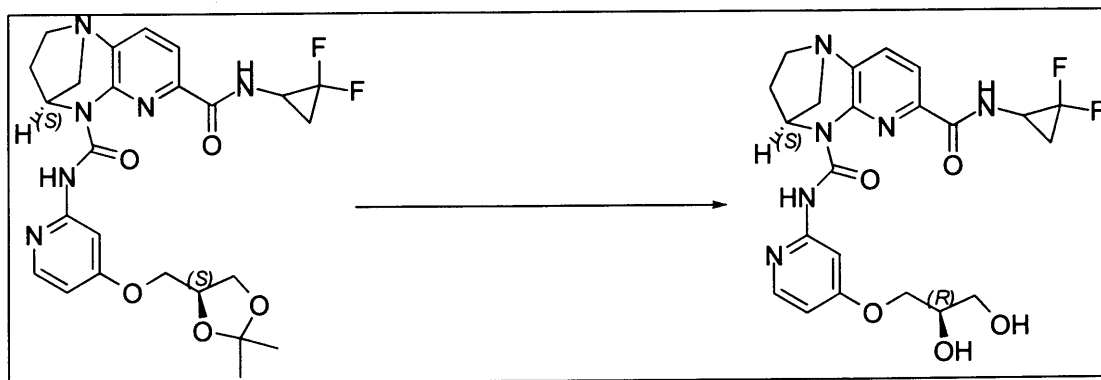
【0883】

実施例245

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリミジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 5 3】



10

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(160 mg、0.302 mmol)のメタノール(10 mL)中攪拌溶液に、塩酸(0.018 mL、0.603 mmol)を0℃で5分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM中5% MeOH: R_f = 0.1; UV 活性)、次いで、溶媒を蒸発させた。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過して固体を得て、ジエチルエーテル(20 mL)およびn-ペンタン(20 mL)を用いて研和すると、所望の化合物(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(50 mg、0.102 mmol、収率33.7%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 491.19 [$M+H$]⁺、 R_t = 1.33 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 15.5, 4.7 Hz, 3H), 4.17 (s, 1H), 3.85 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.24 (dt, J = 9.3, 5.0 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.33 (ddt, J = 14.3, 9.8, 5.3 Hz, 1H), 2.11–1.87 (m, 3H)。

30

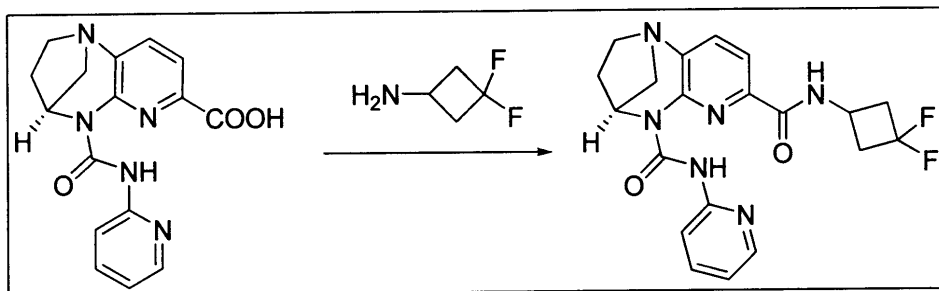
【0884】

実施例 246

(4S)-N7-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 5 4】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(10 mL)中攪拌溶液に、HATU(701 mg、1.844 mmol)およびDIPEA(0.322 mL、1.844 mmol)を添加し、窒素雰囲気下室温で攪拌した。この反応混合物に、3,3-ジフルオロシクロブタンアミン(148 mg、1.383 mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:ニート酢酸エチル:R_f=0.25;UV活性)。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル(2×15 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル、石油エーテル中70%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N7-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(270 mg、0.640 mmol、収率69.4%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):415.04[M+H]⁺、R_t=2.1分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):δ ppm 13.18(s, 1H), 8.33-8.30(m, 1H), 8.21(dt, J=8.44, 0.93 Hz, 1H), 8.03(d, J=7.45 Hz, 1H), 7.90-7.89(m, 1H), 7.74(ddd, J=8.50, 7.29, 1.53 Hz, 1H), 7.74(d, J=7.67 Hz, 1H), 7.06(ddd, J=7.40, 4.99, 0.99 Hz, 1H), 5.67(dd, J=6.03, 3.18 Hz, 1H), 4.72-4.61(m, 1H), 3.30-2.83(m, 8H), 2.38-2.28(m, 1H), 2.10-1.99(m, 1H)。

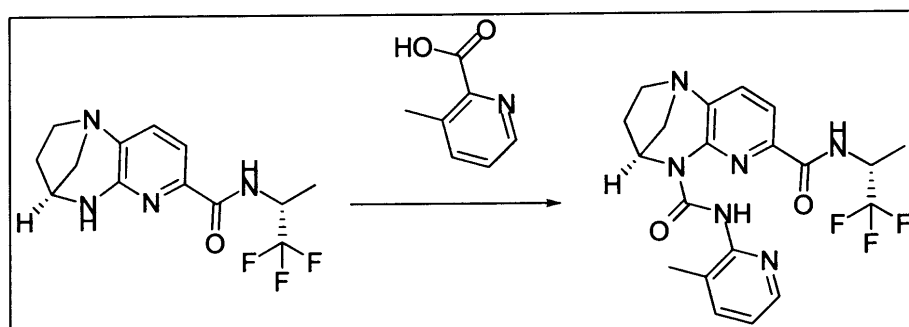
30

【0885】

実施例 247

(4S)-N5-(3-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 5 5】



40

50

3-メチルピコリン酸 (411 mg、3.00 mmol) のクロロホルム (100 mL) 中溶液に、TEA (0.836 mL、5.99 mmol)、引き続きジフェニルホスホアジデート (1100 mg、4.00 mmol) を添加し、25℃で10時間攪拌した。次いで、(4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (600 mg、1.998 mmol) を上記反応混合物に添加し、80℃で16時間攪拌した。(TLC系：ヘキサン中80%酢酸エチル、R_f値：0.2)。反応物を室温に冷却し、次いで、水 (100 mL) を添加し、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLC (カラム：XBridge C18 (150×4.6 mm、3.5 μm; MP-A: 5 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、MP-B: アセトニトリル、方法 (T/%B): 0/10、1/10、10/60、15/60、18/98、20/98、20.1/10、25/10; 流量: 1.0 mL/分; 溶解度: アセトニトリル) によって精製すると、(4S)-N5-(3-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (92 mg、0.211 mmol、収率10.57%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 435.10 [M+H]⁺、R_t=1.52分。

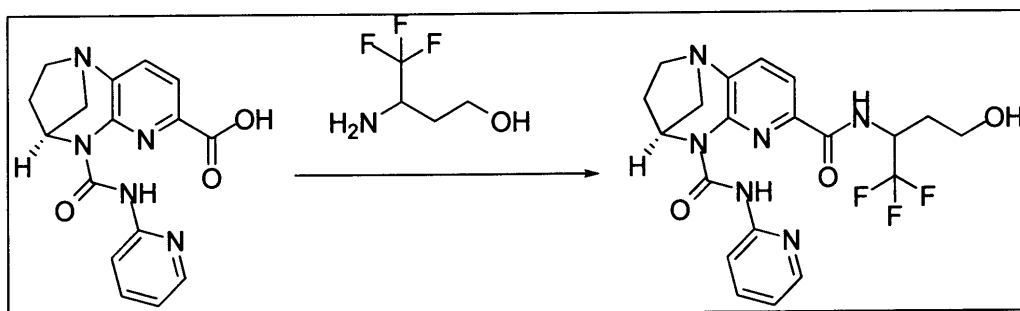
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.33 (s, 1H), 8.23 (dd, J=4.82, 1.32 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.89 Hz, 2H), 7.71-7.56 (m, 2H), 7.12 (dd, J=7.67, 4.82 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=5.92, 3.07 Hz, 1H), 5.02-4.79 (m, 1H), 3.30-3.11 (m, 3H), 3.02 (dd, J=12.06, 3.29 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.19-1.92 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.23 Hz, 3H).

【0886】

実施例 248

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化556】



(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (1 g、3.07 mmol) のDMF (5 mL) 中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPEA (1.611 mL、9.22 mmol)、HATU (2.338 g、6.15 mmol) を添加し、10分間攪拌し、次いで、3-アミノ-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1-オール (0.660 g、4.61 mmol) を上記反応混合物に添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水 (100 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせたEtOAc抽出物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化

合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムを使用し、DCM中3%メタノールで溶出）によって精製すると、（4S）-N5-（ピリジン-2-イル）-N7-（1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物（1.18g、HPLC純度-91%）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、キラルSFC（機器の詳細：製造／モデル：Thar SFC-200；カラムChiralcel OD-H（250×30）mm；CO₂-75%、共溶媒（MeOH中0.5%ジエチルアミン）-25%；流量：80g/分；スタック時間：3.0分；充填／注入：5mg；溶解度：MeOH）によってさらに分離すると、2種の単一異性体を得られた。ピーク-2：SFCからの最も遅い分画を回収し、濃縮し、次いで、残渣をジエチルエーテル（5mL）を用いて研和すると、（4S）-N5-（ピリジン-2-イル）-N7-（1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミド（240mg、0.520mmol、収率16.90%）が灰白色固体として得られた。LCMS（m/z）：451.12 [M+H]⁺、Rt=1.83分。

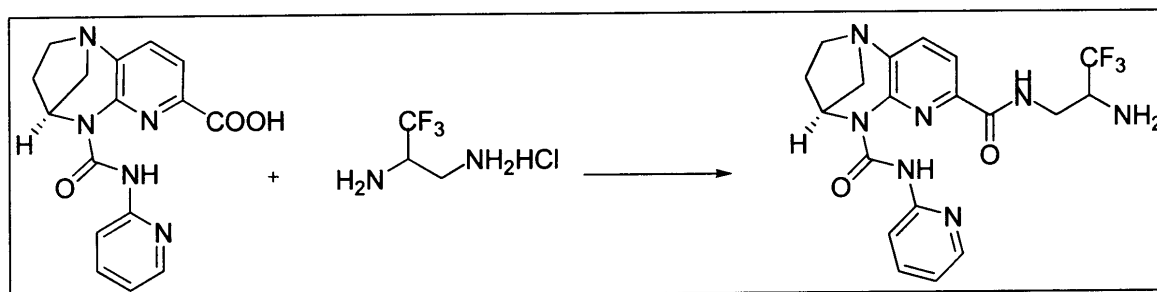
¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ ppm 12.66-13.15（m, 1H）, 8.21（br d, J=3.95Hz, 1H）, 8.08-8.18（m, 2H）, 7.92（d, J=7.67Hz, 1H）, 7.70-7.76（m, 1H）, 7.68（d, J=7.89Hz, 1H）, 7.00-7.08（m, 1H）, 5.66（dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H）, 5.08-5.21（m, 1H）, 3.76-3.89（m, 2H）, 3.18-3.30（m, 2H）, 3.08-3.15（m, 1H）, 2.98-3.06（m, 1H）, 2.22-2.41（m, 2H）, 1.98-2.18（m, 2H）。

【0887】

実施例249

（4S）-N7-（2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル）-N5-（ピリジン-2-イル）-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7（2H）-ジカルボキサミドの合成

【化557】



（4S）-5-（ピリジン-2-イルカルバモイル）-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸（500mg、1.537mmol）のDMF（5mL）中溶液に、窒素下室温でDIPEA（1.342mL、7.68mmol）、HATU（1169mg、3.07mmol）を添加し、15分間攪拌した。次いで、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジアミンニ塩酸塩（309mg、1.537mmol）を一度に添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。（TLC系：DCM中5%メタノール、Rf：0.4）。反応混合物を冷水（20mL）で希釈し、EtOAc（2×30mL）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（20mL）溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカ

ゲル、DCM中5%メタノールで溶出)によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーをキラルSFC(カラム/寸法: CHIRALPAK-IC(250×30)mm、5μ、移動相-A:n-ヘキサン、移動相-B:エタノール、イソクラティック:65:35、総流量:41.0ml/分、温度:周囲、波長:262nm、溶解度:エタノール、充填性/注入:41mg/注入、総注入回数:10、機器の詳細:YMC prep-01)によって分離すると、アミン中心について未知の絶対立体化学を有する2種の単一異性体を得られた。ピーク1:SFCから最も速く溶出する分画を濃縮し、コンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中5%メタノールで溶出)によってさらに精製すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(108mg、0.243mmol、収率15.83%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):436.18[M+H]⁺。Rt=1.51分。

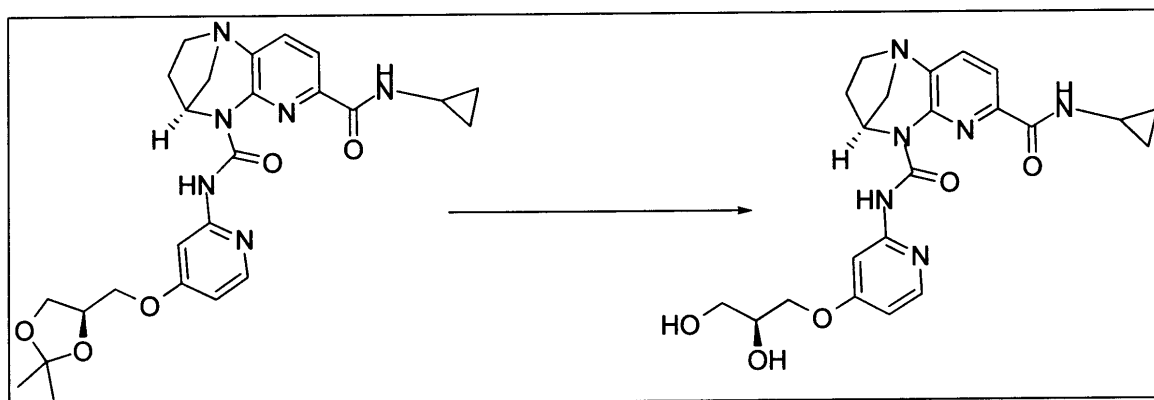
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.47(s, 1H), 8.32(br s, 1H), 8.07-8.28(m, 2H), 7.87(d, J=7.89Hz, 1H), 7.73(t, J=7.84Hz, 1H), 7.67(d, J=8.11Hz, 1H), 6.91-7.13(m, 1H), 5.62(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 3.79-3.96(m, 1H), 3.63-3.75(m, 2H), 3.09-3.30(m, 3H), 3.00-3.07(m, 1H), 2.19-2.42(m, 1H), 1.98-2.17(m, 1H).

【0888】

実施例250

(4S)-N5-(イソオキサゾール-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化558】



(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]-ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(950mg、1.921mmol)のメタノール(3mL)中溶液に、窒素下0℃でHCl(3mL、99mmol)を添加し、室温で5時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH。Rf値:0.2)。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水(3mL)に溶解し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和した。水層をDCM中10%MeOH(20mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、DCM中10%メタノールで溶出)によって精製すると、所望の化合物(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(4-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1

， 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4]-ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (510 mg、1.110 mmol、収率 57.8%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 455.19 [M+H]⁺。Rt = 1.24 分。

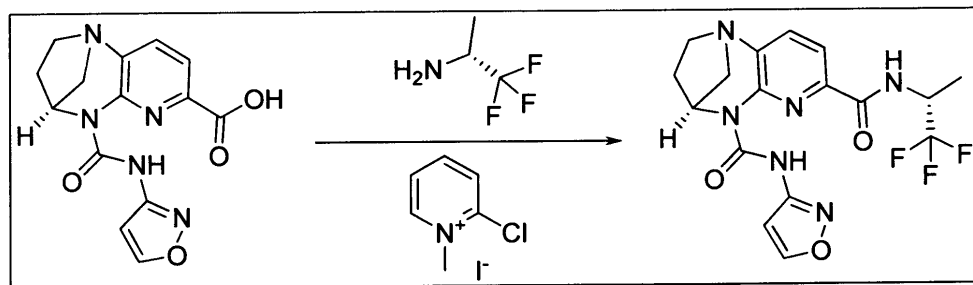
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ ppm 13.12 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.92 Hz, 1H), 8.06 (br d, J = 4.17 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 5.92, 2.41 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 5.81, 2.96 Hz, 1H), 5.02 (br d, J = 5.04 Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.12 (dd, J = 9.76, 3.84 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.87, 6.36 Hz, 1H), 3.83 (br d, J = 4.38 Hz, 1H), 3.47 (br d, J = 3.95 Hz, 2H), (br d, J = 12.28 Hz, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.91 (dt, J = 13.87, 7.21 Hz, 1H), 0.87-0.79 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H)

【0889】

実施例 251

(4S)-N5-(イソオキサゾール-3-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4]-ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化559】



(4S)-5-(イソオキサゾール-3-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4]-ジアゼピン-7-カルボン酸 (900 mg、2.85 mmol) の THF (60 mL) 中溶液に、TEA (1.194 mL、8.56 mmol)、引き続いて 2-クロロ-1-メチルピリジニ-1-イウムヨード (1459 mg、5.71 mmol) を添加し、10 分間攪拌し、次いで、(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン (484 mg、4.28 mmol) を添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 系：ヘキサン中 80% 酢酸エチル、Rf 値：0.3)。水 (80 mL) を反応混合物に添加し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出し、分離した有機層を食塩水 (80 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (Silicage、ヘキサン中 60% EtOAc で溶出) によって精製すると、(4S)-N5-(イソオキサゾール-3-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4]-ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (395 mg、0.959 mmol、収率 33.6%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 411.12 [M+H]⁺、Rt = 1.96 分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ ppm 12.99 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 7.92 (m, J = 7.89 Hz, 1H), 7.70 (m, J = 7.89 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 6.98 (d, J = 1.75 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 6.03, 2.96 Hz, 1H), 5.01-4.87 (m, 1H), 3.30-3.08 (m, 3H), 3.07-2.

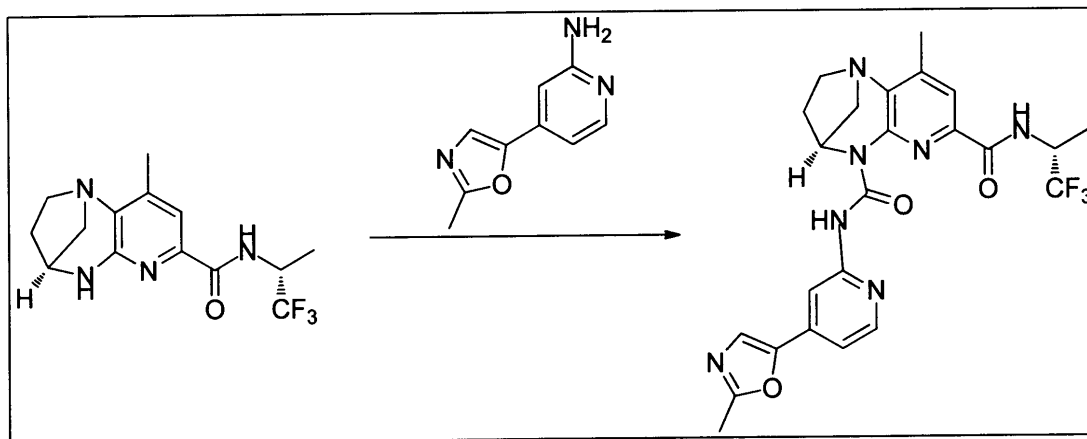
9.7 (m, 1H), 2.42–2.21 (m, 1H), 2.19–1.97 (m, 1H), 1.62 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H).

【0890】

実施例 252

(4S)-9-メチル-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化560】



10

20

(4S)-9-メチル-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (500 mg, 1.591 mmol) の THF (50 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (283 mg, 0.954 mmol) および DIPEA (1.389 mL, 7.95 mmol) を 0℃ で添加し、室温に 1 時間攪拌した。その後、次いで、4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン (418 mg, 2.386 mmol) を 75℃ で 16 時間添加した。(TLC 系; 石油エーテル中 80% EtOAc, R_f : 0.4)。反応物を室温に冷却させ、飽和 NaHCO₃ 溶液 (30 mL) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 中性アルミナ、溶離液: 石油エーテル中 30% 酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-9-メチル-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (230 mg, 0.442 mmol, 収率 27.8%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 516.21 [$M+H$]⁺, R_t = 2.57 分。

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.24 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 5.26$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.99$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 5.26, 1.53$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 5.70$ Hz, 1H), 4.97 (dq, $J = 15.70, 7.77$ Hz, 1H), 3.18–2.95 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.31–2.17 (m, 1H), 2.00–1.91 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 7.23$ Hz, 3H).

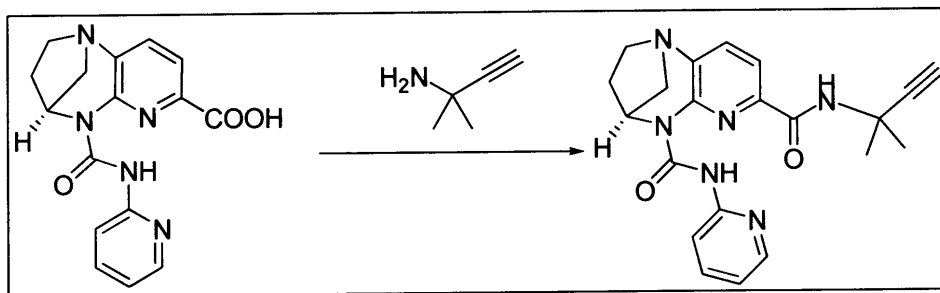
【0891】

実施例 253

(4S)-N7-(2-メチルブタ-3-イン-2-イル)-N5-(ピリジン-2-

50

イル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン
- 5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成
【化561】



10

(4S) - 5 - (ピリジン-2-イルカルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ
- 1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (500
mg、1.537 mmol) の DMF (2 mL) 中攪拌溶液に、DIPEA (1.342
mL、7.68 mmol)、HATU (46.8 mg、0.123 mmol) および 2-
メチルブター-3-イン-2-アミン (128 mg、1.537 mmol) を窒素下室温で
添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH
: R_f = 0.5; UV 活性)。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL)
で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で
乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロ
マトグラフィー (順相カラム 12 g、溶離液: DCM 中 5% メタノール) によって精製し
て半純粋化合物を得て、これを分取 HPLC (条件: MP-A: 10 mM 重炭酸アンモニ
ウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Xbridge (150 × 19 mm)
5 μ 。方法: (T/%B) 0/10、10/60 流量: 17 mL/分。溶解度: THF + ACN + MeOH) によって精製すると、純粋な化合物 (4S) - N7 - (2-メチ
ルブター-3-イン-2-イル) - N5 - (ピリジン-2-イル) - 3, 4-ジヒドロ-1,
4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキ
サミド (206 mg、0.524 mmol、収率 34.1%) が淡緑色固体として得られ
た。LCMS (m/z): 391.18 [$M+H$]⁺、 R_t = 2.02 分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.75 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.11 Hz, 1H), 8.17-8.04 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 7.77-7.60 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 7.34, 4.93, 1.10 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 2.94-3.20 (m, 4H), 2.76-2.53 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 1H), 2.08-1.84 (m, 1H), 1.71 (s, 6H)。

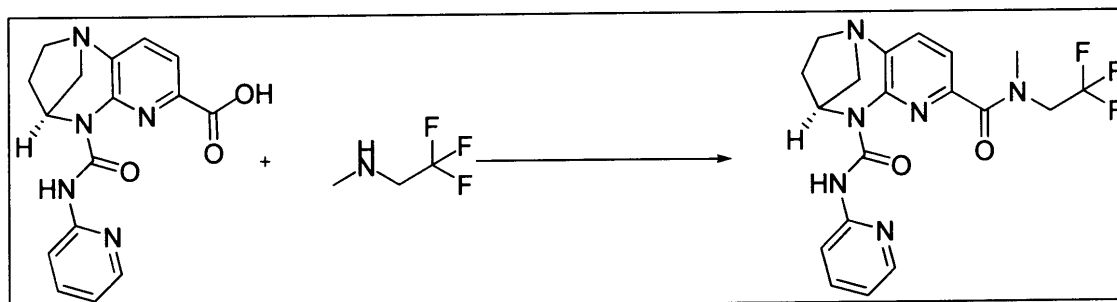
【0892】

実施例 254

40

(4S) - N7-メチル-N5 - (ピリジン-2-イル) - N7 - (2, 2, 2-トリ
フルオロエチル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4]
ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成

【化 5 6 2】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.537 mmol)のTHF(20 mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPEA(0.805 mL、4.61 mmol)、HATU(877 mg、2.305 mmol)および2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタンアミン(226 mg、1.998 mmol)を添加し、16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%MeOH、R_f:0.5、UV活性)。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を食塩水(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナ、酢酸エチルで溶出)によって精製して固体化合物を得た。固体をジエチルエーテルおよびペンタンを用いて研和すると、(4S)-N7-メチル-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(208 mg、0.493 mmol、収率32.1%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):421.10[M+H]⁺、R_t=1.80分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃):δ ppm 12.79(s, 1H), 8.26(d, J=3.73 Hz, 1H), 8.13(d, J=8.33 Hz, 1H), 7.60-7.77(m, 2H), 7.34(br d, J=7.89 Hz, 1H), 6.89-7.07(m, 1H), 5.68(s, 1H), 4.12-4.54(m, 2H), 3.11-3.49(m, 6H), 2.93-3.07(m, 1H), 2.24-2.38(m, 1H), 1.96-2.12(m, 1H)

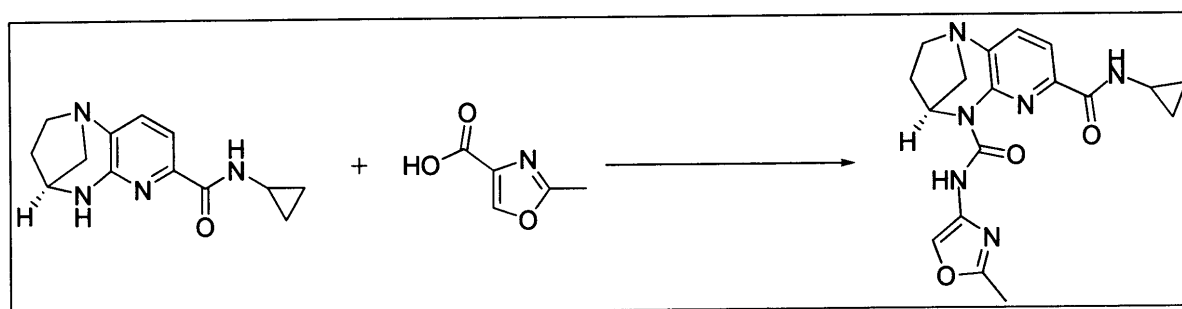
30

【0893】

実施例 255

(4S)-N7-シクロプロピル-N5-(2-メチルオキサゾール-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 6 3】



40

2-メチルオキサゾール-4-カルボン酸(375 mg、2.95 mmol)のCHCl₃(50 mL)中溶液に、ジフェニルホスホロアジデート(811 mg、2.95 mmol)

50

o 1) および TEA (0.685 mL、4.91 mmol) を添加し、次いで、反応混合物室温で 10 時間攪拌した。次いで、(4S)-N-シクロプロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド-[2,3-b][1,4]-ジアゼピン-7-カルボキサミド (600 mg、2.456 mmol) を上記反応物に添加し、60℃で 12 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 10% メタノール、R_f 値: 0.4)。水 (50 mL) を反応物に添加し、DCM (2 x 50 mL) で抽出し、有機層を分離し、食塩水溶液 (10 mL) で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (Silicagel、DCM 中 5% MeOH) によって精製すると、所望の化合物 (4S)-N7-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-[2,3-b][1,4]-ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (230 mg、0.613 mmol、収率 24.96%) が黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 369.11 [M+H]⁺、R_t = 1.77 分。

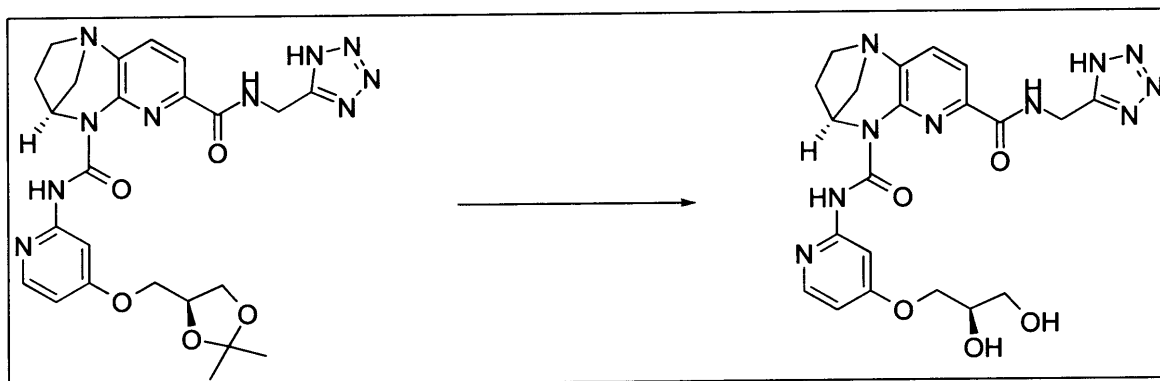
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.45 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 5.58 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 3.05–3.30 (m, 4H), 2.96–3.02 (m, 1H), 2.39–2.49 (m, 3H), 2.24–2.35 (m, 1H), 1.94–2.08 (m, 1H), 0.85–1.04 (m, 4H)。

【0894】

実施例 256

(4S)-N7-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-[2,3-b][1,4]-ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化564】



(4S)-N7-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-[2,3-b][1,4]-ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (200 mg、0.373 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、0℃で HCl 水溶液 (0.057 mL、1.864 mmol) を添加し、4 時間攪拌した。(TLC 溶出系: DCM 中 10% MeOH; R_f = 0.3; UV 活性)。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、揮発性物質を真空下で除去した。粗製物を DCM 中 10% MeOH に溶解し、得られた固体を濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N7-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド-[2,3-b][1,4]-ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (130 mg、0.255 mmol、収率 68.3%) が

白色固体として得られた。LCMS (m/z): 494.9 $[M+H]^+$ 。R_t = 2.45 分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 13.59–13.52 (m, 1H), 8.49 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91–7.79 (m, 1H), 7.79–7.66 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.59 (dt, *J* = 2.6, 6.0 Hz, 1H), 5.40 (br d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.83–4.63 (m, 3H), 4.22–3.58 (m, 3H), 3.53–3.39 (m, 1H), 3.38–3.33 (m, 1H), 3.17 (br d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.13–3.03 (m, 2H), 2.96 (br dd, *J* = 3.3, 12.1 Hz, 1H), 2.27–2.13 (m, 1H), 2.00–1.87 (m, 1H)。

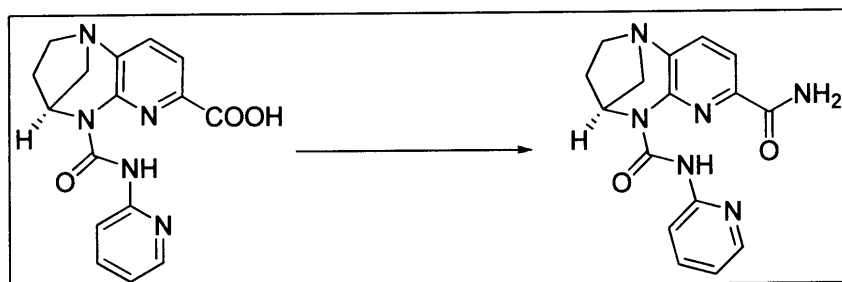
10

【0895】

実施例 257

(4*S*)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-*b*] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化565】



20

(4*S*)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-*b*] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (200 mg、0.615 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に、窒素下室温で DIPEA (0.537 mL、3.07 mmol)、HATU (46.8 mg、0.123 mmol)、引き続き塩化アンモニウム (32.9 mg、0.615 mmol) を添加し、反応混合物を 16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.5)。反応混合物を冷水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、DCM 中 5% メタノール) によって精製すると、所望の化合物 (4*S*)-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-*b*] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (95 mg、0.292 mmol、収率 47.5%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 325.05 $[M+H]^+$ 。R_t = 1.31 分。

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 13.40 (s, 1H), 8.25 (dt, *J* = 4.88, 0.96 Hz, 1H), 8.07–7.90 (m, 2H), 7.84 (t, *J* = 7.86 Hz, 1H), 7.78–7.66 (m, 3H), 7.11 (dddd, *J* = 7.29, 4.99, 0.66 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 5.81, 3.18 Hz, 1H), 3.28–3.05 (m, 3H), 3.02–2.89 (m, 1H), 2.23 (dddd, *J* = 13.76, 9.92, 5.92, 3.73 Hz, 1H), 1.93 (dt, *J* = 13.81, 7.13 Hz, 1H)。

【0896】

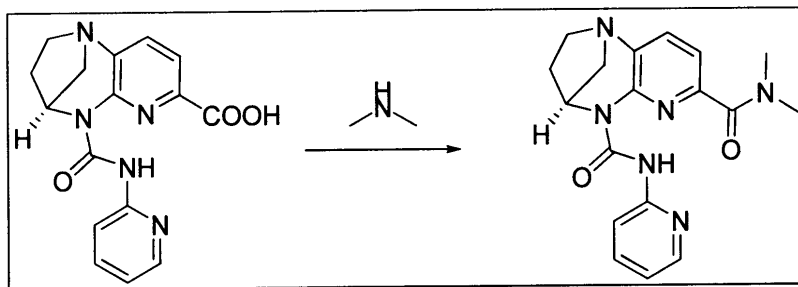
実施例 258

(4*S*)-N7,N7-ジメチル-N5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ

50

ー1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化566】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)のDMF(15 mL)中攪拌溶液に、HATU(701 mg、1.844 mmol)およびDIPEA(0.322 mL、1.844 mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。次いで、ジメチルアミン(62.4 mg、1.383 mmol)を反応混合物に添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液：酢酸エチル中20%メタノール： R_f =0.6；UV活性)。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%メタノールで溶出する100~200シリカゲル)によって精製すると、所望の化合物(4S)-N7, N7-ジメチル-N5-(ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド(130 mg、0.362 mmol、収率39.2%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z): 353.18 [$M+H$]⁺、 R_t =1.36分。

20

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 12.93(s, 1H), 8.32-8.21(m, 1H), 8.14(d, J =8.33 Hz, 1H), 7.71-7.62(m, 1H), 7.59(d, J =7.89 Hz, 1H), 7.31(d, J =7.89 Hz, 1H), 6.97(ddd, J =7.29, 4.88, 0.99 Hz, 1H), 5.67(ddd, J =6.03, 3.18 Hz, 1H), 3.27-3.10(m, 9H), 3.00(ddd, J =12.06, 3.29 Hz, 1H), 2.31(ddd, J =14.09, 9.98, 5.97, 3.95 Hz, 1H), 2.07-1.98(m, 1H)

30

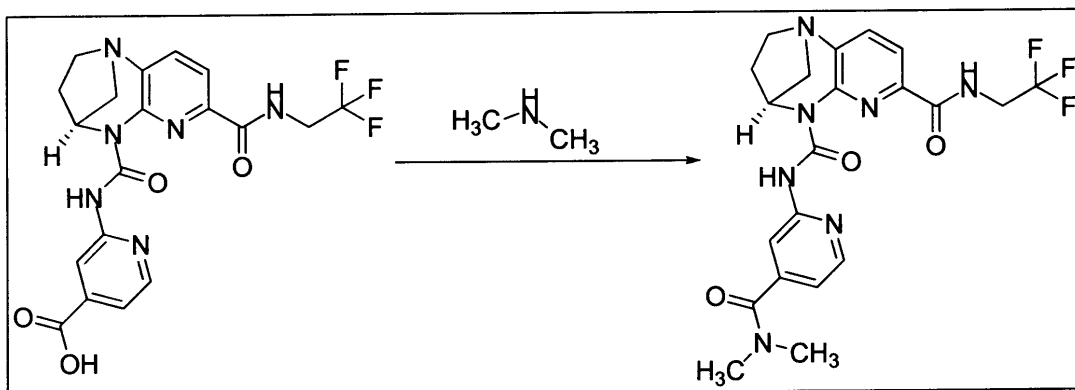
【0897】

実施例259

合成(4S)-N5-(4-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン-5, 7(2H)-ジカルボキサミド

40

【化 5 6 7】



10

2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチン酸(400mg、0.888mmol)のDMF(8mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でHATU(338mg、0.888mmol)、引き続いてTEA(0.124mL、0.888mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、ジメチルアミン(40.0mg、0.888mmol)を添加し、反応物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.4)。水(20mL)を反応混合物に添加し、水層をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、溶離液DCM中2%MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(200mg、0.414mmol、収率46.6%)が灰白色固体として得られた。LC-MS(m/z):478.20[M+H]⁺。Rt=1.85分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.73(s, 1H), 8.44(br t, J=6.25Hz, 1H), 8.29(d, J=4.82Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.93(d, J=7.89Hz, 1H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.04(dd, J=5.04, 1.10Hz, 1H), 5.60(dd, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 4.10-4.32(m, 2H), 3.09-3.28(m, 6H), 2.91-3.09(m, 4H), 2.20-2.42(m, 1H), 1.93-2.18(m, 1H)。

30

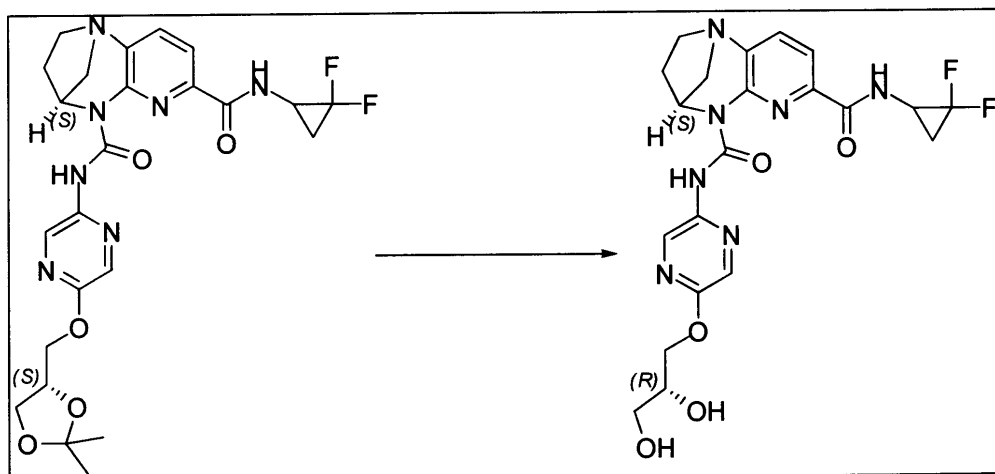
【0898】

実施例260

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 6 8】



10

20

30

40

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(200mg、0.376mmol)のメタノール(5mL)中攪拌溶液に、塩酸(0.023mL、0.753mmol)を0℃で5分間にわたって滴加した。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.1;UV活性)、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル(20mL)およびn-ペンタン(20mL)の混合物(1:1)を用いて研和すると、所望の生成物(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(5-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(125mg、0.252mmol、収率67.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):492.24[M+H]⁺、R_t=1.56分。

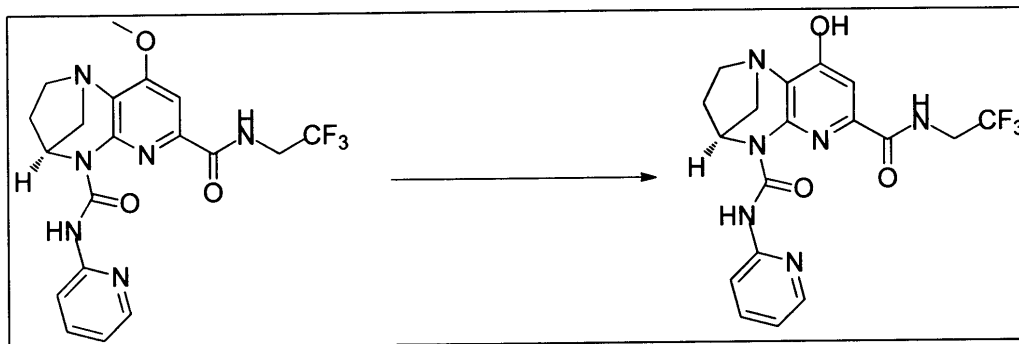
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.19(s, 1H), 8.94(d, J=1.5Hz, 1H), 7.98(d, J=1.5Hz, 1H), 7.90(d, J=7.9Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.68(d, J=7.9Hz, 1H), 5.63(dd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 4.53-4.39(m, 2H), 4.11(d, J=5.6Hz, 1H), 3.79(q, J=5.6, 4.7Hz, 2H), 3.72(q, J=6.2, 5.6Hz, 1H), 3.56(d, J=7.7Hz, 2H), 3.24(s, 2H), 3.29-3.16(m, 1H), 3.11(d, J=12.6Hz, 2H), 2.34(td, J=9.2, 4.5Hz, 2H), 1.66(ddt, J=14.2, 8.9, 5.8Hz, 1H)。

【0899】

実施例 261

(4S)-9-ヒドロキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 6 9】



10

(4S)-9-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(200mg、0.458mmol)のクロロホルム(15mL)中攪拌溶液に、窒素下-75℃で BBr_3 (0.260mL、2.75mmol)を添加した。反応混合物を60℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%メタノール。Rf:0.2;UV活性)。反応混合物を10℃に冷却し、 NaHCO_3 溶液でクエンチし、DCM中10%メタノール(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOHで溶出する中性アルミナを使用)によって精製すると、所望の化合物(4S)-9-ヒドロキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(50mg、0.114mmol、収率24.85%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):423.12[M+H]⁺、 R_t =1.96分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 13.65(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.22(d, J=4.9Hz, 1H), 8.06(d, J=8.3Hz, 1H), 7.72(t, J=7.9Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.00(t, J=6.1Hz, 1H), 5.64(d, J=5.8Hz, 1H), 4.20(q, J=8.3Hz, 2H), 3.18(t, J=7.5Hz, 2H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.37(dd, J=13.9, 7.1Hz, 1H), 2.11(dt, J=14.7, 7.8Hz, 1H)。

30

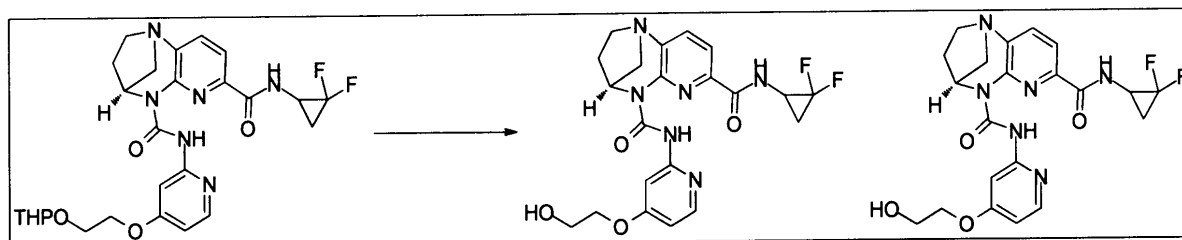
【0900】

実施例 262

ピーク-I I:(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 7 0】

40



(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-3,

50

4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (550 mg、1.010 mmol) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に、HCl (2.0 mL、24.00 mmol) を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。(TLC 溶離液: ニート酢酸エチル、 $R_f = 0.3$ 、UV 活性)。THF を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) で塩基性化し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を1:3のジエチルエーテルおよびペンタンを用いて研和すると、ラセミ混合物 (380 mg) が得られた。ラセミ混合物をキラル SFC (SFC 条件: カラム/寸法: カラム/寸法: (R, R) Wheelk-01 (250×30) mm、5 μ 、% CO_2 : 55.0%、共溶媒: 45.0% (100% メタノール)、総流量: 100.0 g/分、背圧: 100.0 bar、UV: 267 nm、スタック時間: 11.0 分、充填/注入: 6.5 mg、溶解度: メタノール、総注入回数: 50、機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-200-005) によってピーク I およびピーク II として分離した。ピーク II: 灰白色固体として、(4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (47 mg、0.097 mmol、収率 9.65%)。LCMS (m/z): 461.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $R_t = 1.41$ 分。

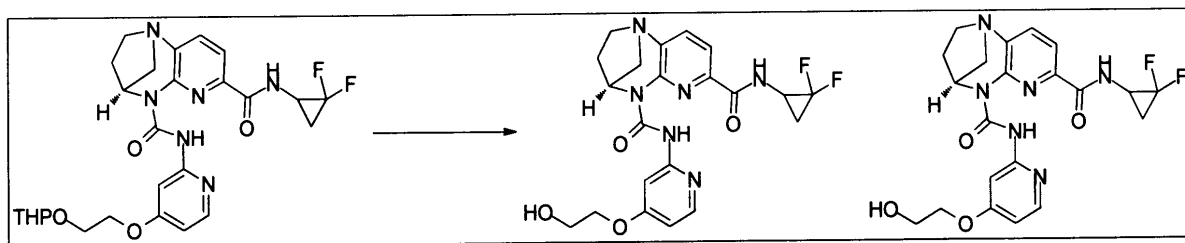
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.45 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.07 (d, $J = 5.92$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 5.81, 2.30$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 5.81, 3.18$ Hz, 1H), 4.31–4.10 (m, 2H), 4.00 (br s, 2H), 3.67–3.40 (m, 1H), 3.38–3.17 (m, 3H), 3.02 (dd, $J = 12.28, 3.29$ Hz, 1H), 2.53–2.24 (m, 1H), 2.17–2.00 (m, 3H), 2.00–1.85 (m, 1H)

【0901】

実施例 263

ピーク I: (4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド

【化571】



(4S)-N7-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (550 mg、1.010 mmol) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に、HCl (2.0 mL、24.00 mmol) を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。(TLC 溶離液: ニート酢酸エチル、 $R_f = 0.3$ 、UV 活性)。THF を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) で塩基性化し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.43 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.07 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.41 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 5.92, 2.41 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 6.03, 2.96 Hz, 1H), 4.23–4.18 (m, 2H), 4.03–3.97 (m, 2H), 3.52 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 3.27–3.18 (m, 3H), 3.00 (d, J = 3.07 Hz, 1H), 2.37–2.27 (m, 1H), 2.09–1.90 (m, 3H), 1.81–1.72 (m, 1H).

实施例 264

(4S) - N5 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) カルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミドの合成

(4S)-5-((4-((S)-tetrahydrofuran-3-yl) carbamoyl) pyrroline-2-yl) carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4] diazepine-7-carboxylic acid (390 mg, 0.890 mmol) の DMF (15 mL) 中攪拌懸濁液に、HATU (676 mg, 1.779 mmol) および DIPEA (0.466 mL, 2.67 mmol) を室温で添加した。2 分後、(R)-1,1,1-trifluoro-2-propanamine-2-aminium salt (160 mg, 1.067 mmol) を添加した。得られた反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 10% メタノール、 $R_f = 0.2$; UV 活性)。DMF を真空下で濃縮し、氷冷水で希釈し、酢酸エチル (3 × 25 mL) で抽出した。含寄せた有機層を食塩

水溶液 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (60~120 シリカゲル、ニート酢酸エチルで溶出) によって精製するとゴム状固体が得られ、これは純度 87% であった。逆相コンビフラッシュ (12 g シリカゲルカラム、MeOH 中 35% 水で溶出) によってさらに精製すると、純粋な化合物 (4S) - N5 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) カルバモイル) ピリジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (101 mg、0.187 mmol、収率 21.06%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 534.25 [M+H]⁺、R_t = 1.95 分。

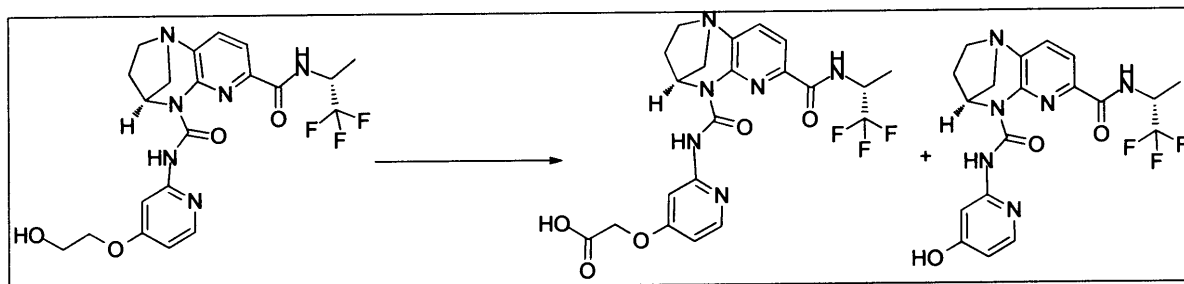
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.44 (s, 1H), 8.41-8.33 (m, 2H), 7.98 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.87 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 5.26, 1.53 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.02 Hz, 1H), 5.63 (dd, J = 5.81, 3.18 Hz, 1H), 5.15-4.98 (m, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.65, 5.48 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.34-3.18 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 3.08-2.99 (m, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.16-1.90 (m, 2H), 1.59 (d, J = 7.23 Hz, 3H)。

【0903】

実施例 265

2 - ((2 - ((4S) - 7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン - 5 - カルボキサミド) ピリジン - 4 - イル) オキシ) 酢酸の合成

【化 573】



(4S) - N5 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - N7 - ((R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1, 4 - メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン - 5, 7 (2H) - ジカルボキサミド (1 g、2.081 mmol) のアセトン (25 mL) 中攪拌溶液に、新たに調製したジョーンズ試薬 4 mL を添加し、室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 10% MeOH: R_f = 0.1 (極性化合物)、R_f = 0.3 (非極性化合物); UV 活性)。アセトンを蒸発させ、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、DCM 中 10% MeOH (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物を分取 HPLC (分取 HPLC 条件: MP-A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液) MP-B: アセトニトリル カラム: Kromasil (250×21.2 mm) 10 μm 方法 % 0.01/38、2.5/38、8/80、8.5/100、13/100、13.2/38、溶解度: THF + アセトニトリル + メトナール (Metho

nal) 流量：20 ml / 分、温度：周囲) によって精製し、2種の化合物を単離した。灰白色固体として、極性化合物 (N38152-41-A2) 2-((2-((4S)-7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)ピリジン-4-イル)オキシ)酢酸 (117 mg、0.233 mmol、収率11.20%)。LCMS (m/z) : 495.19 [M+H]⁺、R_t = 1.67分。

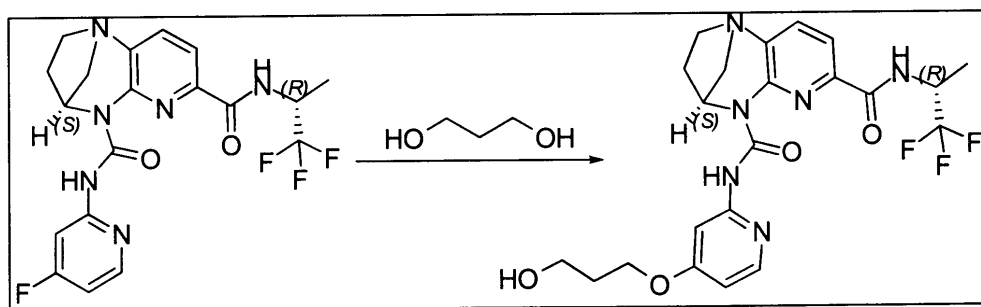
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.98 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 5.46 (dd, J = 6.1, 3.0 Hz, 1H), 4.97 (m, J = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.23-3.02 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 1.95 (dt, J = 14.6, 7.9 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0904】

実施例266

(4S)-N5-(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化574】



ナトリウム 3-ヒドロキシプロパン-1-オレートの攪拌溶液 [インサイツで (697 mg、29.0) NaHを1,3-ジヒドロキシプロパノール (1.1 g、14.46 mmol) の THF (10 mL) 中攪拌溶液に 0℃ で添加することによって調製] に、(4S)-N5-(4-フルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (640 mg、1.460 mmol) を 0℃ で添加し、次いで密閉管中 70℃ で 3日間攪拌した (TLC 溶離液：ニート酢酸エチル：R_f : 0.2 ; UV 活性)。反応混合物を室温に冷却し、次いで、冷塩化アンモニウム溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で抽出し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルを使用、カラムを n-ヘキサン中 50% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、所望の化合物 (4S)-N5-(4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (65 mg、0.129 mmol、収率 8.82%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z) : 495.22 [M+H]⁺、R_t = 1.69分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 13.26 (s, 1H), 8.06 (

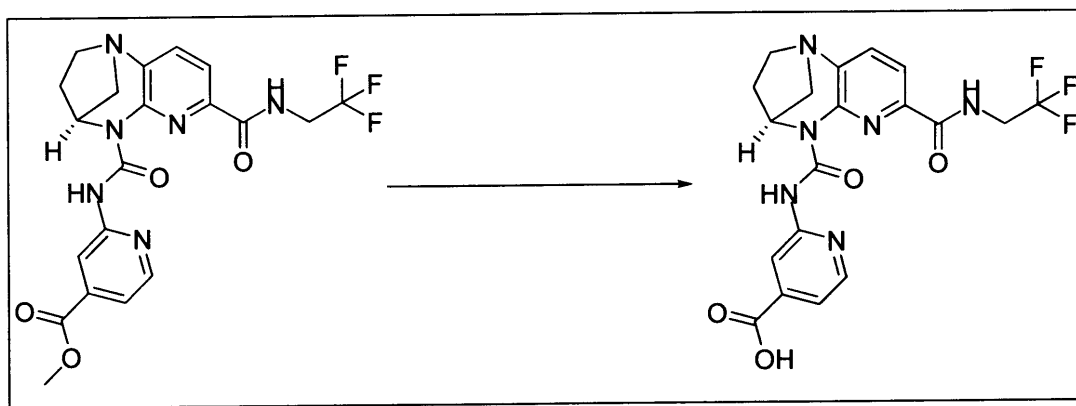
dd, $J = 15.0, 7.7 \text{ Hz}$, 3H), 7.95 (dd, $J = 7.9, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.9, 0.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.57 (dd, $J = 5.9, 2.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.62 (dd, $J = 6.1, 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.06 (dq, $J = 15.6, 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.25 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.87 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.28–3.18 (m, 3H), 3.02 (dd, $J = 12.2, 3.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.33 (ddt, $J = 14.5, 10.2, 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 2.08 (p, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.59 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H).

【0905】

実施例 267

合成 2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチン酸

【化575】



メチル 2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチネート (1.5 g、3.23 mmol) の THF (15 mL) および水 (5 mL) 中攪拌溶液に、室温で LiOH (0.232 g、9.69 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール。R_f 値: 0.1)。反応混合物を濃縮し、HCl 水溶液で酸性化した。得られた固体を濾過し、固体を分取 HPLC (カラム: kinetex C8 (150×30) mm、5 μm; 移動相 A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液) 移動相 B: アセトニトリル; イソクラティック: 65:35 (A:B); 流量: 30 mL/分; 溶解度: アセトニトリル+MeOH+THF+水+ギ酸) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で蒸発させ、引き続いて凍結乾燥させると、2-((4S)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5-カルボキサミド)イソニコチン酸 (110 mg、0.243 mmol、収率 7.52%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 451.09 [M+H]⁺、R_t = 1.85 分。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14.45–13.50 (br, 1H), 13.45 (s, 2H), 8.65 (br t, $J = 6.47 \text{ Hz}$, 1H), 8.40–8.56 (m, 2H), 7.65–7.84 (m, 2H), 7.54 (br d, $J = 4.82 \text{ Hz}$, 1H), 5.44 (dd, $J = 5.70, 2.85 \text{ Hz}$, 1H), 4.12–4.38 (m, 2H), 3.06–3.26 (m, 3H), 2.78–3.05 (m, 1H), 2.19–2.47 (m, 1H), 1.96 (dt, $J = 13.98, 7.15 \text{ Hz}$, 1H)

【0906】

実施例 268

10

20

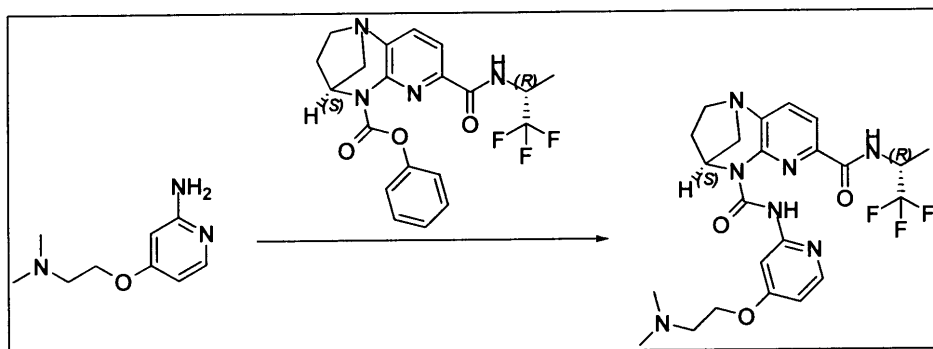
30

40

50

(4S)-N5-(4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化576】



10

4-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)ピリジン-2-アミン(400mg、2.207mmol)のTHF(10mL)中攪拌溶液に、THF中1.0M LiHMDS(4.41mL、4.41mmol)を窒素雰囲気下-78℃で添加した。得られた反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。反応混合物に、(4S)-フェニル7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキシレート(928mg、2.207mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)中溶液を-78℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、6時間攪拌した。(TLC系: DCM中5% MeOH、Rf: 0.4)、飽和塩化アンモニウム溶液(40mL)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を水(20mL)、食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 100~200メッシュ、溶離液: DCM中4% MeOH)によって精製し、得られた淡黄色半固体をn-ペンタン(10mL)で洗浄すると、所望の生成物(4S)-N5-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(280mg、0.548mmol、収率24.81%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 508.18 [M+H]⁺、R_t=1.45分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): ppm 13.27(s, 1H), 8.13-8.00(m, 2H), 7.95(d, J=7.89Hz, 1H), 7.76(d, J=2.41Hz, 1H), 7.67(d, J=7.89Hz, 1H), 6.62(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.62(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 5.12-4.96(m, 1H), 4.21(t, J=5.48Hz, 2H), 3.33-3.17(m, 2H), 3.12(d, J=12.06Hz, 1H), 3.02(dd, J=12.17, 3.18Hz, 1H), 2.85(t, J=5.48Hz, 2H), 2.43(s, 6H), 2.40-2.21(m, 1H), 2.07(d, J=7.23Hz, 1H), 1.59(d, J=7.02Hz, 3H)。

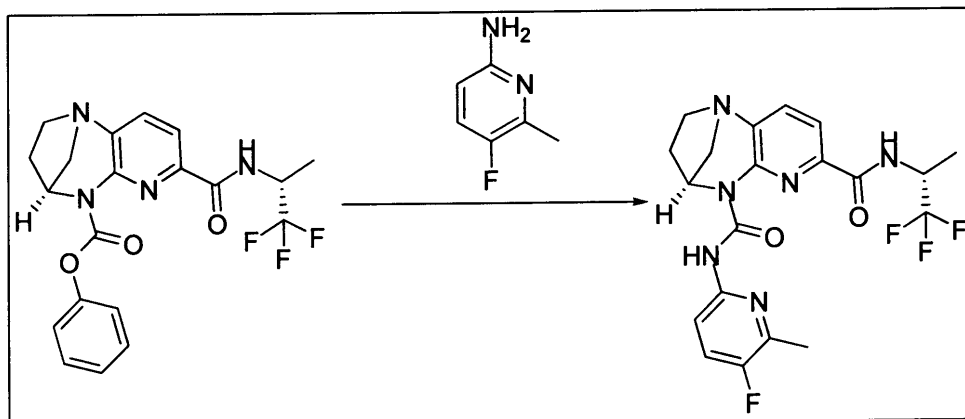
40

【0907】

実施例269

(4S)-N5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 7 7】



10

5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン (180 mg、1.427 mmol) の THF (20 mL) 中攪拌溶液に、窒素下 -78 °C で、LiHMDS (2.379 mL、2.379 mmol、THF 中 1 M) を滴加し、-78 °C で 30 分間攪拌した。次いで、(4S)-フェニル 7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)カルバモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5 (2H)-カルボキシレート (500 mg、1.189 mmol) の THF (5.00 mL) 中溶液を添加し、得られた反応混合物を -78 °C で 1 時間および室温で 6 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH: R_f = 0.3; UV 活性)。反応混合物を NH_4Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、水層を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、溶離液 DCM 中 0.5 ~ 2.5% MeOH) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、(4S)-N5-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (190 mg、0.420 mmol、収率 35.3%) が淡褐色固体として得られた。LC-MS (m/z): 453.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 R_t = 2.35 分。

20

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 11.88 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.99, 3.51 Hz, 1H), 7.93 (m, J = 7.89 Hz, 1H), 7.67 (m, J = 7.89 Hz, 1H), 7.27-7.42 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 5.92, 3.29 Hz, 1H), 4.98 (dq, J = 16.88, 7.38 Hz, 1H), 3.05-3.31 (m, 3H), 2.94-3.05 (m, 1H), 2.42 (d, J = 2.85 Hz, 3H), 2.20-2.39 (m, 1H), 1.97-2.18 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 3H)。

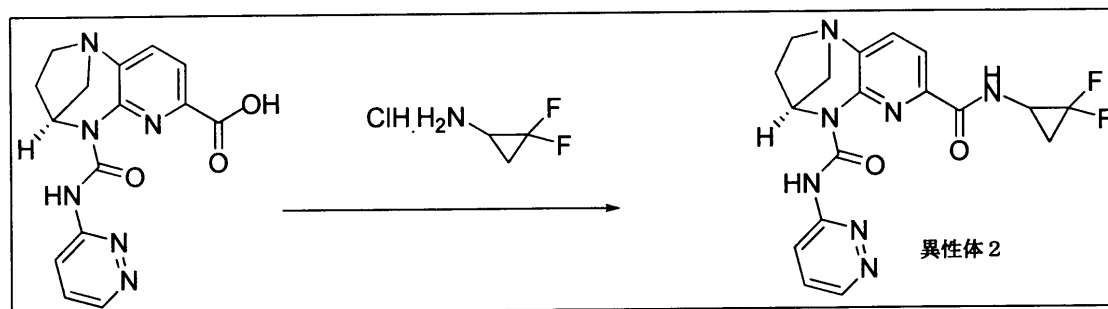
【0908】

実施例 270

40

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 7 8】



10

(4S)-5-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.15g、3.52mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、アルゴン下0℃でHATU(2.010g、5.29mmol)、引き続いてDIPEA(3.08mL、17.62mmol)を添加し、20分間攪拌した。次いで、2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(0.878g、5.29mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。(TLC系:Rf=0.6、EtOAc)。反応混合物を水(80mL)とEtOAc(2×150mL)に分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(GRACE機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、生成物をA中35~40%Bで溶出)によって精製すると、所望の化合物(650mg)がジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマーをキラルSFC(Chiralpak IC(250×30)mm、5μ; %CO₂:55.0; %共溶媒[100%MeOH]:45; 総流量:100g/分; 背圧:100bar; UV:260nm; スタック時間:8.5分; 充填/注入:17.5mg; 溶解度:MeOH+DCM; 総注入回数:40; 機器の詳細:Thar SFC-200-005)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。ピーク2:キラルSFCから最も遅く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、ペンタンを用いて研和すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(195mg、0.479mmol、収率13.59%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):402.17[M+H]⁺。Rt=1.74分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 14.13(s, 1H), 8.91(dd, J=4.71, 1.42Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.99, 1.53Hz, 1H), 8.09(br s, 1H), 7.97(d, J=7.89Hz, 1H), 7.70(d, J=7.89Hz, 1H), 7.53-7.41(m, 1H), 5.60(dd, J=5.81, 3.18Hz, 1H), 3.75-3.63(m, 1H), 3.32-3.19(m, 2H), 3.17-3.10(m, 1H), 3.07-2.98(m, 1H), 2.54-2.42(m, 1H), 2.40-2.28(m, 1H), 2.13-1.99(m, 1H), 1.98-1.85(m, 1H)。

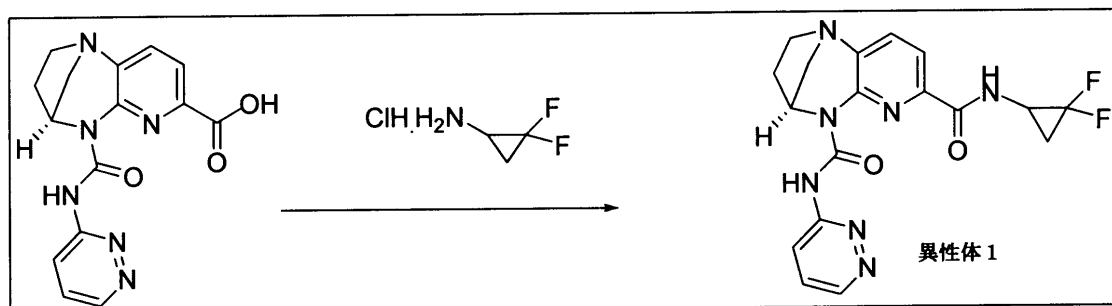
40

【0909】

実施例 271

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 7 9】



10

(4S)-5-(ピリダジン-3-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.15g、3.52mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、アルゴン下0℃でHATU(2.010g、5.29mmol)、引き続いてDIPEA(3.08mL、17.62mmol)を添加し、20分間攪拌した。次いで、2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(0.878g、5.29mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。(TLC系:Rf=0.6、EtOAc)。反応混合物を水(80mL)とEtOAc(2×150mL)に分配し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(GRACE機器、C-18逆相カラム、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:アセトニトリル、生成物をA中35~40%Bで溶出)によって精製すると、所望の化合物(650mg)がジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマーをキラルSFC(Chiralpak IC(250×30)mm、5μ; %CO₂:55.0; %共溶媒[100%MeOH]:45; 総流量:100g/分; 背圧:100bar; UV:260nm; スタック時間:8.5分; 充填/注入:17.5mg; 溶解度:MeOH+DCM; 総注入回数:40; 機器の詳細:Thar SFC-200-005)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。ピーク-1:キラルSFCから最も速く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、ペンタンを用いて研和すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピリダジン-3-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(265mg、0.657mmol、収率18.63%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):402.17[M+H]⁺。Rt=1.74分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 14.13(s, 1H), 8.91(dd, J=4.71, 1.42Hz, 1H), 8.38(dd, J=8.99, 1.32Hz, 1H), 8.09(br s, 1H), 7.97(d, J=7.89Hz, 1H), 7.70(d, J=7.89Hz, 1H), 7.55-7.44(m, 1H), 5.62(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 3.79-3.66(m, 1H), 3.34-3.18(m, 2H), 3.17-3.09(m, 1H), 3.08-2.98(m, 1H), 2.53-2.40(m, 1H), 2.40-2.26(m, 1H), 2.14-2.01(m, 1H), 1.97-1.84(m, 1H)。

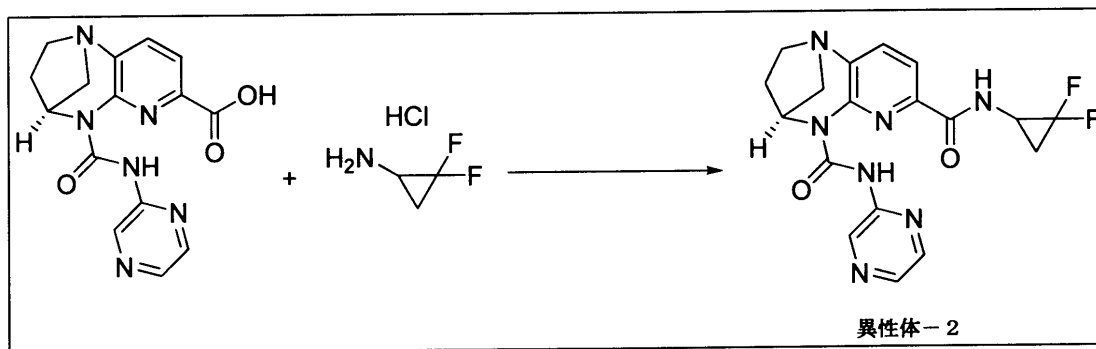
40

【0910】

実施例 272

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 580】



10

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.1 g、3.37 mmol)のDMF(15 mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(1.923 g、5.06 mmol)、DIPEA(2.94 mL、16.86 mmol)および2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(0.524 g、4.05 mmol)を添加し、室温で4時間攪拌した。(TLC溶離液:EtOAc中2%MeOH:R_f-0.3;UV活性)。反応混合物を冷水で希釈し、DCM(2×50 mL)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを用いるGRACE、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:ACN、溶離液A中35~40%B)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物をキラルSFC(Chiralcel OJ-H(250×21)mm、5μ; %CO₂:65.0; %共溶媒[100% MeOH]:35; 総流量:60 g/分; 背圧:100 bar; UV:258 nm; スタック時間:2.6分; 充填/注入:12.3 mg; 溶解度:MeOH; 総注入回数:100; 機器の詳細:Thar SFC-80)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。異性体-2:キラルSFCから最も遅く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、

20

30

ペンタンを用いて研和すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(320 mg、0.770 mmol、収率22.85%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):402.14[M+H]⁺、R_t=2.87分。

40

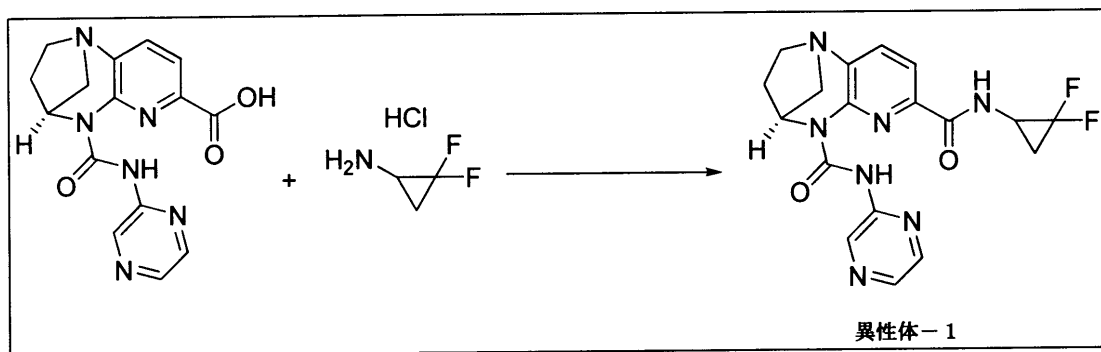
¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.45(s, 1H), 9.50(d, J=1.53 Hz, 1H), 8.36(d, J=2.63 Hz, 1H), 8.23(dd, J=2.41, 1.53 Hz, 1H), 7.82-8.00(m, 2H), 7.70(d, J=7.89 Hz, 1H), 5.65(dd, J=6.03, 3.18 Hz, 1H), 3.49-3.64(m, 1H), 3.17-3.31(m, 2H), 3.01-3.15(m, 2H), 2.28-2.41(m, 1H), 1.89-2.13(m, 2H), 1.61-1.76(m, 1H)。

【0911】

実施例273

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(ピラジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 8 1】



10

(4S)-5-(ピラジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.1g、3.37mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、0℃でHATU(1.923g、5.06mmol)、DIPEA(2.94mL、16.86mmol)および2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(0.524g、4.05mmol)を添加し、室温で4時間攪拌した。(TLC溶離液:EtOAc中2%MeOH;R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を冷水で希釈し、DCM(2×50mL)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを用いるGRACE、移動相A:水中0.1%ギ酸、B:ACN、溶離液A中35~40%B)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃水溶液で塩基性化した。水層をDCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物をキラルSFC(Chiralcel OJ-H(250×21)mm、5μ; %CO₂:65.0; %共溶媒[100% MeOH]:35; 総流量:60g/分; 背圧:100bar; UV:258nm; スタック時間:2.6分; 充填/注入:12.3mg; 溶解度:MeOH; 総注入回数:100; 機器の詳細:Thar SFC-80)によって分離すると、2種の単一異性体を得られた。異性体-1:キラルSFCから最も速く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、

20

30

ペンタンを用いて研和すると、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(340mg、0.841mmol、収率24.95%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):402.14[M+H]⁺、R_t=2.87分。

40

【0912】

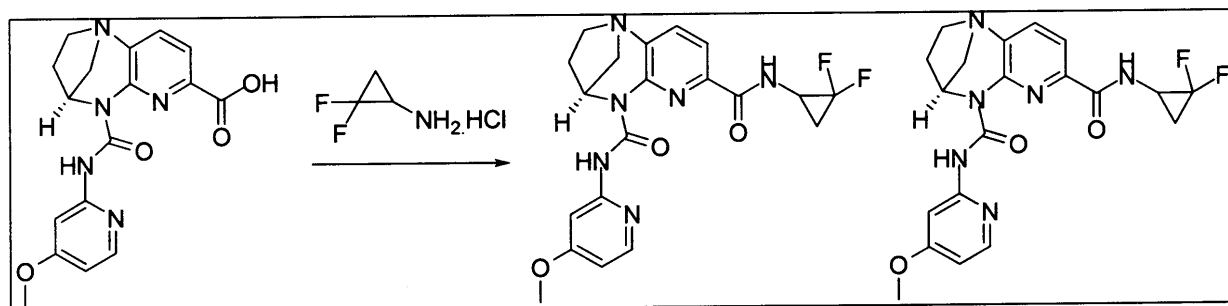
実施例274

ピークI:(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

ピークII:(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

50

【化 5 8 2】



10

(4S)-5-((4-methoxypiperidin-2-yl) carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapirido[2,3-b][1,4]diazepine-7-carboxylic acid (1.50 g, 4.22 mmol) のピリジン (10 mL, 124 mmol) 中攪拌溶液に、窒素雰囲気下、室温で EDCI・HCl (2.428 g, 12.66 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。次いで、2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩 (0.547 g, 4.22 mmol) を添加し、16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH、Rf: 0.4、UV 活性)。ピリジンを減圧下で蒸発させ、氷水で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1% MeOH で溶出する中性アルミナを使用) によって精製すると、化合物の混合物 (550 mg) が得られた。混合物をキラル SFC によってピーク I およびピーク II として分離した。

20

SFC 条件: カラム/寸法: Chiralpak AD-H (250×30) mm、5 μ、%CO₂: 50.0%、共溶媒: 50.0% (100% メタノール)、総流量: 70.0 g/分、背圧: 100.0 bar、UV: 267 nm、スタック時間: 6.6 分、充填/注入: 16.0 mg、溶解度: メタノール、総注入回数: 35、装置の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-80。

ピーク-I: 灰白色固体として、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (199 mg, 0.460 mmol、収率 10.89%)。LCMS (m/z): 431.18 [M+H]⁺、R_t = 1.72 分。

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.75–7.62 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.58 (ddd, J = 5.9, 2.4, 0.6 Hz, 1H), 5.60 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 3.23 (dt, J = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.22–3.08 (m, 3H), 3.02 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.33 (ddt, J = 14.1, 9.9, 5.3 Hz, 1H), 2.11–1.87 (m, 2H), 1.77 (ddt, J = 14.0, 8.7, 5.5 Hz, 1H)。

40

ピーク-II: 灰白色固体として、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-メトキシピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (186 mg, 0.428 mmol、収率 10.14%)。LCMS (m/z): 431.18 [M+H]⁺、R_t = 1.73 分。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.75–7.63 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 5.8, 2.4 Hz,

50

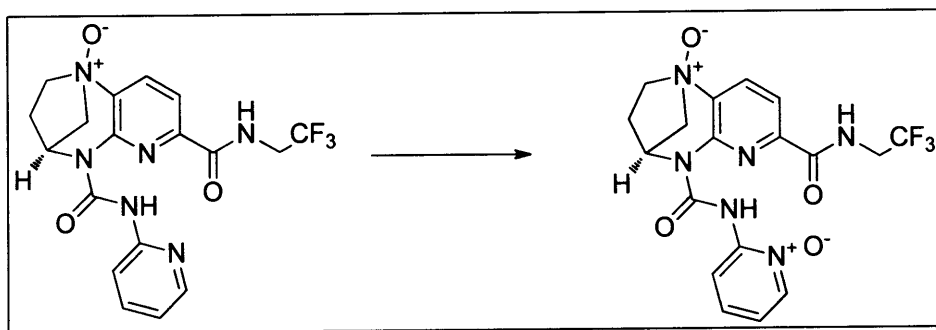
1 H), 5.61 (dd, $J=5.9, 3.2$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.51 (t, $J=9.3$ Hz, 1 H), 3.23 (dd, $J=9.3, 7.0$ Hz, 3 H), 3.02 (dd, $J=12.2, 3.2$ Hz, 1 H), 2.32 (ddt, $J=14.4, 9.9, 5.6$ Hz, 1 H), 2.05 (dt, $J=14.7, 7.6$ Hz, 1 H), 1.93 (s, 1 H), 1.83–1.69 (m, 1 H).

【0913】

実施例 275

(4S)–5–((1-オキシドピリジン-2-イル)カルバモイル)–7–((2, 2, 2-トリフルオロエチル)カルバモイル)–2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン1-オキシドの合成
【化583】

10



20

(4S)–5–(ピリジン-2-イルカルバモイル)–7–((2, 2, 2-トリフルオロエチル)カルバモイル)–2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン1-オキシド (100 mg、0.237 mmol) のクロロホルム (10 mL) 中攪拌溶液に、m-CPBA (123 mg、0.710 mmol) を 0℃ で 10 分間にわたって滴加し、次いで、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 20% MeOH; $R_f=0.1$; UV 活性)。反応混合物を水に注ぎ入れ、DCM (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 5% メタノールで溶出する 100～200 シリカゲル) によって精製すると、所望の生成物 (4S)–5–((1-オキシドピリジン-2-イル)カルバモイル)–7–((2, 2, 2-トリフルオロエチル)カルバモイル)–2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 4-メタノピリド[2, 3-b][1, 4]ジアゼピン1-オキシド (45 mg、0.101 mmol、収率 42.5%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 439.06 $[M+H]^+$ 、 $R_t=1.45$ 分。

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 13.05 (s, 1 H), 10.09 (t, $J=6.47$ Hz, 1 H), 8.98 (d, $J=8.11$ Hz, 1 H), 8.51 (dd, $J=6.47, 0.99$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J=8.55, 1.53$ Hz, 1 H), 8.09 (d, $J=8.11$ Hz, 1 H), 7.65–7.57 (m, 1 H), 7.28–7.20 (m, 1 H), 5.60 (dd, $J=6.58, 3.95$ Hz, 1 H), 4.32–4.17 (m, 2 H), 3.94 (dd, $J=11.07, 3.84$ Hz, 2 H), 3.79 (d, $J=11.18$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J=7.02$ Hz, 1 H), 2.79–2.69 (m, 1 H), 2.28–2.17 (m, 1 H).

40

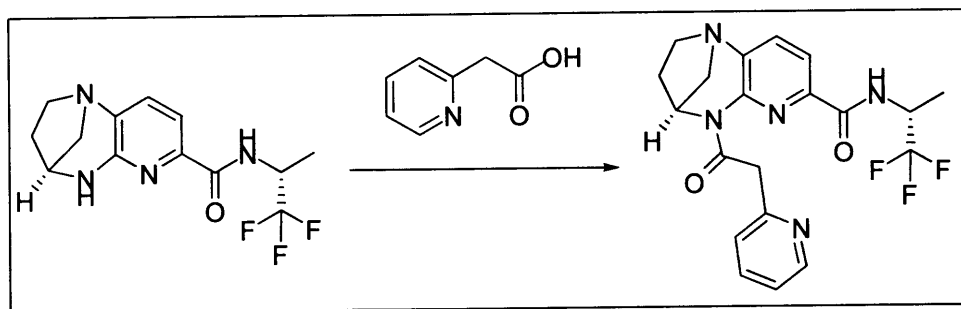
【0914】

実施例 276

(4S)–5–(2-(ピリジン-2-イル)アセチル)–N–((R)–1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)–2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノ

50

ピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミドの合成
【化584】



10

(4S)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (600 mg、1.998 mmol) のアセトニトリル (50 mL) 中溶液に、2-(ピリジン-2-イル) 酢酸 (411 mg、3.00 mmol)、引き続いて三塩化リン (0.350 mL、4.00 mmol) を添加し、反応混合物を密閉管中 100℃ で 16 時間攪拌した。(TLC 系: ヘキサン中 80% 酢酸エチル、R_f 値: 0.1)。反応混合物を室温に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液で塩基性化し、DCM (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取 HPLC (カラム: XBridge C18 (250×4.6 mm、5 μm); MP-A: 5 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、MP-B: ACN; 方法 (T/%B): 0/10、1/10、10/60、15/60、18/98、20/98、20.1/10、25/10; 流量: 1.0 mL/分; 溶解度: アセトニトリル) によって精製すると、(4S)-5-(2-(ピリジン-2-イル) アセチル)-N-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (200 mg、0.467 mmol、収率 23.36%) が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 420.05 [M+H]⁺、R_t=1.60 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm: 9.87 (br d, J=8.99 Hz, 1H), 8.40-8.53 (m, 1H), 7.84 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.66 (td, J=7.67, 1.75 Hz, 1H), 7.55 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.89 Hz, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 5.69 (dd, J=6.25, 3.18 Hz, 1H), 4.77-5.00 (m, 3H), 3.06-3.25 (m, 2H), 2.87-3.05 (m, 2H), 2.15-2.36 (m, 1H), 1.72-1.98 (m, 1H), 1.48 (d, J=7.23 Hz, 3H)。

30

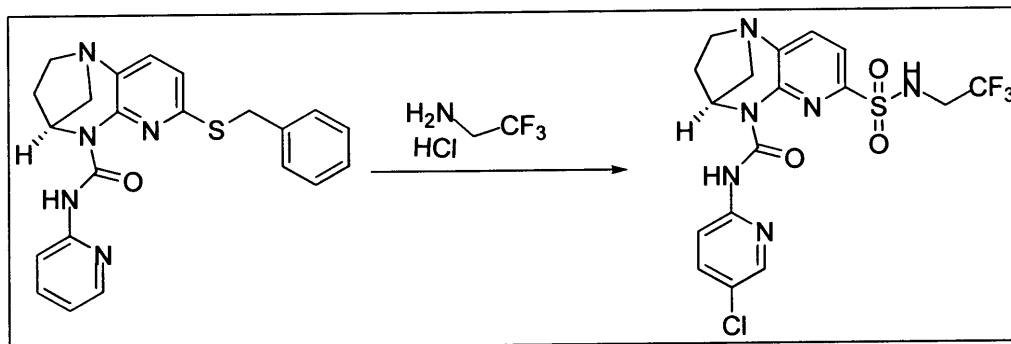
【0915】

実施例 277

(4S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-(N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)スルファモイル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミドの合成:

40

【化 5 8 5】



10

(4S)-7-(ベンジルチオ)-N-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミド(1g、2.478mmol)の水(25mL)、DCM(10mL)およびHCl水溶液(0.4mL、13.16mmol)中攪拌混合物に、0℃で次亜塩素酸ナトリウム溶液(12mL、2.478mmol、9%水溶液)を添加し、30分間攪拌した。(TLC溶出系:DCM中5%MeOH;R_f=0.5;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、冷水(20mL)でクエンチし、DCM(2×20mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を褐色液体として得た。得られた褐色液体をTHF(30mL)に溶解し、DIPEA(0.433mL、2.478mmol)および2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(1.008g、7.43mmol)を添加した。得られた混合物を75℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水(10mL)でクエンチし、EtOAc(2×20mL)に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を淡褐色液体として得た。粗化合物を分取HPLC(カラム:X-Bridge C-18(150×4.6mm、3.5μm);移動相A:10mM酢酸アンモニウム、B:100%アセトニトリル;勾配:時間/%B:0/5、1.5/5、3/15、7/55、10/95、15/95、17/5、20/5;カラム温度:周囲;流量:1.0mL/分;希釈液:70:30アセトニトリル:H₂O)によって精製すると、(4S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-7-(N-(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5(2H)-カルボキサミド(57mg、0.118mmol、収率4.75%)が淡黄色固体として得られた。LCMS(m/z):477.04[M+H]⁺、R_t=2.35分。

20

30

¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 13.71(s,1H),8.20(d,J=2.41Hz,1H),8.11(d,J=8.77Hz,1H),7.66-7.74(m,2H),7.57(d,J=7.89Hz,1H),7.41-7.52(m,1H),5.57(dd,J=5.81,2.96Hz,1H),3.59-3.74(m,2H),3.20-3.31(m,2H),3.02-3.16(m,2H),2.29-2.41(m,1H),2.02-2.15(m,1H)。

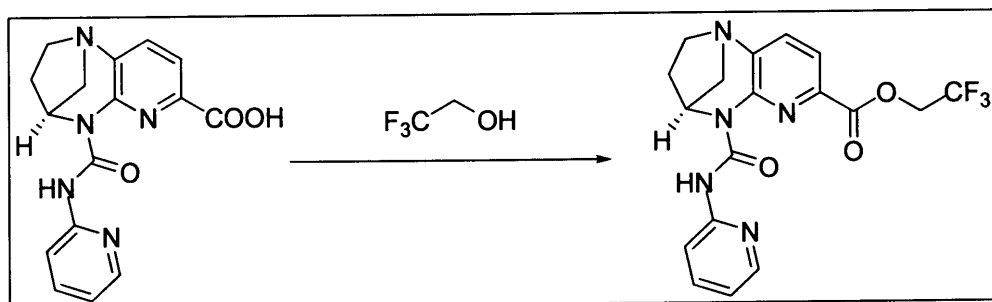
40

【0916】

実施例278

(4S)-2,2,2-トリフルオロエチル5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレートの合成

【化 5 8 6】



10

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300 mg、0.922 mmol)および2,2,2-トリフルオロエタノール(138 mg、1.383 mmol)のDMF(10 mL)中攪拌溶液に、室温でDIPEA(0.805 mL、4.61 mmol)およびHATU(701 mg、1.844 mmol)を添加し、次いで、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:酢酸エチル中5% MeOH: R_f = 0.5; UV活性)。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル(15 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル、酢酸エチル中1% MeOHで溶出)によって精製すると、純粋な化合物(4S)-2,2,2-トリフルオロエチル5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキシレート(115 mg、0.281 mmol、収率30.5%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 408.07 [$M+H$]⁺、 R_t = 1.87分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.43–8.29 (m, 1H), 8.17–8.01 (m, 1H), 7.79 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.72–7.65 (m, 1H), 7.63 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 7.29, 4.88, 0.99 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 6.03, 3.18 Hz, 1H), 4.83 (q, J = 8.33 Hz, 2H), 3.29–2.99 (m, 4H), 2.39–2.28 (m, 1H), 2.11–2.00 (m, 1H)。

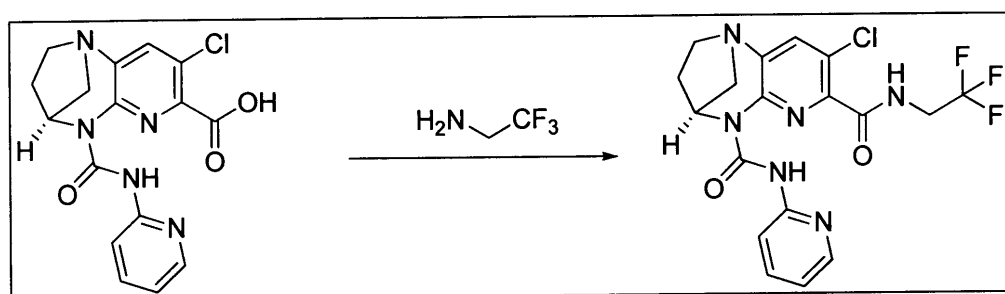
30

【0917】

実施例 279

(4S)-8-クロロ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化 5 8 7】



40

(4S)-8-クロロ-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(500 mg、1.390 mmol)のDMF(10 mL)中攪拌溶液に、HATU

50

(1057mg、2.78mmol)、DIPEA(0.485mL、2.78mmol)および2,2,2-トリフルオロエタンアミン塩酸塩(283mg、2.085mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:ニート酢酸エチル;Rf:0.23)。反応混合物を氷冷水で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:石油エーテル中70%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-8-クロロ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(280mg、0.626mmol、収率45.1%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):441.04[M+H]⁺、R_t=1.98分。

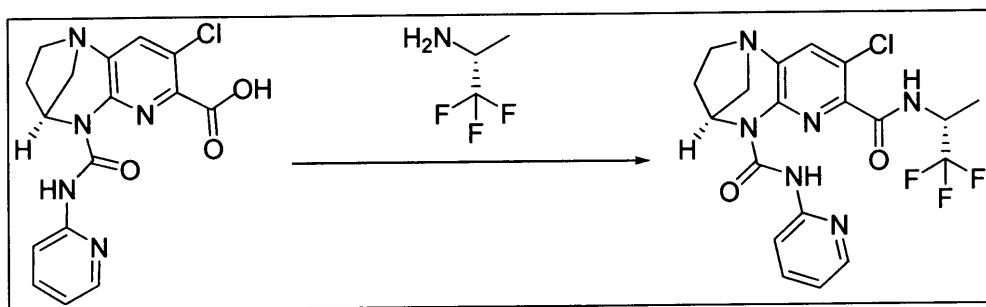
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.93(s, 1H), 8.27(t, J=5.92Hz, 1H), 8.23(dd, J=4.93, 0.99Hz, 1H), 8.17(br s, 1H), 8.08(d, J=8.33Hz, 1H), 7.69-7.79(m, 1H), 7.66(s, 1H), 6.93-7.11(m, 1H), 5.59(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.06-4.36(m, 2H), 3.14-3.32(m, 1H), 3.07-3.17(m, 1H), 2.95-3.06(m, 1H), 2.23-2.42(m, 1H), 1.98-2.12(m, 1H)。

【0918】

実施例280

(4S)-8-クロロ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化588】



(4S)-8-クロロ-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(250mg、0.695mmol)のDMF(2.5mL)中攪拌溶液に、窒素下室温でDIPEA(0.364mL、2.085mmol)、HATU(528mg、1.390mmol)および(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(94mg、0.834mmol)を添加し、次いで、得られた反応混合物を16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%メタノール。R_f値:0.30)。反応塊を氷冷水(80mL)でクエンチし、EtOAc(2×100mL)に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ(シリカゲルカラム、ヘキサン中85%EtOAcを使用)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して93%の純度の所望の化合物を得て、これを分取HPLC(カラム:XBridge C18(150×19)mm5μ、移動相A:10mM重炭酸アンモニウム(水溶液)、移動相B:アセトニトリル、方法:イソクラティック(A:B)=65:35、流量:18mL/分 溶解度:THF+AC

N)によってさらに精製すると、所望の生成物(4S)-8-クロロ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(65mg、0.143mmol、収率20.51%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):455.05[M+H]⁺、Rt=2.06分。

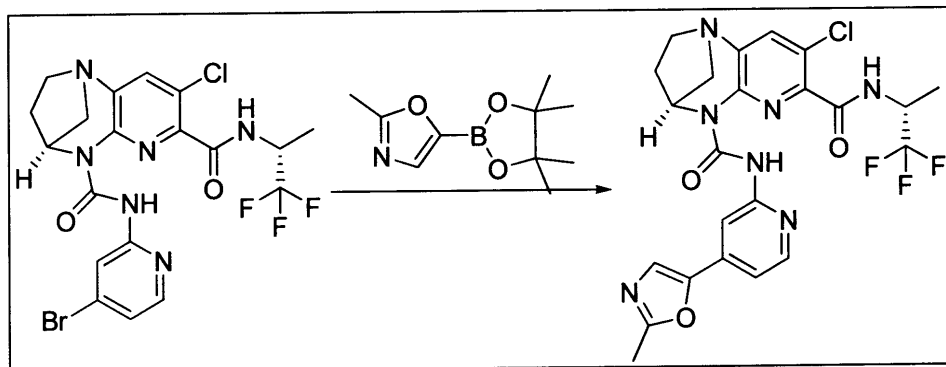
¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.44(s, 1H), 8.24(dt, J=4.93, 0.93Hz, 1H), 8.13(dt, J=8.39, 0.96Hz, 1H), 7.72(td, J=7.84, 1.64Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.63(br d, J=9.65Hz, 1H), 7.03(ddd, J=7.40, 4.99, 0.99Hz, 1H), 5.62(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 4.96-5.14(m, 1H), 3.17-3.28(m, 2H), 3.07-3.13(m, 1H), 2.98-3.04(m, 1H), 2.26-2.43(m, 1H), 2.01-2.11(m, 1H), 1.59(d, J=7.02Hz, 3H).

【0919】

実施例281

(4S)-8-クロロ-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化589】



(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-8-クロロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.937mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)および水(2.5mL)中溶液に、酢酸カリウム(184mg、1.874mmol)および2-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)オキサゾール(215mg、1.030mmol)を添加し、反応混合物をアルゴンで30分間パージした。次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(38.3mg、0.047mmol)を添加し、90℃で5時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、R_f値:0.30)。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水(40mL)とEtOAc(80mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲルカラム、DCM中1%メタノールを使用)によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物(4S)-8-クロロ-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(6

0 mg、0.108 mmol、収率 11.56%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 536.12 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 2.15$ 分。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.42–12.67 (m, 1H), 8.31–8.47 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 5.04$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55–7.65 (m, 1H), 7.39–7.55 (m, 1H), 7.19–7.28 (m, 1H), 5.63 (dd, $J = 5.81, 2.96$ Hz, 1H), 5.06 (dq, $J = 16.80, 7.48$ Hz, 1H), 3.16–3.34 (m, 2H), 2.93–3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.26–2.48 (m, 1H), 2.03–2.23 (m, 1H), 1.52–1.64 (m, 3H).

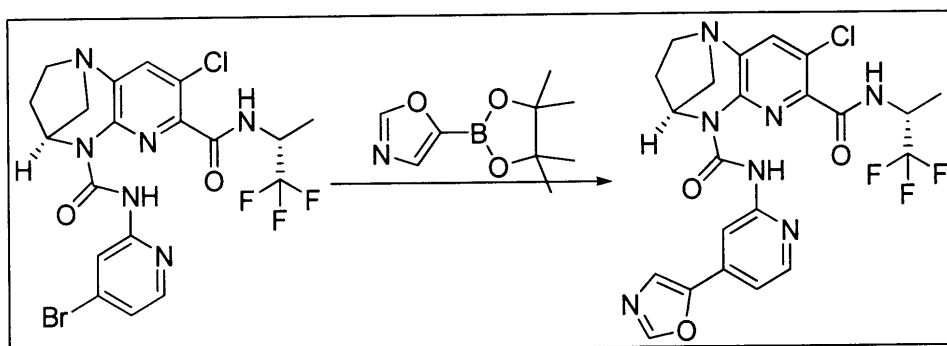
10

【0920】

実施例 282

(4S)-8-クロロ-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成。

【化590】



20

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-8-クロロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (600 mg、1.124 mmol) の 1,4-ジオキサン (12 mL) および水 (3 mL) 中溶液に、酢酸カリウム (276 mg、2.81 mmol)、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)オキサゾール (263 mg、1.349 mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンで 30 分間バージした。次いで、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (55.1 mg、0.067 mmol) を添加し、90 °C で 5 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 5% MeOH、 R_f 値: 0.30)。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水 (50 mL) と EtOAc (90 mL) に分配した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム、DCM 中 2% メタノールを使用) によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物 (4S)-8-クロロ-N5-(4-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (75 mg、0.143 mmol、収率 12.70%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 522.15 $[M+H]^+$ 、 $R_t = 4.78$ 分。

30

40

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ ppm 12.45–12.77 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 5.26$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53–7.60 (m, 2H), 7.24–7

50

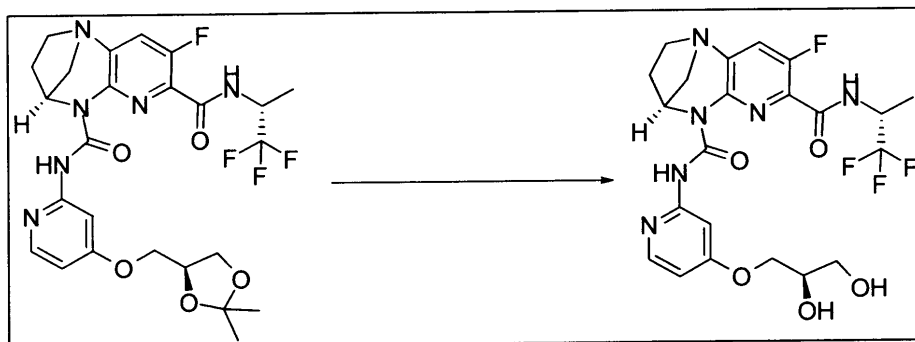
. 34 (m, 1H), 5.63 (dd, $J=5.81$, 3.18 Hz, 1H), 4.93–5.17 (m, 1H), 3.17–3.32 (m, 2H), 2.99–3.15 (m, 2H), 2.28–2.42 (m, 1H), 2.01–2.17 (m, 1H), 1.60 (br, 3H).

【0921】

実施例 283

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-8-フルオロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化591】



(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-8-フルオロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (130 mg、0.229 mmol) のメタノール (10 mL) 中攪拌溶液に、室温で 2 M HCl (0.6 mL、1.200 mmol) を添加し、3 時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% メタノール、 R_f : 0.2; UV 活性)。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、残渣を飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 mL) を用いて塩基性化した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、石油エーテル (10 mL) を用いて研和すると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-8-フルオロ-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (105 mg、0.196 mmol、収率 86%) が灰白色固体として得られた。LC-MS (m/z): 529.25 $[M+H]^+$ 、 R_t = 1.40 分。

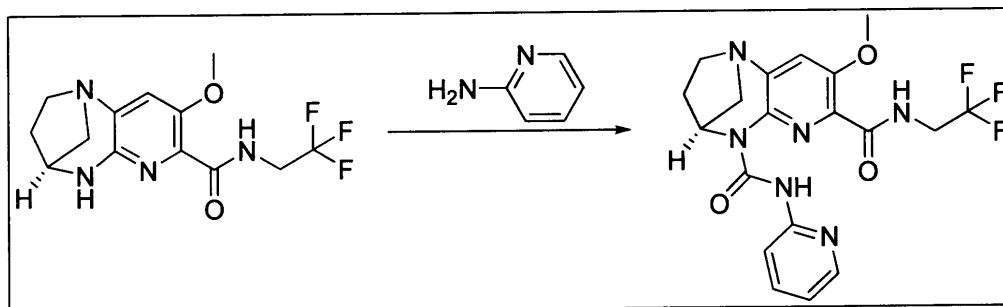
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.79 (br d, $J=8.77$ Hz, 1H), 8.04 (br d, $J=5.92$ Hz, 1H), 7.56–7.84 (m, 2H), 6.71 (br d, $J=4.17$ Hz, 1H), 5.47 (br s, 1H), 5.01 (br d, $J=4.82$ Hz, 1H), 4.86 (br dd, $J=15.46$, 7.56 Hz, 1H), 4.70 (br t, $J=5.48$ Hz, 1H), 4.10 (br dd, $J=9.65$, 3.51 Hz, 1H), 3.88–4.01 (m, 1H), 3.82 (br d, $J=4.82$ Hz, 1H), 3.33–3.54 (m, 2H), 3.19–3.27 (m, 1H), 3.04–3.18 (m, 2H), 2.98 (br d, $J=9.87$ Hz, 1H), 2.25 (br d, $J=5.70$ Hz, 1H), 1.88 (br dd, $J=13.92$, 6.91 Hz, 1H), 1.46 (br d, $J=7.23$ Hz, 3H).

【0922】

実施例 284

(4S)-8-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリ

フルオロエチル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4]
 ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成
 【化592】



10

(4S) - 8-メトキシ-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボキサミド (690 mg、2.182 mmol) のテトラヒドロフラン (THF、30 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (647 mg、2.182 mmol) および DIPEA (1.905 mL、10.91 mmol) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで、ピリジン-2-アミン (246 mg、2.62 mmol) を添加し、80℃ で 16 時間攪拌した。(TLC 系: Rf: 0.4、EtOAc)。反応混合物を室温に冷却させ、水 (100 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 100~200 メッシュ: 溶離液: ニート酢酸エチル) によって精製すると、所望の生成物 (4S) - 8-メトキシ-N-5-(ピリジン-2-イル) - N-7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミド (423 mg、0.952 mmol、収率 43.6%) が淡黄色固体として得られた。LCMS (m/z): 437.1 [M+H]⁺、R_t = 1.51 分。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.70 (s, 1H), 8.81 (t, J = 6.47 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 4.82, 1.10 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.12-7.00 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 5.92, 3.07 Hz, 1H), 4.23-4.02 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H)

30

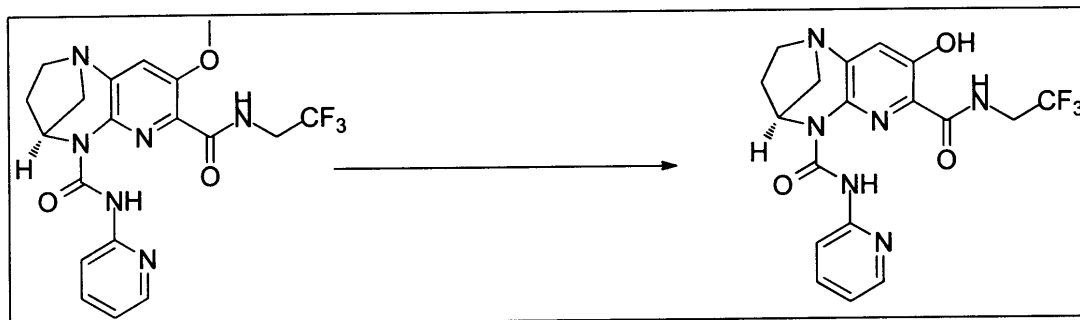
【0923】

実施例 285

(4S) - 8-ヒドロキシ-N-5-(ピリジン-2-イル) - N-7-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H) -ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 9 3】



10

(4S)-8-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(270mg、0.619mmol)のDCM(20mL)中攪拌溶液に、窒素下-78℃で、 BBr_3 (0.175mL、1.856mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC:Rf値:0.5、EtOAc、UV活性)。反応混合物を NaHCO_3 (100mL)水溶液でクエンチし、DCM(250mL)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、石油エーテル中80%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、(4S)-8-ヒドロキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(169mg、0.393mmol、収率63.5%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):423.14[M+H]⁺、Rt=2.48分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 13.48(s, 1H), 11.69(s, 1H), 8.68(br t, J=6.47Hz, 1H), 8.20(dd, J=4.93, 0.99Hz, 1H), 8.07(dt, J=8.33, 0.99Hz, 1H), 7.72(td, J=7.89, 1.97Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.00(dd, J=7.29, 4.99, 1.10Hz, 1H), 5.55(dd, J=5.92, 3.29Hz, 1H), 4.20(qd, J=8.92, 6.80Hz, 2H), 3.32-3.20(m, 2H), 3.14(br d, J=12.06Hz, 1H), 2.98(dd, J=12.28, 3.29Hz, 1H), 2.31(ddt, J=14.17, 8.58, 5.73, 5.73Hz, 1H), 2.12-1.96(m, 1H)

30

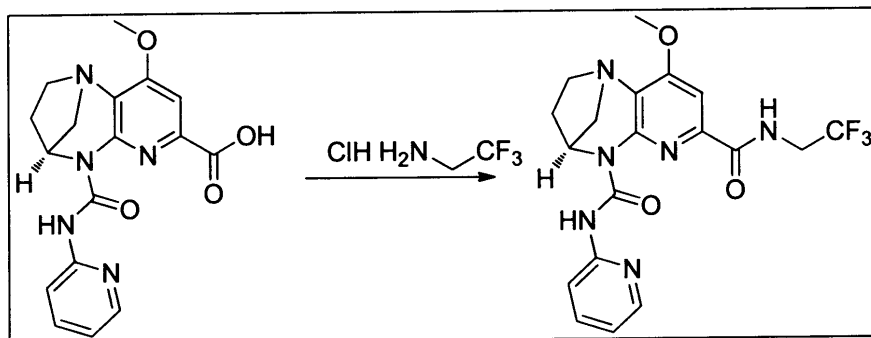
【0924】

実施例286

(4S)-9-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 9 4】



10

(4S)-9-メトキシ-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300mg、0.844mmol)のDMF(10mL)中攪拌溶液に、0℃でDIPEA(0.737mL、4.22mmol)およびHATU(482mg、1.266mmol)を添加し、30分間攪拌した。次いで、2,2,2-トリフルオロエタナミン塩酸塩(172mg、1.266mmol)を添加し、反応混合物を28℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、Rf:0.4)。反応混合物を冷水(25mL)でクエンチし、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(2×20mL)で洗浄し、無水Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル:溶離液:1%MeOH/CH2Cl2)によって精製すると、所望の生成物(4S)-9-メトキシ-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(120mg、0.274mmol、収率32.4%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):437.19[M+H]⁺、R_t=2.00分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.72(s, 1H), 8.70-8.58(m, 1H), 8.22(d, J=4.17Hz, 1H), 8.07(d, J=8.33Hz, 1H), 7.80-7.70(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.00(dd, J=7.34, 4.93Hz, 1H), 5.63(d, J=5.92Hz, 1H), 4.33-4.17(m, 2H), 4.06(s, 3H), 3.30-3.19(m, 2H), 3.08(s, 2H), 2.32(dddd, J=14.03, 9.87, 5.92, 3.95Hz, 1H), 2.11-1.96(m, 1H)。

30

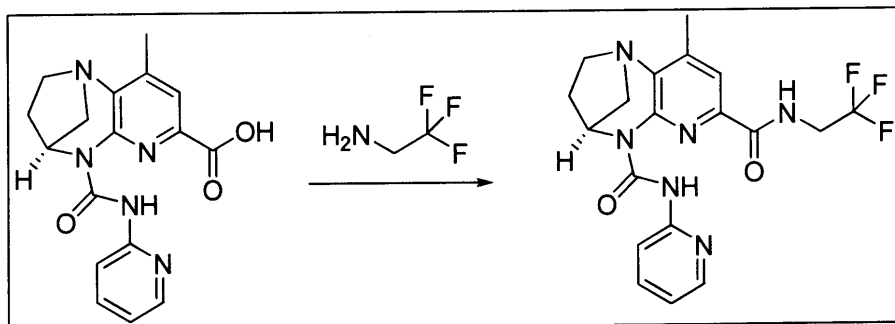
【0925】

実施例287

(4S)-9-メチル-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 9 5】



10

(4S)-9-メチル-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1g、2.95mmol)のテトラヒドロフラン(80mL)中攪拌溶液に、DIPPA(1.544mL、8.84mmol)およびHATU(1.681g、4.42mmol)を室温で添加し、1時間攪拌した。次いで、2,2,2-トリフルオロエタニ

アミン塩酸塩(0.599g、4.42mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC系:EtOAc、Rf:0.6)。反応混合物を氷水(100mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(中性アルミナカラム、溶離液:石油エーテル中10%EtOAc)によって精製すると、所望の生成物(4S)-9-メチル-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(620mg、1.465mmol、収率49.7%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):421.14[M+H]⁺、R_t=2.33分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.80(s, 1H), 8.57(t, J=6.36Hz, 1H), 8.23(d, J=4.17Hz, 1H), 8.08(d, J=8.33Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.76-7.64(m, 1H), 7.00(ddd, J=7.29, 4.99, 0.88Hz, 1H), 5.61(ddd, J=6.03, 2.52Hz, 1H), 4.30-4.14(m, 2H), 3.20-3.09(m, 2H), 3.08-2.98(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.39-2.24(m, 1H), 2.03(dt, J=14.74, 7.43Hz, 1H)。

30

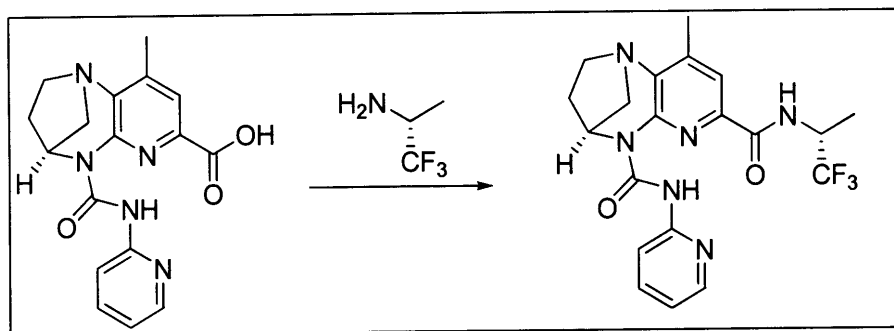
【0926】

実施例288

(4S)-9-メチル-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 9 6】



10

(4S)-9-メチル-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(230mg、0.678mmol)のテトラヒドロフラン(50mL)中攪拌溶液に、HATU(387mg、1.017mmol)およびDIPEA(0.355mL、2.033mmol)を室温で添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(152mg、1.017mmol)を添加し、27℃で16時間攪拌した。(TLC系:EtOAc、Rf:0.5)。反応混合物を氷水(100mL)に注ぎ入れ、EtOAc(2×250mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na2SO4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(中性アルミナカラム、溶離液:石油エーテル中10%EtOAc)によって精製すると、所望の生成物(4S)-9-メチル-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(90mg、0.207mmol、収率30.5%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):435.18[M+H]⁺、R_t=2.54分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.40(br s, 1H), 8.25(d, J=4.17Hz, 1H), 8.15(d, J=8.55Hz, 1H), 8.01(d, J=9.43Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75-7.65(m, 1H), 7.01(dd, J=6.47, 5.15Hz, 1H), 5.65(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.13-5.00(m, 1H), 3.19-3.09(m, 2H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.38-2.26(m, 1H), 2.03(dt, J=14.47, 7.45Hz, 1H), 1.60(d, J=7.02Hz, 3H)。

30

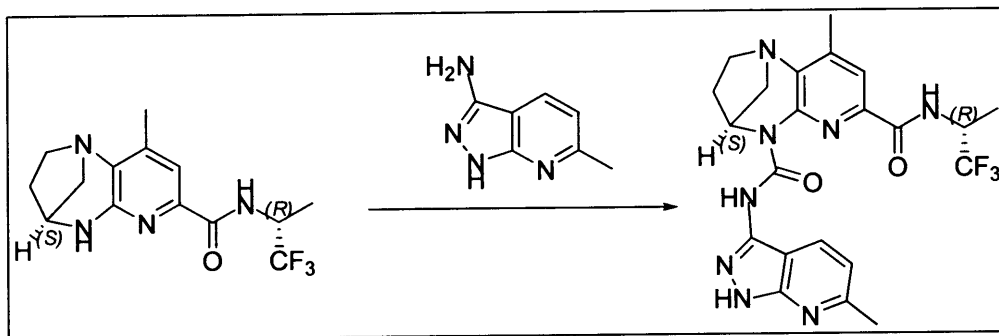
【0927】

実施例289

(4S)-9-メチル-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 9 7】



10

(4S)-9-メチル-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (500 mg、1.591 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (283 mg、0.954 mmol) および DIPEA (1.389 mL、7.95 mmol) を室温で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。4時間後、6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン (354 mg、2.386 mmol) を添加し、75℃で16時間攪拌した。(TLC系: ニート EtOAc、Rf: 0.5)。次いで、反応混合物を室温に冷却させ、飽和 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (中性アルミナ、溶離液: 石油エーテル中30% EtOAc) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-9-メチル-N5-((6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (350 mg、0.716 mmol、収率45.0%) が白色固体として得られた。LCMS (m/z): 489.21 [M+H]⁺、R_t = 2.16 分。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 13.24 (s, 1H), 10.31–10.11 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9.21 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.33 Hz, 1H), 5.65 (dd, J = 6.14, 2.85 Hz, 1H), 4.99 (dq, J = 16.72, 7.36 Hz, 1H), 3.22–3.01 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.40–2.27 (m, 1H), 2.14–2.02 (m, 1H), 1.56 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

30

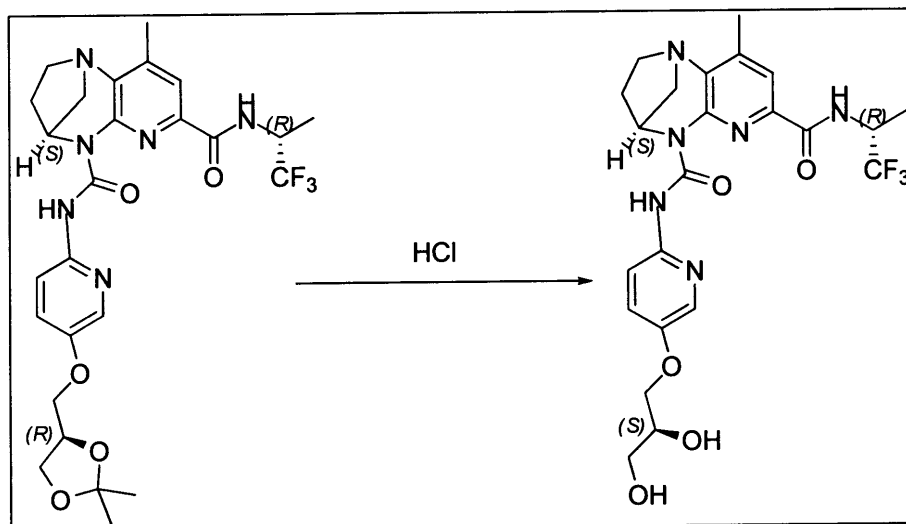
【0928】

実施例 290

(4S)-N5-((5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 5 9 8】



10

(4S)-N5-(5-((R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、0.886mmol)のメタノール(30mL)中攪拌溶液に、室温で塩酸(2mL、23.70mmol)を添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。(TLC系:ニートEtOAc、Rf:0.3)。1時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、これをNaHCO₃溶液(30mL)でクエンチし、DCM中5%MeOH(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して半固体を得て、これをペンタン(2×20mL)で洗浄し、乾燥させると、所望の生成物(4S)-N5-(5-((S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(360mg、0.683mmol、収率77%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):525.25[M+H]⁺、R_t=1.95分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.26(s, 1H), 8.11(d, J=8.99Hz, 1H), 7.96(d, J=2.85Hz, 1H), 7.88(d, J=9.43Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.31(dd, J=8.99, 3.07Hz, 1H), 5.64(dd, J=5.70, 2.41Hz, 1H), 5.05(dq, J=16.74, 7.28Hz, 1H), 4.20-4.05(m, 3H), 3.94-3.73(m, 2H), 3.20-3.08(m, 2H), 3.07-2.97(m, 2H), 2.54(d, J=4.60Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.36-2.26(m, 1H), 2.11-1.97(m, 1H), 1.92(t, J=5.92Hz, 1H), 1.58(d, J=7.23Hz, 3H)。

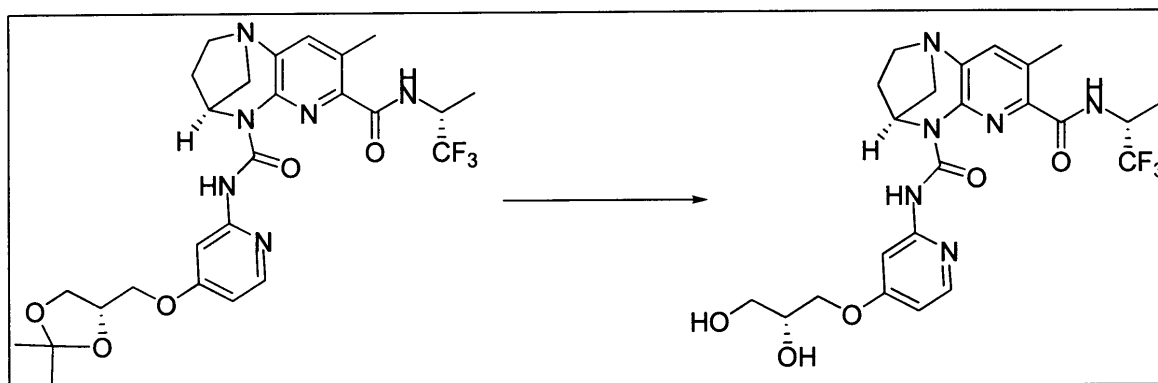
40

【0929】

実施例291

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-8-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 5 9 9】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-8-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)(250mg、0.443mmol)のメタノール(10mL)溶液に、0℃で、HCl(1.50mL、18.00mmol)を加え、窒素下、室温で1時間攪拌した。(TLC溶離液：DCM中5%MeOH R_f = 0.2; UV活性)。反応混合物を0℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し(pH 8~9まで)、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水で希釈し、沈殿した固体を濾過して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-8-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(160mg、0.305mmol、収率68.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 525.58 [$M+H$]⁺、 R_t = 1.48分。

20

¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.05 (d, J = 5.92Hz, 1H), 7.87 (br d, J = 9.87Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.19Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 5.81, 2.30Hz, 1H), 5.58 (dd, J = 5.81, 3.18Hz, 1H), 4.88-5.14 (m, 1H), 4.02-4.27 (m, 3H), 3.69-3.91 (m, 2H), 3.15-3.27 (m, 2H), 3.06-3.14 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 2.66 (s, 4H), 2.24-2.38 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 2H), 1.62-1.46 (s, 3H)。

30

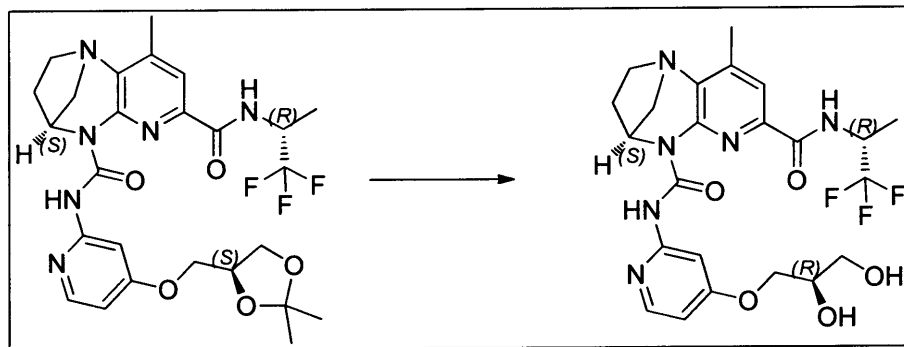
【0930】

実施例 292

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 0 0】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(250mg、0.443mmol)のメタノール(30mL)中攪拌溶液に、塩酸(1mL、11.85mmol)を5分間にわたって滴加し、得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。(TLC系:EtOAc、Rf値:0.3)。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を飽和NaHCO₃溶液で中和し、DCM中5%MeOHで抽出し、減圧下で濃縮し、n-ペンタン(n-pentane)(2×20mL)を用いて研和すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(180mg、0.342mmol、収率77%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):525.28[M+H]⁺、Rt=1.70分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ ppm 13.46(s, 1H), 8.06(d, J=5.92Hz, 2H), 7.85(s, 1H), 7.77(d, J=2.19Hz, 1H), 6.59(dd, J=5.70, 2.41Hz, 1H), 5.61(d, J=3.29Hz, 1H), 5.11-5.02(m, 1H), 4.22-4.11(m, 3H), 3.70-3.88(m, 2H), 3.22-3.02(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.32(qd, J=9.76, 4.49Hz, 1H), 2.03(dt, J=14.63, 7.48Hz, 3H), 1.57(s, 3H)。

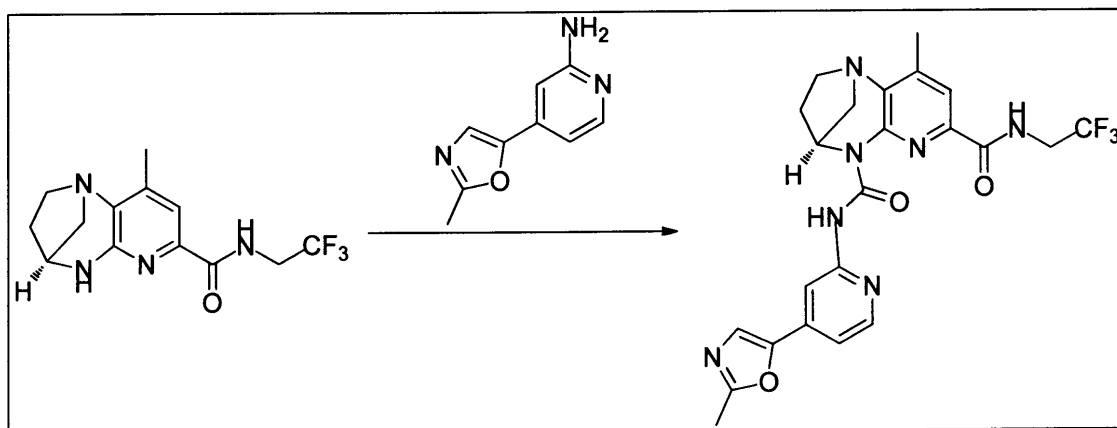
30

【0931】

実施例293

(4S)-9-メチル-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 1】



10

(4S)-9-メチル-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド(500mg、1.665mmol)のTHF(50ml)中攪拌溶液に、0℃でトリホスゲン(296mg、0.999mmol)およびDIPEA(1.454mL、8.33mmol)を添加し、室温で1時間攪拌した。次いで、4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン(438mg、2.498mmol)を添加し、得られた反応混合物を75℃で16時間攪拌した。(TLC系:100%EtOAc、Rf:0.4)。反応混合物を室温に冷却させ、飽和NaHCO₃溶液(30mL)に注ぎ入れ、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(中性アルミナを使用し、石油エーテル中30%酢酸エチルで溶出した)によって精製した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物(4S)-9-メチル-N5-(4-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(329mg、0.656mmol、収率39.4%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):502.24 [M+H]⁺、Rt=2.41分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.90(s, 1H), 8.50(t, J=6.69Hz, 1H), 8.33(d, J=0.66Hz, 1H), 8.23(d, J=5.26Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.19(dd, J=5.26, 1.53Hz, 1H), 5.62(dd, J=5.81, 2.52Hz, 1H), 4.29-4.17(m, 2H), 3.24-2.99(m, 4H), 2.56(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.41-2.29(m, 1H), 2.11-2.00(m, 1H)。

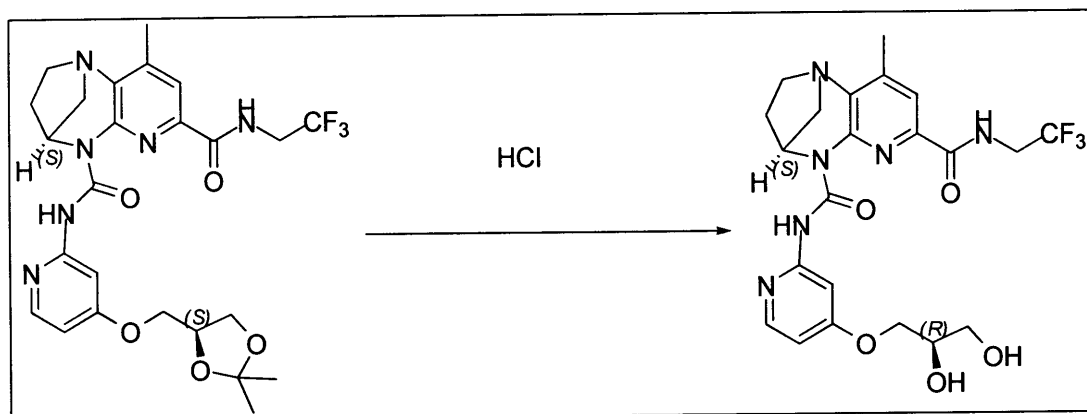
【0932】

実施例294

40

(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 2】



10

(4S)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(200mg、0.363mmol)のメタノール(30mL)中攪拌溶液に、室温で塩酸(1.5mL、17.77mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。(TLC系:ニートEtOAc、Rf:0.2)。反応混合物を減圧下で濃縮し、NaHCO₃(30mL)溶液でクエンチし、引き続いてDCM中5%MeOH(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して半固体を得て、これをn-ペンタン(2×20mL)で洗浄し、乾燥させると、所望の生成物(4S)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-9-メチル-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.293mmol、収率81%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):511.21[M+H]⁺、R_t=1.59分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.85(s, 1H), 8.60(t, J=6.14Hz, 1H), 8.03(d, J=5.92Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.70(d, J=2.41Hz, 1H), 6.57(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.58(d, J=2.19Hz, 1H), 4.27-4.06(m, 5H), 3.91-3.70(m, 2H), 3.22-2.98(m, 4H), 2.58(br s, 1H), 2.49(s, 3H), 2.32(qd, J=9.57, 5.04Hz, 1H), 2.11-1.96(m, 2H)。

30

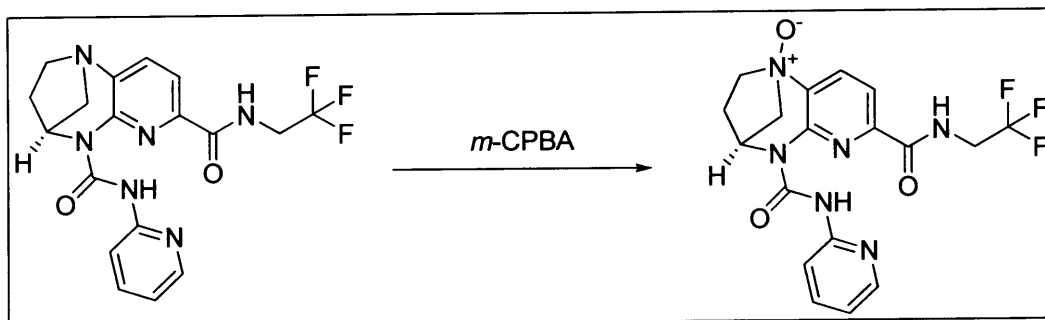
【0933】

実施例295

(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン1-オキシドの合成。

40

【化 6 0 3】



10

(4S)-N5-(ピリジン-2-イル)-N7-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、1.230mmol)のクロロホルム(20mL)中攪拌溶液に、*m*-CPBA(212mg、1.230mmol)を0℃で10分間にわたって少しずつ添加し、次いで、反応混合物を28℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%MeOH、R_f:0.5)。反応混合物を氷水(40mL)で希釈し、EtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲル、溶離液:DCM中5%MeOH)によって精製すると、所望の生成物(4S)-5-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-((2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-1-オキシド(350mg、0.829mmol、収率67.3%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):423.11[M+H]⁺、R_t=1.59分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.15(s, 1H), 9.09(d, J=8.11Hz, 1H), 8.55(t, J=6.69Hz, 1H), 8.26(d, J=4.17Hz, 1H), 8.16(d, J=8.11Hz, 1H), 8.04(d, J=8.33Hz, 1H), 7.81-7.73(m, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 5.82(dd, J=6.80, 3.95Hz, 1H), 4.37-4.15(m, 2H), 4.10(dd, J=11.40, 3.95Hz, 1H), 4.06-3.97(m, 2H), 3.79(d, J=11.62Hz, 1H), 2.97-2.85(m, 1H), 2.33-2.21(m, 1H)。

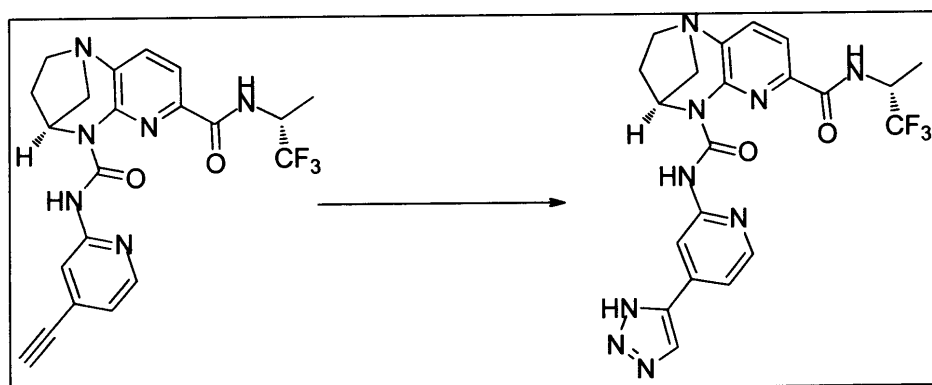
30

【0934】

実施例296

(4S)-N5-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 4】



10

(4S)-N5-(4-エチニルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.350mmol)のTMSN₃(5mL、37.7mmol)中懸濁液をマイクロ波中80℃で30分間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%MeOH、Rf:0.2、UV活性)。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM中10%MeOH(15mL)で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して(LCMS 260mgの36%)の粗生成物を得た。粗化合物を分取HPLC(分取HPLC条件、方法:MP-A:10Mm重炭酸アンモニウム MP-B:アセトニトリル カラム:xbridge C18(150×19)mm、5μ方法:-t/%B):0/10、1/10、9/45、流量:15ml/分 溶解度:アセトニトリル+THF+MeOH)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(40mg、0.082mmol、収率6.07%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):488.17[M+H]⁺、R_t=2.00。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.38(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.33(d, J=5.26Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.06-7.95(m, 2H), 7.70(d, J=7.89Hz, 1H), 7.59-7.49(m, 1H), 5.68(dd, J=5.92, 3.07Hz, 1H), 5.15-4.98(m, 1H), 3.33-3.13(m, 3H), 3.08-3.00(m, 1H), 2.45-2.28(m, 1H), 2.10(dt, J=14.25, 7.13Hz, 1H), 1.62(d, J=7.23Hz, 3H)。

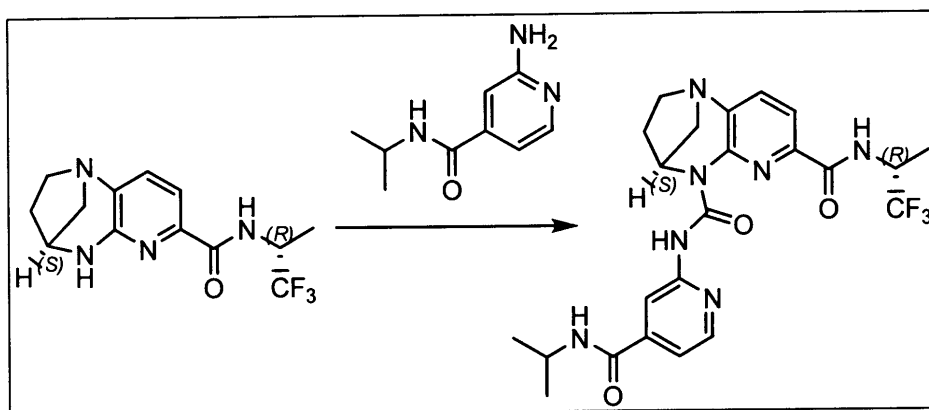
【0935】

実施例297

40

(4S)-N5-(4-(イソプロピルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 5】



10

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (300 mg、0.999 mmol) の THF (15 mL) 中攪拌溶液に、トリホスゲン (296 mg、0.999 mmol) および TEA (0.836 mL、5.99 mmol) を 10℃ で添加し、室温で 30 分間攪拌し、次いで、2-アミノ-N-イソプロピルイソニコチンアミド (269 mg、1.499 mmol) を室温で添加し、反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。(TLC 溶離液: ニート酢酸エチル、 R_f 0.3; UV 活性)。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルを使用、石油エーテル中 80% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-(イソプロピルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (39 mg、0.077 mmol、収率 7.70% 収率) が得られた。LCMS (m/z): 506.17 $[M+H]^+$ 、 R_t = 2.15 分。

20

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.41 Hz, 2H), 8.05–7.85 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.56–7.39 (m, 1H), 6.09 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 5.64 (dd, J = 6.03, 2.96 Hz, 1H), 5.19–4.95 (m, 1H), 4.42–4.15 (m, 1H), 3.37–2.95 (m, 4H), 2.48–2.24 (m, 1H), 2.16–1.95 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.58 Hz, 6H)。

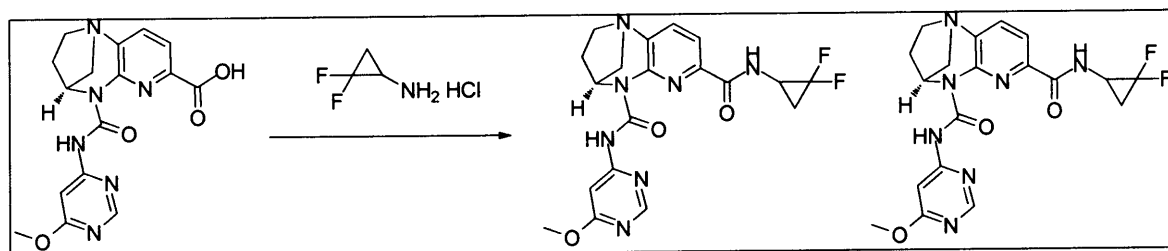
【0936】

実施例 298

40

ピーク II: (4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 6】



(4S)-5-((6-メトキシピリミジン-4-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(DMF(10mL)中600mg、1.684mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(1.470mL、8.42mmol)、HATU(1280mg、3.37mmol)および2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩(218mg、1.684mmol)を室温で添加し、反応混合物を16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH、 R_f :0.1、UV活性)。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%メタノールで溶出する100~200シリカゲルを使用)によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得て、キラルSFC(キラルSFC条件:カラム/寸法:Chiralpak AD-H(250×21)mm、5 μ 、%共溶媒:40.0%、 CO_2 溶媒:60.0%(100%メタノール)、総流量:60.0g/分、背圧:100.0bar、UV:210nm、スタック時間:5.8分、充填/注入:5.0mg、溶解度:メタノール+DCM、総注入回数:60、機器の詳細:製造/モデル:Thar SFC-80)に供してピークIおよびピークIIとして分離した。

ピーク-I(N38241-48-A2):白色固体として、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(79mg、0.181mmol、収率10.73%)。LCMS(m/z):432.16 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 、 R_t =2.08分。

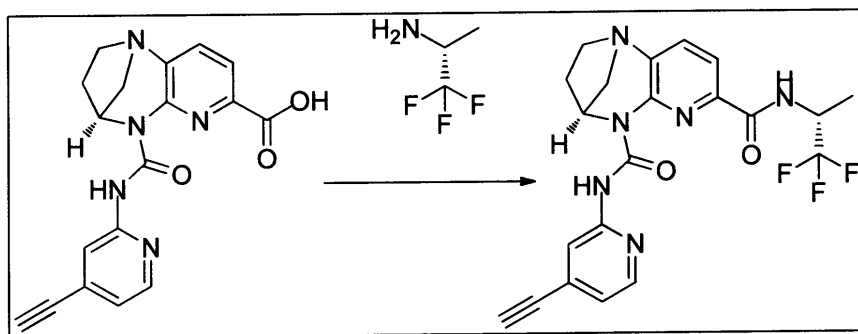
^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 13.49(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.08(br s, 1H), 7.93(d, J =7.89Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.43(s, 1H), 5.68-5.51(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.61-3.43(m, 1H), 3.26(t, J =7.56Hz, 3H), 3.19-2.98(m, 1H), 2.45-2.22(m, 1H), 2.13-1.98(m, 2H), 1.81-1.63(m, 1H)。

【0937】

実施例299

(4S)-N5-(4-エチニルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 607】



10

(4S)-5-((4-エチニルピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(1.8g、5.15mmol)のDMF(10mL)中攪拌溶液に、DIEA(4.50mL、25.8mmol)およびHATU(3.92g、10.31mmol)を添加し、引き続いて(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(1.165g、10.31mmol)を0℃で添加し、次いで、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:ニート酢酸エチル:Rf:0.3;UV活性)。反応混合物を真空下で除去した。これを水と酢酸エチル(2×20mL)に分配した。合わせた有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲルを使用、カラムをn-ヘキサン中80%酢酸エチルで溶出によって精製し、分取HPLC(HPLC条件:MP-A:10mM重炭酸アンモニウム(水溶液) MP-B:アセトニトリル カラム:Xterra RP18(19×250mm)10μ方法:B:0/10、1/10、10/55、11/5、13/5 流量:19mL/分 温度:周囲 溶解度:THF+MeOH)によって再び精製すると、純粋な化合物(4S)-N5-((4-エチニルピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(720mg、1.604mmol、収率31.1%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):445.19[M+H]⁺、R_t=2.5分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ 13.28(s, 1H), 8.31-8.25(m, 1H), 8.24-8.18(m, 1H), 7.94(dd, J=14.5, 8.7Hz, 2H), 7.68(dd, J=7.9, 0.7Hz, 1H), 7.08(dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H), 5.64(dd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 5.13-4.98(m, 1H), 3.30-3.19(m, 3H), 3.22-3.07(m, 1H), 3.03(dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 2.40-2.27(m, 1H), 2.06(dt, J=14.4, 7.3Hz, 1H), 1.58(d, J=7.1Hz, 3H)。

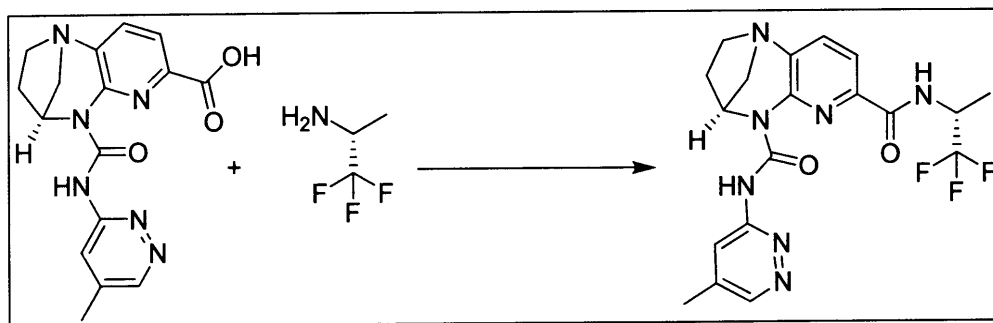
40

【0938】

実施例300

(4S)-N5-((5-メチルピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 8】



10

(4S)-5-((5-メチルピリダジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(200mg、0.588mmol)のDMF(5mL)中攪拌溶液に、窒素下室温で(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(66.5mg、0.588mmol)、HATU(335mg、0.881mmol)、引き続きDIPEA(0.616mL、3.53mmol)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:10%MeOHおよびDCM、 R_f -0.3;UV活性)。水(15mL)を反応混合物に添加し、EtOAc(2×15mL)に抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、粗化合物をクロマトグラフィー(C-18逆相カラムを使用するGRACE、移動相A:水中0.1%ギ酸;B:ACN、溶離液A中28%B)によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和NaHCO₃溶液で塩基性化し、次いで、DCMで抽出し、DCM層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、(4S)-N5-((5-メチルピリダジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(44mg、0.100mmol、収率16.95%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):436.22[M+H]⁺、 R_t =2.08分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.90(s, 1H), 8.77(d, J =2.0Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 8.14(d, J =9.4Hz, 1H), 7.99(d, J =7.8Hz, 1H), 7.70(d, J =7.9Hz, 1H), 5.64(dd, J =6.2, 3.2Hz, 1H), 5.02(dt, J =16.1, 7.8Hz, 1H), 3.30-3.19(m, 1H), 3.18-3.09(m, 1H), 3.04(dd, J =12.2, 3.3Hz, 1H), 2.39(s, 3H), 2.33(dq, J =10.0, 5.7, 5.2Hz, 1H), 2.07(dt, J =14.8, 7.7Hz, 1H), 1.75(d, J =7.1Hz, 3H), 1.26(s, 1H)。

30

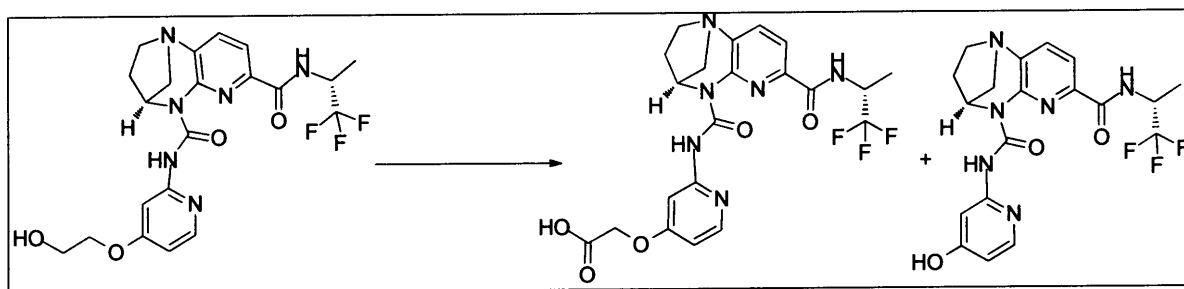
【0939】

実施例301

40

(4S)-N5-(4-ヒドロキシピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 0 9】



10

(4S)-N5-(4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-N7-(
(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-
メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド
(1g、2.081mmol)のアセトン(25mL)中攪拌溶液に、新たに調製したジ
ョーンズ試薬4mLを添加し、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10
%MeOH:R_f-0.1(極性化合物)、R_f-0.3(非極性化合物);UV活性)
。アセトンを蒸発させ、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、DCM
中10%MeOH(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(30mL
)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗化合物を得
た。粗生成物を分取HPLC(分取HPLC条件:MP-A:10mM重炭酸アンモニウム
(水溶液)MP-B:アセトニトリル カラム:Kromasil(250×21.2
mm)10μ 方法%0.01/38、2.5/38、8/80、8.5/100、13
/100、13.2/38、溶解度:THF+アセトニトリル+メトナール(Metho
nal) 流量:20mL/分、温度:周囲)によって精製し、2種の化合物を単離した
。灰白色固体として、非極性化合物(N38152-41-B2)(4S)-N5-(4
-ヒドロシピリジン-2-イル)-N7-(
(R)-1,1,1-トリフルオロプロパ
ン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジ
アゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(121mg、0.276mmol、収率
13.28%)。LCMS(m/z):437.20[M+H]⁺、R_t=1.53分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.38(s, 1H), 8.12(d, J=9.4Hz, 1H), 8.06(d, J=5.8Hz, 1H), 7.98(d, J=7.9Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.70(d, J=7.9Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 6.58(d, J=5.6Hz, 1H), 5.56(dd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 5.12-5.01(m, 1H), 3.25(dd, J=9.1, 6.9Hz, 3H), 3.05(dd, J=12.2, 3.3Hz, 1H), 2.39(tt, J=9.8, 5.5Hz, 1H), 2.08(dt, J=14.7, 7.8Hz, 1H), 1.59(d, J=7.1Hz, 3H)。

30

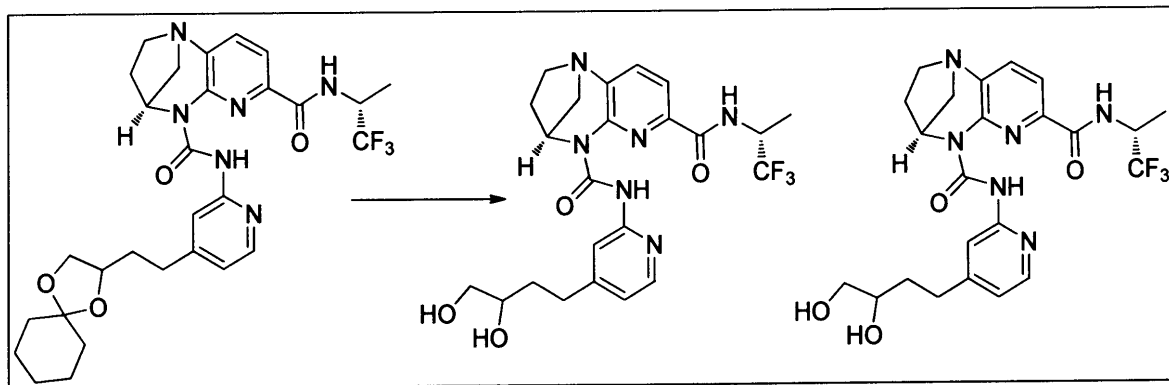
【0940】

実施例302

(4S)-N5-(4-(3,4-ジヒドロキシブチル)ピリジン-2-イル)-N7-
(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,
4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサ
ミドの合成

40

【化 6 1 0】



10

(4S)-N5-(4-(2-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-2-イル)エチル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.019mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、HCl(2mL、24.00mmol)を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%MeOH、 R_f :0.5)。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(20mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中6%MeOHで溶出する100~200シリカゲルを使用)によって精製すると、ラセミ化合物(500mg)が得られた。ラセミ化合物をキラルSFC(キラルSFC条件:カラム/寸法:Luxアミロース-2(250×30)mm、5 μ % CO_2 :50.0%、%共溶媒:50.0%、(100%IPA)、総流量:60.0g/分、背圧:100.0bar、UV:263nm、スタック時間:3.9分、充填/注入:4.6mg、溶解度:IPA、総注入回数:120、機器の詳細:製造/モデル:Thar SFC-80)に供して、ピークIおよびピークIIとして分離した。

20

30

ピーク-I 灰白色固体として、(4S)-N5-(4-(3,4-ジヒドロキシブチル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(142mg、0.278mmol、収率27.3%)。LCMS(m/z):509.30[M+H]⁺、 R_t =1.65分。

¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 13.23(s, 1H), 8.14(d, J =5.1Hz, 1H), 8.05(d, J =9.2Hz, 2H), 7.95(d, J =8.0Hz, 1H), 7.67(d, J =7.9Hz, 1H), 6.89(dd, J =5.2, 1.5Hz, 1H), 5.63(dd, J =5.9, 3.1Hz, 1H), 5.06(dq, J =15.1, 7.3Hz, 1H), 3.77-3.65(m, 2H), 3.49(t, J =9.3Hz, 1H), 3.28-3.17(m, 2H), 3.17-3.08(m, 1H), 3.02(dd, J =12.1, 3.2Hz, 1H), 2.93-2.68(m, 2H), 2.33(ddt, J =14.5, 9.9, 5.3Hz, 1H), 2.18(s, 1H), 2.06(dt, J =14.5, 7.5Hz, 1H), 1.82(q, J =7.8Hz, 3H), 1.60(d, J =7.1Hz, 3H)。

40

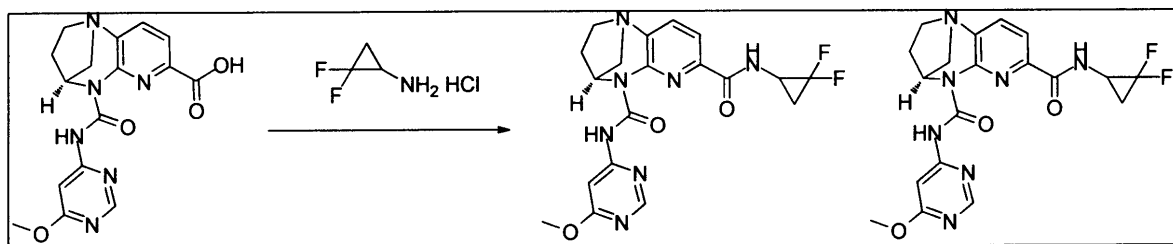
【0941】

実施例303

ピークII:(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-メトキシピリミジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

50

【化 6 1 1】



10

(4S)-5-((6-methoxypyrimidin-4-yl) carbamoyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4] diazepine-7-carboxylic acid (DMF (10 mL) 中 600 mg、1.684 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (1.470 mL、8.42 mmol)、HATU (1280 mg、3.37 mmol) および 2,2-ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩 (218 mg、1.684 mmol) を室温で添加し、反応混合物を16時間攪拌した。(TLC 溶離液: DCM 中 5% MeOH、 R_f : 0.1、UV 活性)。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2% メタノールで溶出する 100~200 シリカゲルを使用) によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得て、キラル SFC (キラル SFC 条件: カラム/寸法: Chiralpak AD-H (250 × 21) mm、5 μ 、% 共溶媒: 40.0%、 CO_2 溶媒: 60.0% (100% メタノール)、総流量: 60.0 g/分、背圧: 100.0 bar、UV: 210 nm、スタック時間: 5.8 分、充填/注入: 5.0 mg、溶解度: メタノール + DCM、総注入回数: 60、機器の詳細: 製造/モデル: Thar SFC-80) に供してピーク I およびピーク II として分離した。

20

ピーク II (N38241-48-B2): 白色固体として、(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(6-methoxypyrimidin-4-yl)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7-(2H)-ジカルボキサミド (86 mg、0.198 mmol、収率 11.78%)。LCMS (m/z): 432.16 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 R_t = 2.07 分。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 13.65-13.33 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.93 (d, J = 7.89 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 5.65-5.56 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 3H), 3.73-3.38 (m, 1H), 3.31-2.90 (m, 3H), 3-2.8 (m, 1H), 2.46-2.15 (m, 1H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.81-1.51 (m, 1H)。

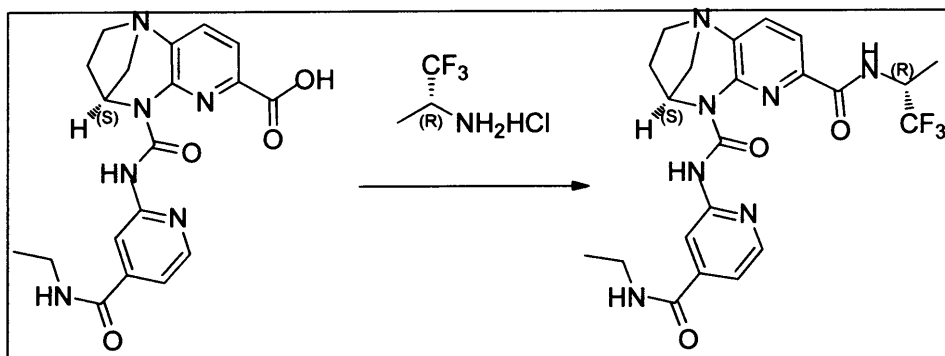
【0942】

40

実施例 304

(4S)-N5-(4-(エチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7-(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 1 2】



10

(4S)-5-((4-(エチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.009mmol)のDMF(10mL)中攪拌溶液に、TEA(0.703mL、5.05mmol)およびHATU(767mg、2.018mmol)、引き続いて(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(453mg、3.03mmol)を0℃で添加し、次いで、室温で16時間攪拌した。(TLC溶離液：ニート酢酸エチル：Rf：0.3；UV活性)。反応混合物を真空下で蒸発させ、水と酢酸エチル(2×10mL)に分配した。合わせた有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をn-ペンタン(15mL)を用いて研和すると、純粋な化合物(4S)-N5-(4-(エチルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(240mg、0.474mmol、収率47.0%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z)：492.20[M+H]⁺、R_t=2.03分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃)：δ 13.44(s, 1H), 8.43-8.33(m, 2H), 7.98(d, J=7.9Hz, 1H), 7.90(d, J=9.6Hz, 1H), 7.70(d, J=7.9Hz, 1H), 7.50(dd, J=5.2, 1.6Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.63(dd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 5.14-4.98(m, 1H), 3.58-3.45(m, 2H), 3.33-3.20(m, 2H), 3.14(d, J=12.3Hz, 1H), 3.04(dd, J=12.3, 3.3Hz, 1H), 2.35(ddt, J=14.3, 9.9, 5.4Hz, 1H), 2.08(dt, J=14.7, 7.7Hz, 1H), 1.65-1.49(m, 3H), 1.28(t, J=7.3Hz, 3H)。

30

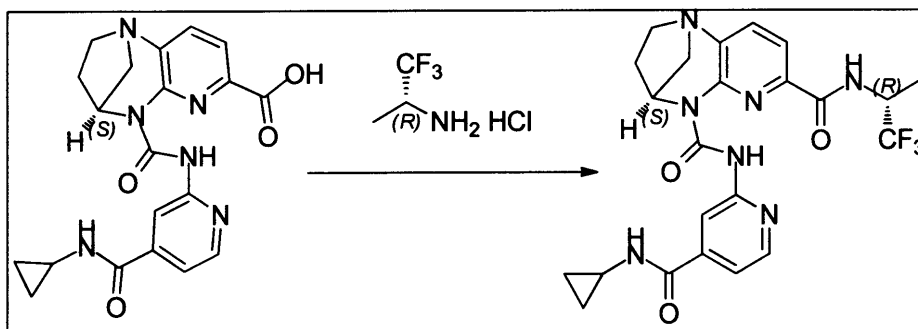
【0943】

実施例305

(4S)-N5-(4-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 1 3】



10

(4S)-5-((4-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(600mg、1.469mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、HATU(838mg、2.204mmol)およびDIPEA(0.770mL、4.41mmol)を室温で添加し、30分間攪拌した。これに、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(330mg、2.204mmol)を添加し、室温で16時間攪拌した(TLC溶離液:ニート酢酸エチル、 R_f :0.2、UV活性)。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン中80%酢酸エチルで溶離する100~200シリカゲルを使用)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(60mg、0.119mmol、収率8.10%)が得られた。LCMS(m/z):504.19[M+H]⁺、 R_t =2.07分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 13.43(s, 1H), 8.39-8.30(m, 2H), 7.98(d, J =7.9Hz, 1H), 7.90(d, J =9.5Hz, 1H), 7.70(d, J =7.9Hz, 1H), 7.49(dd, J =5.2, 1.6Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 5.63(dd, J =5.9, 3.2Hz, 1H), 5.07-5.03(m, 1H), 3.25(s, 3H), 3.13(d, J =12.3Hz, 1H), 2.91(dt, J =7.1, 3.5Hz, 1H), 2.29-2.25(m, 1H), 2.14-2.03(m, 1H), 1.59(d, J =7.1Hz, 3H), 0.90(q, J =6.9Hz, 2H), 0.67(s, 2H)。

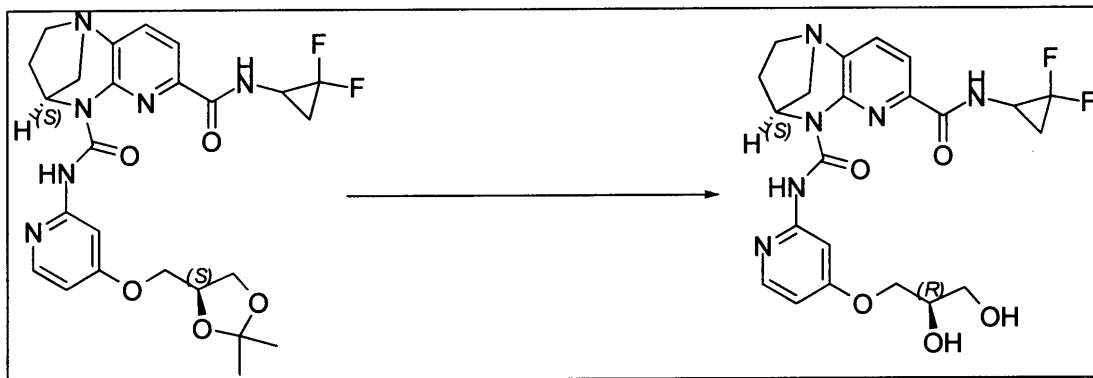
【0944】

実施例306

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 1 4】



10

(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(220mg、0.415mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、塩酸(0.025mL、0.829mmol)を0℃で5分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.1;UV活性)、次いで、溶媒を蒸発させた。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル(20mL)およびn-ペンタン(20mL)を用いて研和すると、純粋な化合物(4S)-N7-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(100mg、0.204mmol、収率49.1%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):491.23[M+H]⁺、R_t=1.33分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.42(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.07(d, J=5.9Hz, 1H), 7.90(d, J=7.9Hz, 1H), 7.73(d, J=2.4Hz, 1H), 7.67(d, J=7.9Hz, 1H), 6.61(dd, J=6.0, 2.4Hz, 1H), 5.58(dd, J=6.1, 3.1Hz, 1H), 4.24-4.12(m, 3H), 3.81-3.72(m, 1H), 3.51(s, 1H), 3.24(s, 2H), 3.28-3.15(m, 1H), 3.13(d, J=12.3Hz, 1H), 3.02(dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 2.61(s, 1H), 2.33(ddt, J=14.4, 10.1, 5.5Hz, 1H), 2.11-2.02(m, 3H), 2.05-1.87(m, 1H)。

30

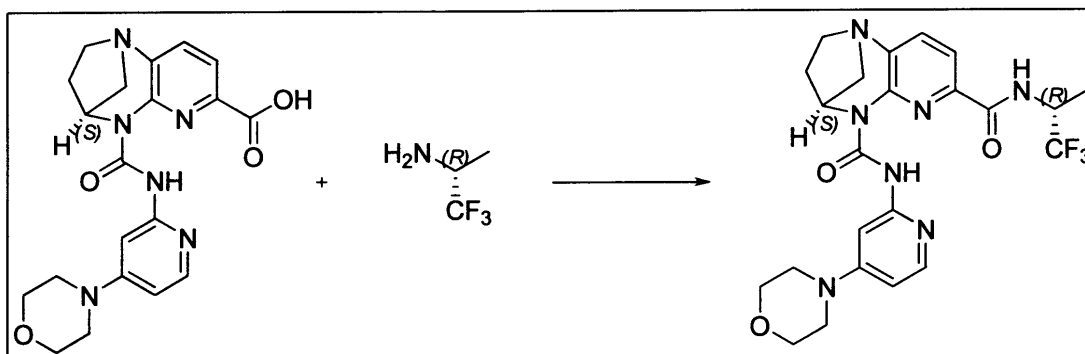
【0945】

実施例307

(4S)-N5-(4-モルホリノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 1 5】



10

(4S)-5-((4-morpholinopiridin-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(300mg、0.731mmol)、HATU(417mg、1.096mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)中攪拌溶液に、室温でDIPEA(0.511mL、2.92mmol)を添加し、引き続いて(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(164mg、1.096mmol)を0℃で反応混合物に添加した。反応混合物を28℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%MeOH:R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を水(30mL)に注ぎ入れ、EtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:中性アルミナ、溶離液:石油エーテル中30%EtOAc)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-morpholinopiridin-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(215mg、0.419mmol、収率57.3%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):506.28[M+H]⁺、R_t=1.65分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 13.18(s, 1H), 8.18(d, J=9.5Hz, 1H), 7.99-7.91(m, 2H), 7.70-7.62(m, 2H), 6.43(dd, J=6.1, 2.5Hz, 1H), 5.60(dd, J=6.0, 3.1Hz, 1H), 5.05(dp, J=9.2, 7.3Hz, 1H), 3.87-3.80(m, 4H), 3.36(dd, J=5.9, 4.0Hz, 4H), 3.30-3.07(m, 3H), 3.02(dd, J=12.1, 3.2Hz, 1H), 2.39-2.25(m, 1H), 2.13-2.00(m, 1H), 1.60(s, 3H)。

30

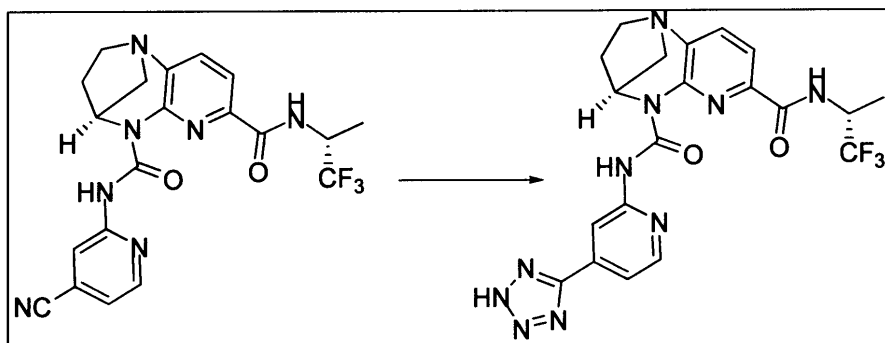
【0946】

実施例308

(4S)-N5-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

40

【化 6 1 6】



10

(4S)-N5-(4-(シアノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.898mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に、0℃でアジドトリブチルスチタン(2.465mL、8.98mmol)を添加し、密閉管中110℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中20%MeOH、Rf値:0.5)。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル(15mL)およびペンタン(2×25mL)を用いて研和した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Grace C-18:1%重炭酸アンモニウム水溶液中50%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(50mg、0.101mmol、収率11.28%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):489.25[M+H]⁺。Rt=1.95分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ ppm 13.17(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.45(d, J=5.26Hz, 1H), 8.26(br d, J=8.99Hz, 1H), 7.69-7.80(m, 3H), 5.51(dd, J=6.03, 2.96Hz, 1H), 4.91-5.04(m, 1H), 3.07-3.24(m, 4H), 2.16-2.44(m, 1H), 1.91-2.16(m, 1H), 1.54(d, J=7.02Hz, 3H)

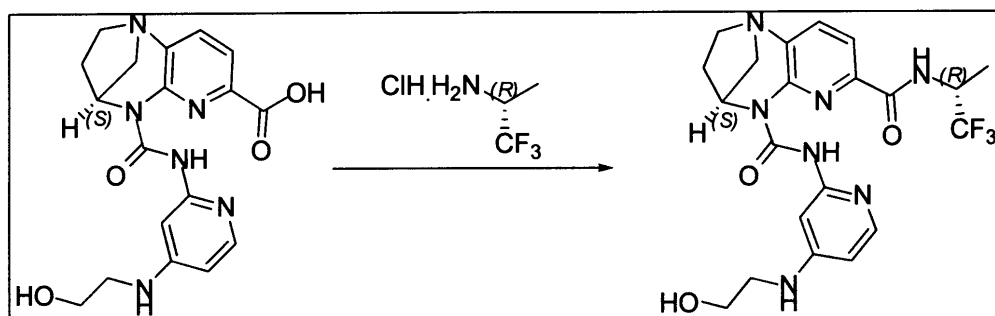
30

【0947】

実施例309

(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 1 7】



40

(4S)-5-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)カ

50

ルバモイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (400 mg、1.041 mmol)、HATU (594 mg、1.561 mmol) および DIPEA (0.545 mL、3.12 mmol) の DMF (15 mL) 中攪拌溶液に、(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (233 mg、1.561 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC: ニート酢酸エチル、 R_f 値: 0.2、UV 活性)。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカゲルを使用、化合物を *n*-ヘキサン中 80% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミド (50 mg、0.102 mmol、収率 9.77%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 480.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 R_t = 1.45 分。

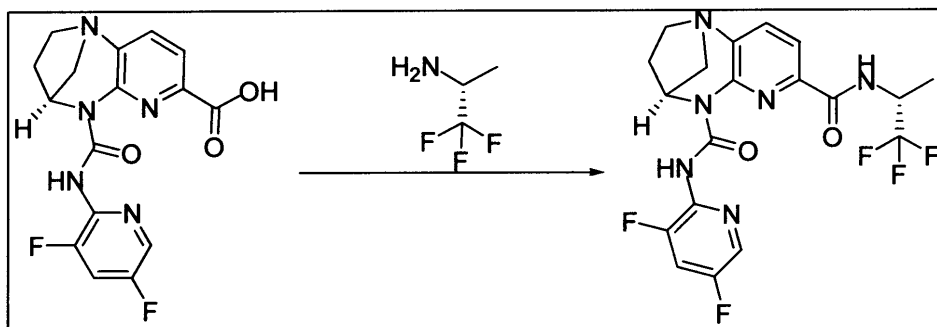
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.2-8.1 (s, 1H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.32 (d, J = 4.60 Hz, 1H), 5.43 (dd, J = 5.70, 2.85 Hz, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.74 (t, J = 5.37 Hz, 1H), 3.56 (q, J = 5.99 Hz, 2H), 3.21-2.99 (m, 5H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.52 (d, J = 7.02 Hz, 3H)。

【0948】

実施例 310

(4S)-N5-(3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5, 7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 618】



(4S)-5-((3, 5-ジフルオロピリジン-2-イル)カルバモイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (600 mg、1.661 mmol) のピリジン (10 mL) 中攪拌溶液に、窒素下室温で EDC·HCl (637 mg、3.32 mmol) を添加し、15 分間攪拌した。次いで、(R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-アミン (188 mg、1.661 mmol) を添加し、攪拌を16時間続けた。(TLC系: DCM 中 5% MeOH、 R_f 値 = 0.5)。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー (GRACE 機器、C-18 逆相カラム、移動相 A: 水中 0.1% ギ酸、B: アセトニトリル、生成物を A 中 80% B で溶出) によって精製し、回収した分

画を濃縮し、次いで、生成物を飽和 NaHCO_3 溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水 (10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、純粋な (4S)-N5-(3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (360 mg、0.784 mmol、収率 47.2%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 457.17、 $R_t = 1.98$ 分。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm 12.29 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 7.29–7.44 (m, 2H), 5.62 (dd, $J = 5.92, 3.07$ Hz, 1H), 4.87–5.03 (m, 1H), 3.12–3.30 (m, 3H), 3.00–3.05 (m, 1H), 2.26–2.40 (m, 1H), 2.01–2.15 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 7.02$ Hz, 3H)

10

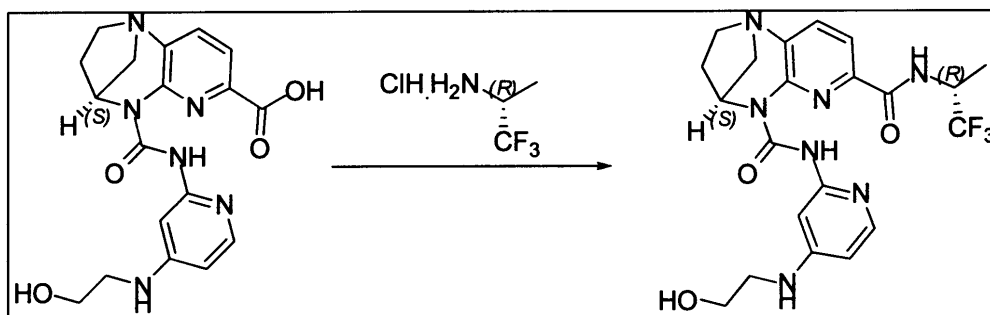
【0949】

実施例 311

(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

20

【化619】



30

(4S)-5-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (400 mg、1.041 mmol)、HATU (594 mg、1.561 mmol) および DIPEA (0.545 mL、3.12 mmol) の DMF (15 mL) 中攪拌溶液に、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (233 mg、1.561 mmol) を室温で添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。(TLC: ニート酢酸エチル、 R_f 値: 0.2、UV 活性)。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカゲルを使用、化合物を n -ヘキサン中 80% 酢酸エチルで溶出) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (50 mg、0.102 mmol、収率 9.77%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 480.21 [$M+H$] $^+$ 、 $R_t = 1.45$ 分。

40

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12.87 (s, 1H)

50

, 8.2–8.1 (s, 1H), 7.81–7.63 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.32 (d, $J=4.60$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J=5.70, 2.85$ Hz, 1H), 5.06–4.95 (m, 1H), 4.74 (t, $J=5.37$ Hz, 1H), 3.56 (q, $J=5.99$ Hz, 2H), 3.21–2.99 (m, 5H), 2.98–2.84 (m, 1H), 2.26–2.15 (m, 1H), 2.02–1.88 (m, 1H), 1.52 (d, $J=7.02$ Hz, 3H).

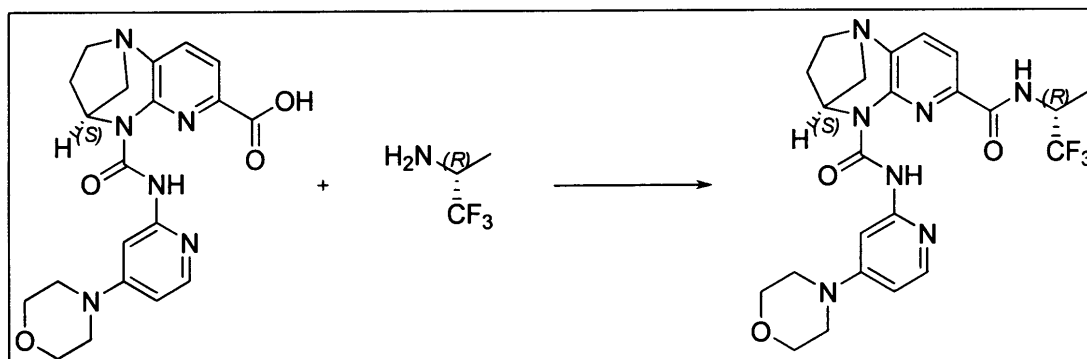
【0950】

実施例 312

(4S)-N5-(4-モルホリノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミドの合成

10

【化620】



20

(4S)-5-((4-モルホリノピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-7-カルボン酸 (300 mg、0.731 mmol)、HATU (417 mg、1.096 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中攪拌溶液に、室温でDIEA (0.511 mL、2.92 mmol) を添加し、引き続いて (R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩 (164 mg、1.096 mmol) を0℃で反応混合物に添加した。反応混合物を28℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液: DCM中10% MeOH: $R_f=0.3$; UV活性)。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 中性アルミナ、溶離液: 石油エーテル中30% EtOAc) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-モルホリノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2, 3-b] [1, 4] ジアゼピン-5,7 (2H)-ジカルボキサミド (215 mg、0.419 mmol、収率57.3%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 506.28 [$M+H$]⁺、 $R_t=1.65$ 分。

30

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.18 (s, 1H), 8.18 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.99–7.91 (m, 2H), 7.70–7.62 (m, 2H), 6.43 (dd, $J=6.1, 2.5$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J=6.0, 3.1$ Hz, 1H), 5.05 (dp, $J=9.2, 7.3$ Hz, 1H), 3.87–3.80 (m, 4H), 3.36 (dd, $J=5.9, 4.0$ Hz, 4H), 3.30–3.07 (m, 3H), 3.02 (dd, $J=12.1, 3.2$ Hz, 1H), 2.39–2.25 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).

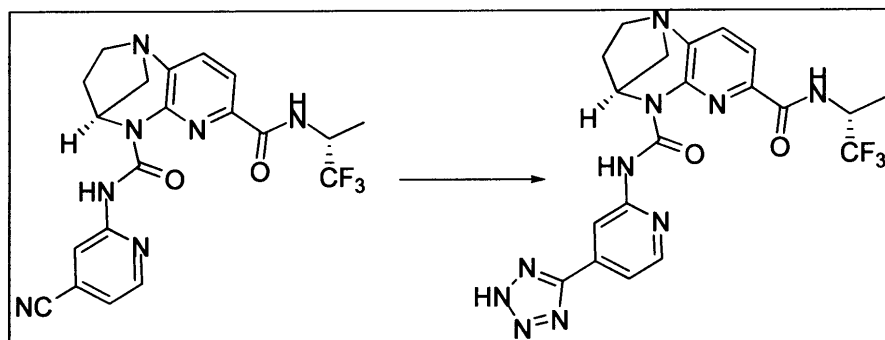
【0951】

実施例 313

50

(4S)-N5-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成:

【化621】



10

(4S)-N5-(4-シアノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.898mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)中溶液に、0℃でアジドトリブチルス

20

タナン(2.465mL、8.98mmol)を添加し、密閉管中110℃で16時間攪拌した。(TLC系:DCM中20%MeOH、Rf値:0.5)。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル(15mL)およびペンタン(2×25mL)を用いて研和した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(Grace

C-18:1%重炭酸アンモニウム水溶液中50%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(2H-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(50mg、0.101mmol、収率11.28%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):489.25[M+H]⁺。Rt=1.95分。

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 13.17(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.45(d, J=5.26Hz, 1H), 8.26(br d, J=8.99Hz, 1H), 7.69-7.80(m, 3H), 5.51(dd, J=6.03, 2.96Hz, 1H), 4.91-5.04(m, 1H), 3.07-3.24(m, 4H), 2.16-2.44(m, 1H), 1.91-2.16(m, 1H), 1.54(d, J=7.02Hz, 3H)

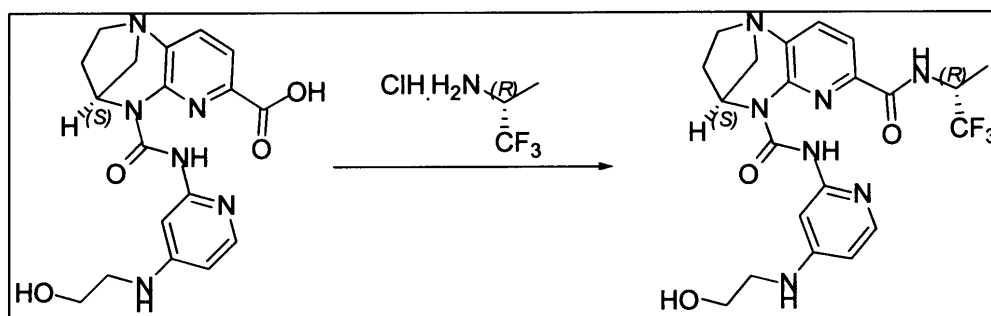
【0952】

実施例314

(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 2 2】



10

(4S)-5-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(400mg、1.041mmol)、HATU(594mg、1.561mmol)およびDIPEA(0.545mL、3.12mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に、(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン塩酸塩(233mg、1.561mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。(TLC:ニート酢酸エチル、 R_f 値:0.2、UV活性)。反応混合物を水で希釈し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(100~200シリカゲルを使用、化合物をn-ヘキサン中80%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(50mg、0.102mmol、収率9.77%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):480.21[M+H]⁺、 R_t =1.45分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ ppm 12.87(s, 1H), 8.2-8.1(s, 1H), 7.81-7.63(m, 3H), 7.28(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.32(d, J =4.60Hz, 1H), 5.43(dd, J =5.70, 2.85Hz, 1H), 5.06-4.95(m, 1H), 4.74(t, J =5.37Hz, 1H), 3.56(q, J =5.99Hz, 2H), 3.21-2.99(m, 5H), 2.98-2.84(m, 1H), 2.26-2.15(m, 1H), 2.02-1.88(m, 1H), 1.52(d, J =7.02Hz, 3H)。

30

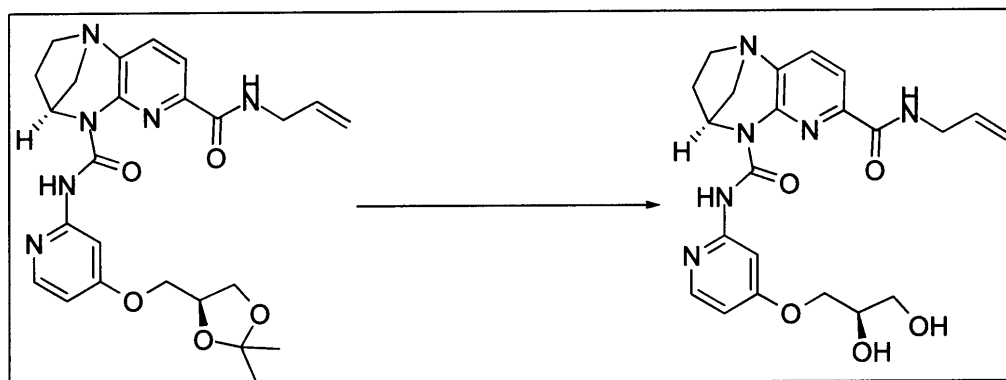
【0953】

実施例315

(4S)-N7-アリル-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 2 3】



10

(4S)-N7-アリル-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(500mg、1.011mmol)のメタノール(10mL)中攪拌溶液に、室温で2MHCl(0.75mL、1.500mmol)を添加し、3時間攪拌した。(TLC系:DCM中5%MeOH、Rf値:0.2)。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和NaHCO₃(15mL)溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水(20mL)で洗浄し、高真空下で乾燥させて、粗化合物を固体として得た。固体生成物をジエチルエーテル(10mL)を用いて研和し、濾過し、乾燥させると、(4S)-N7-アリル-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(400mg、0.877mmol、収率87%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):455.19[M+H]⁺、Rt=1.24分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.68(s, 1H), 8.36(br s, 1H), 8.02(d, J=5.92Hz, 1H), 7.90(d, J=7.89Hz, 1H), 7.57-7.79(m, 2H), 6.56(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.84-6.11(m, 1H), 5.57(br d, J=5.81, 2.96Hz, 1H), 5.23-5.43(m, 1H), 5.17(br d, J=10.08Hz, 1H), 4.07-4.27(m, 5H), 3.85(br d, J=10.08Hz, 1H), 3.76(br d, J=10.08Hz, 1H), 3.08-3.32(m, 3H), 2.86-3.08(m, 1H), 2.69(br s, 1H), 2.32(ddt, J=14.47, 9.48, 5.01, 5.01Hz, 1H), 2.15(br s, 1H), 2.05(dt, J=14.36, 7.29Hz, 1H)。

30

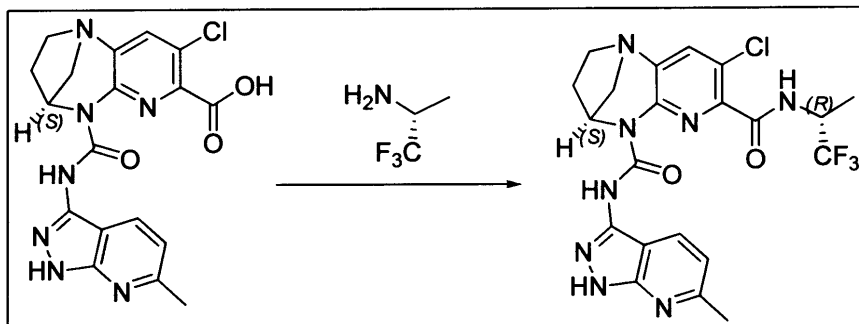
【0954】

実施例316

(4S)-8-クロロ-N5-(6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 2 4】



10

(4*S*)-8-クロロ-5-((6-メチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-3-イル)カルバモイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-7-カルボン酸(850mg、2.054mmol)のピリジン(25mL)中攪拌溶液に、窒素下0℃でEDC(1181mg、6.16mmol)、引き続いて(R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-アミン(465mg、4.11mmol)を添加し、2時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中10%MeOH、 R_f -0.3;UV活性)。水(100mL)を反応混合物に添加し、化合物を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(シリカゲル100~200メッシュ、溶離液DCM中3.5%MeOH)によって精製すると、純粋な(4*S*)-8-クロロ-N5-((6-メチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-5,7(2*H*)-ジカルボキサミド(223mg、0.434mmol、収率21.12%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):509.1[M+H]⁺、 R_t =1.88分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*6): δ ppm 12.97(s, 1H), 12.27(s, 1H), 9.26(br d, J =8.99Hz, 1H), 8.32(d, J =8.33Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.02(d, J =8.55Hz, 1H), 5.50(dd, J =5.81, 2.96Hz, 1H), 4.67-4.85(m, 1H), 3.07-3.28(m, 3H), 2.84-3.05(m, 1H), 2.53-2.60(m, 3H), 2.10-2.36(m, 1H), 1.91(dt, J =14.09, 7.32Hz, 1H), 1.34(d, J =7.02Hz, 3H)

30

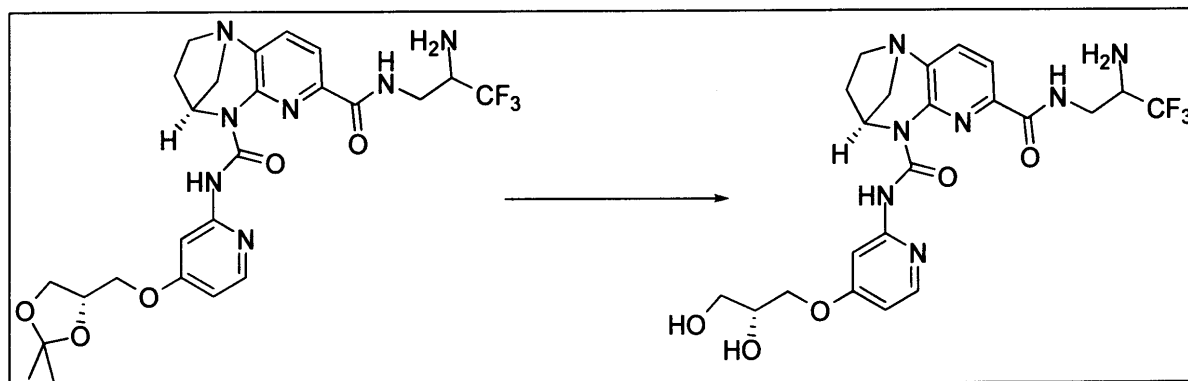
【0955】

実施例 317

(4*S*)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-*b*][1,4]ジアゼピン-5,7(2*H*)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 2 5】



10

(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドのキラルSFCで最も遅く溶出する異性体(500mg、0.884mmol)のメタノール(10mL)中溶液に、室温でHCl水溶液(0.077mL、0.884mmol)を添加し、2時間攪拌した。(TLC系:DCM中10%メタノール、Rf値:0.1)。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(50mL)とDCM(50mL)に分配した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、DCM中10%メタノール)によって精製すると、(4S)-N7-(2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル)-N5-(4-((R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ)ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(240mg、0.450mmol、収率50.9%)が白色固体として得られた。LCMS(m/z):526.29[M+H]⁺、Rt=1.21分。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δppm 13.18(s, 1H), 8.43(br t, J=5.70Hz, 1H), 8.09(d, J=5.70Hz, 1H), 7.77-7.72(m, 1H), 7.70-7.64(m, 2H), 6.75(dd, J=5.81, 2.30Hz, 1H), 5.43(dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 5.02(d, J=5.26Hz, 1H), 4.71(t, J=5.70Hz, 1H), 4.12(dd, J=9.87, 3.73Hz, 1H), 3.97(dd, J=9.87, 6.14Hz, 1H), 3.83(br dd, J=9.65, 5.48Hz, 1H), 3.74-3.56(m, 2H), 3.51-3.38(m, 3H), 3.22-3.02(m, 3H), 3.00-2.94(m, 1H), 2.29-2.10(m, 3H), 1.98-1.84(m, 1H)。

30

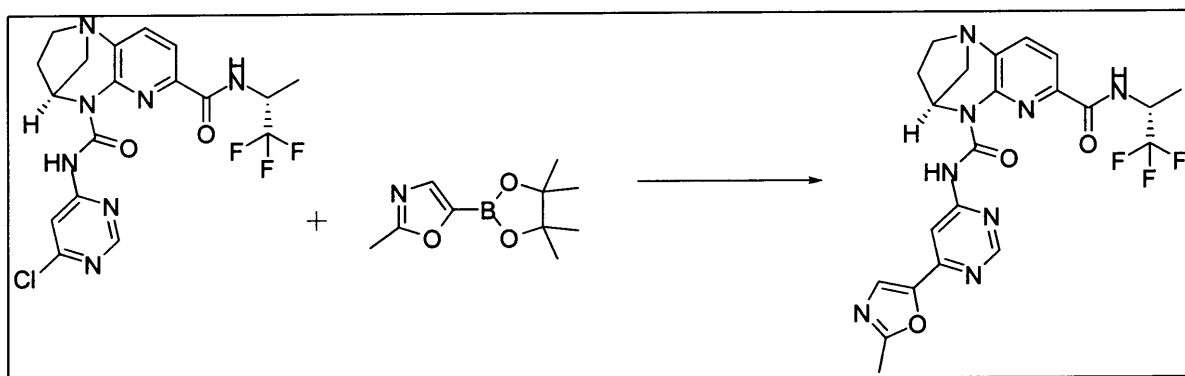
【0956】

40

実施例318

(4S)-N5-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 2 6】



10

(4S)-N5-(6-クロロピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (500 mg、1.097 mmol)、2-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) オキサゾール (275 mg、1.316 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL)、水 (2.500 mL) 中溶液に、窒素下室温でリン酸三カリウム (699 mg、3.29 mmol) を添加し、反応混合物を、窒素をパージすることによって 15 分間脱気し、次いで、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (90 mg、0.110 mmol) を添加し、80 °C で 2 時間加熱した。(TLC 系: DCM 中 5% メタノール、R_f 値: 0.3)。反応混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) を添加し、10 分間攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥させて、粗化合物を灰白色固体として得た。粗化合物を分取 HPLC (カラム: Kinetex フェニルヘキシル (150 × 30 mm) 5 μ; 移動相-A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、移動相-B: アセトニトリル; 方法: 0/10、1/10、8/50、11.5/50; 流量: 30 mL/分; 溶解度: MeOH + アセトニトリル + THF + DMSO) によって精製すると、(4S)-N5-(6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (55 mg、0.109 mmol、収率 9.97%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 503.22 [M+H]⁺、R_t = 2.14 分。

20

30

¹H NMR (400 MHz, TFA-d): δ 9.21 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.56–8.37 (m, 1H), 8.20 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.19–5.03 (m, 1H), 4.61–4.00 (m, 4H), 3.33–2.86 (m, 4H), 2.86–2.62 (m, 1H), 1.65 (br d, J = 7.0 Hz, 3H)。

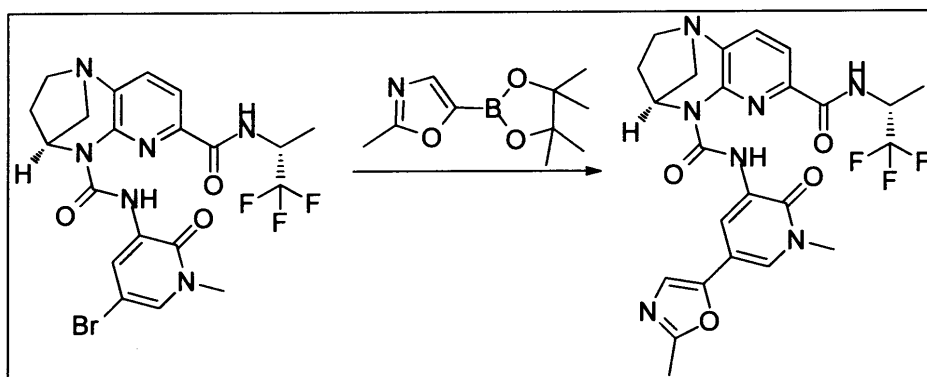
【0957】

実施例 319

40

(4S)-N5-(1-メチル-5-(2-メチルオキサゾール-5-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 2 7】



10

20

30

40

(4S)-N5-(5-bromo-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarbonyl (800 mg, 1.511 mmol) および 2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-oxoxasporan-2-yl) oxazaborole (474 mg, 2.267 mmol) の 1,4-ジオキサン (24 mL) および水 (6 mL) 中攪拌溶液に、 K_3PO_4 (962 mg, 4.53 mmol) を添加した。得られた反応混合物を窒素で 15 分間脱気した。次いで、 $PdCl_2(dppf)$ (111 mg, 0.151 mmol) を反応混合物に添加し、再び 5 分間脱気した。得られた反応混合物を 100 °C で 18 時間攪拌した。(TLC 系: DCM 中 10% MeOH、 R_f : 0.6)。18 時間後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、 $EtOAc$ (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100~200 メッシュ、溶離液: DCM 中 4% MeOH) によって精製し、得られた固体をジエチルエーテル (10 mL) および n-ペンタン (20 mL) の混合物で洗浄し、濾過し、十分乾燥させると、所望の生成物 (4S)-N5-(1-methyl-5-(2-methyloxazaborole-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarbonyl (204 mg, 0.372 mmol、収率 24.64%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 532.27 [$M+H$]⁺、 R_t = 2.22 分。

¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.30 (s, 1H), 9.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 5.13 (dq, J = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28-3.18 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (ddt, J = 14.4, 9.9, 5.1 Hz, 1H), 2.05 (dt, J = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3H)。

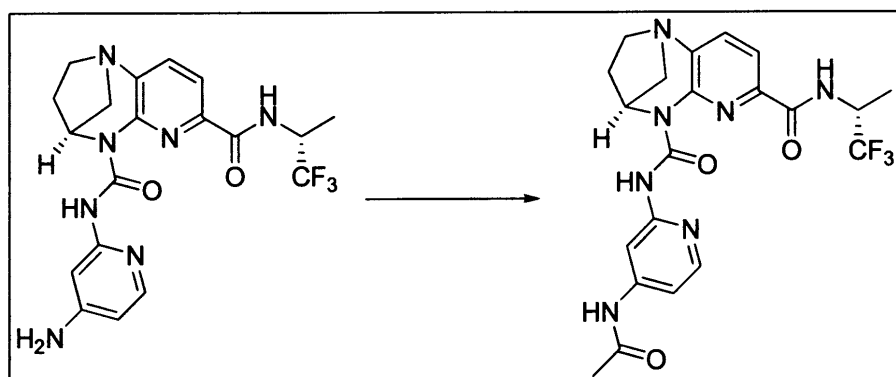
【0958】

実施例 320

(4S)-N5-(4-acetamidopyridin-2-yl)-N7-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl)-3,4-dihydro-1,4-metapiridin[2,3-b][1,4]diazepine-5,7(2H)-dicarbonyl の合成

50

【化 6 2 8】



10

(4S)-N5-(4-アミノピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(600mg、1.378mmol)のジクロロメタン(30mL)中攪拌溶液に、Ac₂O(0.780mL、8.27mmol)およびEt₃N(1.152mL、8.27mmol)を窒素雰囲気下0℃で添加し、反応混合物を室温で65時間攪拌した。(TLC:ニート酢酸エチル、R_f値:0.2、UV活性)。反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(100mL×2)で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:n-ヘキサン中60%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-アセトアミドピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(160mg、0.331mmol、収率24.04%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):478.2[M+H]⁺、R_t=1.87分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.28(s, 1H), 8.15(d, J=4.60Hz, 1H), 8.04-7.82(m, 2H), 7.75-7.61(m, 2H), 7.42(s, 1H), 5.63(s, 1H), 5.05(d, J=7.23Hz, 1H), 3.86-3.67(m, 1H), 3.30-2.93(m, 4H), 2.32(s, 1H), 2.21(s, 3H), 2.06(d, J=7.45Hz, 1H), 1.59(d, J=6.14Hz, 3H)。

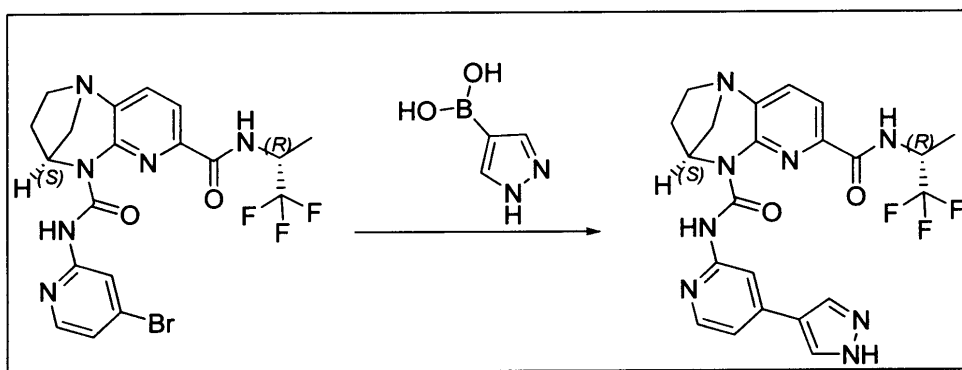
【0959】

実施例321

(4S)-N5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 2 9】



10

密閉管中、(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(0.3g、0.601mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)および水(1mL)中攪拌溶液に、室温で(1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(0.134g、1.202mmol)およびリン酸三カリウム(0.255g、1.202mmol)を添加し、反応混合物を4分間脱気した。次いで、Pd₂(dba)₃(0.055g、0.060mmol)、引き続きX-phos(0.029g、0.060mmol)を添加し、100℃で16時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH:R_f=0.2;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナを使用およびヘキサン中50%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(0.1g、0.204mmol、収率33.9%)が淡黄色固体として得られた。LCMS(m/z):487.20[M+H]⁺、R_t=1.90分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δppm 13.30(s, 1H), 10.49(br s, 1H), 8.33(d, J=0.9Hz, 1H), 8.22(d, J=5.3Hz, 1H), 8.10-7.92(m, 3H), 7.69(d, J=7.9Hz, 1H), 7.71(d, J=7.9Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 5.65(dd, J=3.1, 5.9Hz, 1H), 5.21-4.99(m, 1H), 3.41-3.11(m, 3H), 3.02(s, 1H), 2.42-2.22(m, 1H), 2.09(td, J=7.1, 14.3Hz, 1H), 1.69-1.69(m, 3H)。

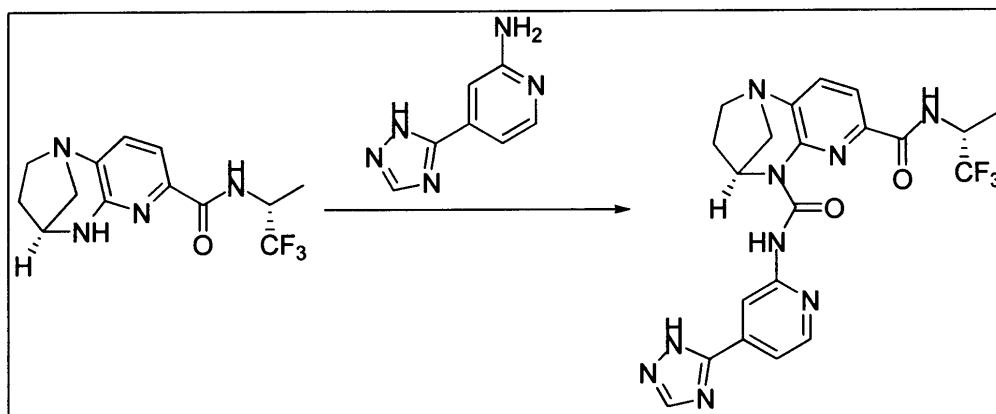
【0960】

実施例 322

40

(4S)-N5-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 3 0】



10

(4S)-N-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-7-カルボキサミド (700 mg、2.331 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 中攪拌溶液に、室温で TEA (1.625 mL、11.66 mmol) および引き続いてトリホスゲン (692 mg、2.331 mmol) を添加し、45 分間攪拌した。次いで、4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-アミン (451 mg、2.80 mmol) を 28 °C で反応混合物に添加し、80 °C で 16 時間攪拌した。

20

(TLC 系: 5% MeOH/DCM。R_f 値: 0.3、UV)、反応混合物を室温に冷却させ、水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (5×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を分取 HPLC (条件: MP-A: 10 mM 重炭酸アンモニウム (水溶液)、MP-B: アセトニトリル、カラム: kromasil C18 (250×21.2 mm) 10 μ、流量: 20 mL/分、方法: B の %/時間 0/35、15/35、15.1/100、20/100、20.1/35、24/35 溶解度: ME OH+ACN+THF) によって精製すると、所望の生成物 (4S)-N5-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド (47 mg、0.096 mmol、収率 4.12%) が灰白色固体として得られた。LCMS (m/z): 488.24 [M+H]⁺、R_t=1.92 分。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 14.51 (s, 1H), 13.12 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (d, J=4.82 Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.43 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 5.50 (dd, J=6.03, 2.74 Hz, 1H), 4.98 (dd, J=16.11, 7.34 Hz, 1H), 3.22-3.04 (m, 3H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.24 (d, J=9.65 Hz, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.54 (d, J=7.02 Hz, 3H)。

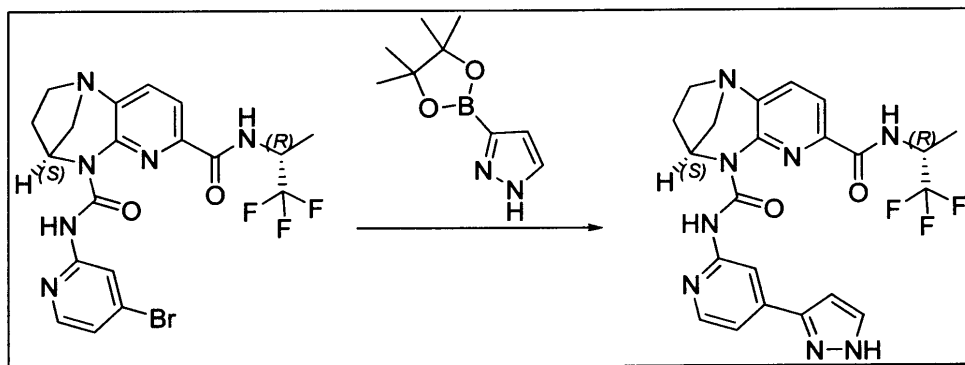
40

【0961】

実施例 323

(4S)-N5-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 3 1】



10

密閉管中、(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(0.34g、0.681mmol)の1,4-ジオキサン(10mL)および水(2mL)中攪拌溶液に、室温で3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.264g、1.362mmol)およびリン酸三カリウム(0.361g、1.702mmol)を添加し、反応混合物を4分間脱気した。次いで、Pd₂(dba)₃(0.062g、0.068mmol)、引き続いてX-phos(0.032g、0.068mmol)を添加し、100℃で16時間攪拌した。

20

(TLC溶離液:100%EtOAc:R_f=0.3;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー(中性アルミナを使用およびヘキサン中75%酢酸エチルで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(0.09g、0.182mmol、収率26.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):487.20[M+H]⁺、R_t=2.07分。

30

¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δppm 13.31(s,1H),10.50(s,1H),8.53(s,1H),8.28(d,J=5.3Hz,1H),8.09-7.93(m,1H),7.75-7.61(m,1H),7.54-7.46(m,2H),7.26(s,1H),6.83(d,J=2.4Hz,1H),5.67(dd,J=3.2,6.0Hz,1H),5.13-5.02(m,1H),3.29-3.18(m,2H),3.17-3.10(m,1H),3.05(d,J=3.1Hz,1H),2.34(td,J=4.9,9.9Hz,1H),2.09(td,J=7.1,14.1Hz,1H),1.62(d,J=7.0Hz,3H)。

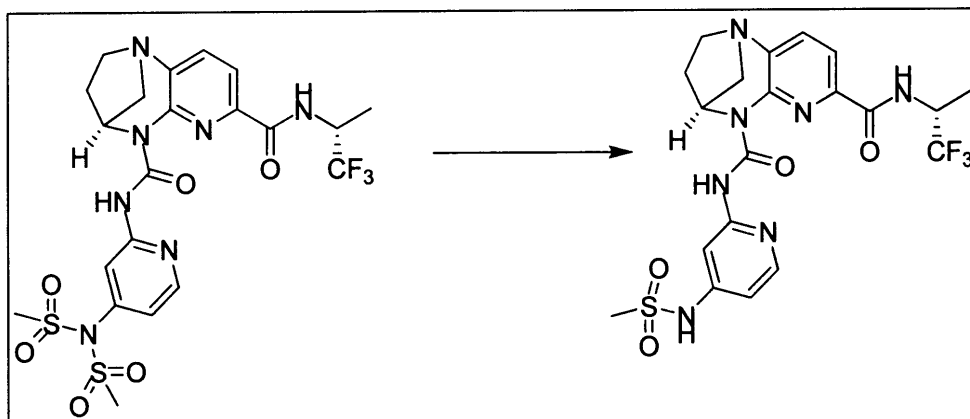
【0962】

実施例324

40

(4S)-N5-(4-(メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

【化 6 3 2】



10

(4S)-N5-(4-(N-(メチルスルホニル)メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(200mg、0.338mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)中攪拌溶液に、0℃で2N NaOH溶液(5mL、10.00mmol)を添加し、反応混合物を室温で5時間攪拌した。(TLC:ニート酢酸エチル、 R_f 値:0.3、UV活性)。反応混合物を水(30mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:100~200メッシュ、溶離液:n-ヘキサン中80%酢酸エチル)によって精製すると、所望の生成物(4S)-N5-(4-(メチルスルホンアミド)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(50mg、0.094mmol、収率27.8%)が灰白色固体として得られた。LCMS(m/z):514.16[M+H]⁺、 R_t =1.9分。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl_3): δ ppm 13.37(s, 1H), 8.15(d, J =5.70Hz, 1H), 8.07-7.76(m, 3H), 7.69(d, J =7.89Hz, 1H), 7.02-6.77(m, 2H), 5.63(dd, J =5.81, 2.96Hz, 1H), 5.15-4.94(m, 1H), 3.29-3.19(m, 2H), 3.16-3.08(m, 3H), 3.07-3.06(d, 1H), 3.06-2.97(m, 1H), 2.39-2.25(m, 1H), 2.12-1.94(m, 1H), 1.58-1.46(m, 3H)。

30

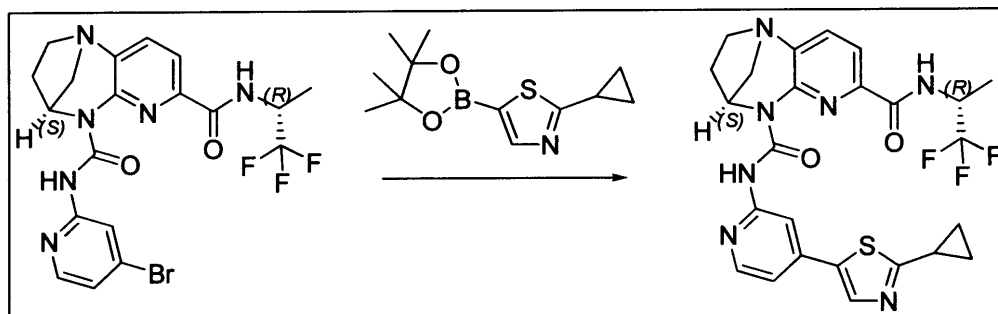
【0963】

実施例325

(4S)-N5-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミドの合成

40

【化 6 3 3】



10

(4S)-N5-(4-ブロモピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(150mg、0.300mmol)および2-シクロプロピル-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)チアゾール(113mg、0.451mmol)の1,4-ジオキサン(3mL)および水(0.5mL)中攪拌溶液に、炭酸カリウム(125mg、0.901mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)ホスフィン(14.32mg、0.030mmol)を添加し、得られた混合物をアルゴンをパージすることによって45分間脱

次いで、Pd(OAc)₂(33.7mg、0.150mmol)を添加し、MW-150mW中100℃で1時間攪拌した。(TLC溶離液:DCM中5%MeOH、R_f-0.3;UV活性)。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水(80mL)を反応物に添加し、水層を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー(シリカゲル100~200、DCM中2%MeOHで溶出)によって精製すると、(4S)-N5-(4-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N7-((R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-5,7(2H)-ジカルボキサミド(8mg、0.014mmol、収率4.81%)化合物が淡黄色固体として得られた。LCMS(m/z):544.1.10[M+H]⁺、R_t=2.68分。

20

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ ppm 13.33(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.21(d, J=5.26Hz, 1H), 7.93-8.04(m, 3H), 7.69(d, J=7.89Hz, 1H), 7.14(dd, J=5.37, 1.43Hz, 1H), 5.66(br dd, J=5.70, 3.07Hz, 1H), 4.99-5.16(m, 1H), 3.19-3.32(m, 2H), 3.09-3.17(m, 1H), 2.99-3.08(m, 1H), 2.26-2.44(m, 2H), 2.08(dt, J=14.31, 7.43Hz, 1H), 1.60(d, J=7.02Hz, 3H), 1.08-1.29(m, 4H)

40

【0964】

実施例326

全長SIRT1製造

全長ヒトSIRT1(hSIRT1)タンパク質をHubbardら(2013)Science、339、1216に記載されているようにC末端His₆を用いて発現させ、精製した。各細胞ペーストを、氷上で完全なEDTAフリープロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤(Roche)を補足した1000UのBenzonaseヌクレアーゼ(Sigma Aldrich)を含む緩衝液A(50mM Tris-HCl pH7.5、250mM NaCl、25mMイミダゾールおよび0.1mM TCEP)に再懸濁した。40Wで合計12分間の50%onおよび50%offのパルス超音波処理により、細

50

胞を破壊した。不溶性破片を遠心分離により除去した。清澄化した上清を1 mLのHis Trap FF Crudeカラム (GE Lifesciences) に直接ロードした。緩衝液Aで洗浄した後、SIRT1を緩衝液B (50 mM Tris-HCl pH 7.5、250 mM NaCl、500 mM イミダゾールおよび0.1 mM TCEP) で溶出した。Hi-load Superdex 200 16/60カラム (GE Lifesciences) を用いて緩衝液C (50 mM トリス-HCl pH 7.5、300 mM NaCl、0.1 mM TCEP) 中でサイズ排除クロマトグラフィーによりタンパク質をさらに精製した。BSAを標準として使用してBradfordアッセイによって酵素濃度を測定した。最終タンパク質純度をゲルデンシトメトリーによって評価した。タンパク質をLC/MSによって確認した。全てのタンパク質が純度90%超であった。

10

【0965】

実施例327

SIRT1脱アセチル化反応

SIRT1脱アセチル化反応を、連続的PNC1/GDH結合アッセイ (Smith, B. C. ら (2009) Anal Biochem 394、101) を用いてニコチンアミド産生または質量分析によりO-アセチルADPリボース (OAcADPr) 産生 (Hubbard ら (2013) Science 339、1216) のいずれかを監視して、25℃で反応緩衝液 (50 mM HEPES-NaOH、pH 7.5、150 mM NaCl、1 mM DTTおよび1% DMSO) 中で行った。使用したPNC1/GDH カップリング系成分の最終濃度は、20 ユニット/mLのウシGDH (Sigma-Aldrich)、1 μMの酵母PNC1、3.4 mMのα-ケトグルタル酸および220 μMのNADHまたはNADPHであった。6.22 mM⁻¹ cm⁻¹の減衰係数および0.81 cmの経路長を使用して、340 nmにおける吸光度を、使用した150 μL反応物についての生成物濃度に変換した。OAcADPr産生を監視するアッセイを、0.05% BSAを含む反応緩衝液中で行い、最終濃度の1%ギ酸および5 mMニコチンアミドを与える停止溶液で脱アセチル化反応をクエンチすることによって時点を取った。クエンチした反応物を1:1アセトニトリル:メタノールで5倍希釈し、5000×gで10分間回転させてタンパク質を沈殿させた後、エレクトロスプレーイオン化源を取り付けたAB Sciex API 4000質量分析計に結合したAgilent RapidFire 200ハイスループット質量分析システム (Agilent、Wakefield、MA) で分析した。p53ベースのAc-p53 (W5) (Ac-RHKK^AW-NH₂) およびTAMRA (Ac-EE-K (ビオチン)-GQSTSSHSK (Ac) NleSTEG-K (5TMR)-EE-NH₂) ペプチドを、それぞれAmerican Century PeptideおよびBiopeptide, Incから得た。第2の基質の固定した飽和濃度で1つの基質濃度を変化させることによって、基質K_M測定を行った。SIRT1活性化および阻害アッセイを、0.05% BSAを含む反応緩衝液中、25℃で実行し、OAcADPrアッセイを用いて分析した。基質の添加前に、酵素および化合物を20分間ブレインキュベートした。全長hSIRT1の活性化スクリーニングのために、化合物を用量反応で2連に試験した。K_M調節活性化因子に対して感受性であるために、そのK_M値の約1/10の基質濃度を使用した。5つの化合物の用量依存性を試験し、活性化倍率データを式1

20

30

40

【数1】

$$\frac{v_x}{v_0} = b + \frac{RV_{\max} - b}{1 + \frac{EC_{50}}{[X]_0}} \quad (\text{式1})$$

(v_x / v_0 は、活性化因子 (X) の存在下 (v_x) 対非存在下 (v_0) の反応速度の比であり、 RV_{max} は、無限活性化因子濃度における相対速度であり、 EC_{50} は、2 分の 1 RV_{max} をもたらすのに要する活性化因子の濃度であり、 b は v_x / v_0 の最小値である)

によって記載した。

【0966】

実施例 328

生化学的活性

質量分析に基づくアッセイを使用して、SIRT1 活性の調節因子を同定した。TAMRA に基づくアッセイは、以下のような 20 アミノ酸残基を有するペプチドを利用した：Ac-E-E-K (ビオチン)-G-Q-S-T-S-S-H-S-K (Ac)-N-l-e-S-T-E-G-K (5 TMR)-E-E-NH₂ (配列番号 1) (K (Ac) はアセチル化リジン残基であり、N-l-e はノルロイシンである)。ペプチドの C 末端を発光基 5 TMR (励起 540 nm / 発光 580 nm) で標識した。ペプチド基質の配列は、いくつかの改変を有する p53 に基づいていた。さらに、メチオニンが合成および精製中に酸化を受けやすいため、配列中に天然に存在するメチオニン残基をノルロイシンで置き換えた。Trp に基づくアッセイは、以下のようなアミノ酸残基を有するペプチドを利用した：Ac-R-H-K-K (Ac)-W-NH₂ (配列番号 2)。

10

【0967】

TAMRA に基づく質量分析アッセイを、以下のように行った：0.5 μ M のペプチド基質および 120 μ M の β NAD⁺ を、反応緩衝液 (50 mM Tris-酢酸塩 pH 8、137 mM NaCl、2.7 mM KCl、1 mM MgCl₂、5 mM DTT、0.05% BSA) 中 25°C で 25 分間、10 nM SIRT1 とインキュベートした。SIRT1 タンパク質は、Sirt1 遺伝子を T7 プロモーターを含有するベクターにクローニングし、次いで、これを BL21 (DE3) 細菌細胞で形質転換し、発現させることによって得た。試験化合物を種々の濃度でこの反応混合物に添加し、得られた反応物を監視した。SIRT1 との 25 分間のインキュベーション後、10% ギ酸 10 μ L を添加して反応を停止させた。得られた反応物を密閉し、後の質量分析のために凍結した。サーチュイン媒介性の NAD 依存性脱アセチル化反応によって形成された脱アセチル化基質ペプチドの量 (あるいは、生成された O-アセチル-ADP-リボース (OAADPR) の量) を決定することによって、試験化合物を欠く対照反応物に対する、種々の濃度の試験化合物の存在下での相対的 SIRT1 活性の正確な測定が可能になった。

20

30

【0968】

Trp 質量分析アッセイを以下のように行った。0.5 μ M のペプチド基質および 120 μ M の β NAD⁺ を、反応緩衝液 (50 mM HEPES pH 7.5、1500 mM NaCl、1 mM DTT、0.05% BSA) 中 25°C で 25 分間、10 nM SIRT1 とインキュベートした。SIRT1 タンパク質は、Sirt1 遺伝子を T7 プロモーターを含有するベクターにクローニングし、次いで、これを BL21 (DE3) 細菌細胞で発現させ、さら以下に詳細に記載するように精製することによって得た。試験化合物を種々の濃度でこの反応混合物に添加し、得られた反応物を監視した。SIRT1 との 25 分間のインキュベーション後、10% ギ酸 10 μ L を添加して反応を停止させた。得られた反応物を密閉し、後の質量分析のために凍結した。次いで、試験化合物を欠く対照反応物に対する、種々の濃度の試験化合物の存在下で、NAD 依存性サーチュイン脱アセチル化反応によって形成された O-アセチル-ADP-リボース (OAADPR) の量 (あるいは、生成された脱アセチル化 Trp ペプチドの量) を測定することによって、相対的 SIRT1 活性を測定した。試験薬剤が SIRT1 による脱アセチル化を活性化した程度を、 $EC_{1.5}$ (すなわち、試験化合物を欠く対照に対して SIRT1 活性を 50% 増加させるのに必要な化合物の濃度) および最大活性化パーセント (すなわち、試験化合物について得られる対照 (100%) に対する最大活性) によって表した。

40

【0969】

50

サーチュイン活性の阻害についての対照は、反応の開始時に陰性対照として500mMニコチンアミド1 μ L（例えば、最大サーチュイン阻害の測定を可能にする）を添加することによって行った。サーチュイン活性の活性化についての対照は、アッセイの線形範囲内の所与の時点での基質の脱アセチル化の量を決定するために、化合物の代わりにDMSO1 μ Lを含む10nMのサーチュインタンパク質を用いて行った。この時点は試験化合物に使用されたものと同じであり、線形範囲内では、終点は速度の変化を表す。

【0970】

上記のアッセイのために、SIRT1タンパク質を発現させ、以下のように精製した。Sirt1遺伝子をT7プロモーターを含有するベクターにクローニングし、BL21（DE3）に形質転換した。18℃で一晩N末端His-tag融合タンパク質として1mM IPTGを用いて誘導することによりタンパク質を発現させ、30000 $\times$ gで回収した。細胞を、溶解緩衝液（50mM Tris-HCl、2mM Tris[2-カルボキシエチル]ホスフィン（TCEP）、10 μ M ZnCl₂、200mM NaCl）中リゾチームによって溶解し、さらに完全溶解のために10分間超音波処理した。タンパク質をNi-NTAカラム（Amersham）で精製し、純粋なタンパク質を含有する分画をプールし、濃縮し、サイジングカラム（Sephadex S200 26/60 global）上に流した。可溶性タンパク質を含有するピークを回収し、イオン交換カラム（MonoQ）上に流した。勾配溶出（200mM～500mM NaCl）によって、純粋なタンパク質が得られた。このタンパク質を濃縮し、透析緩衝液（20mM Tris-HCl、2mM TCEP）に対して一晩透析した。タンパク質を等分し、さらに使用するまで-80℃で凍結した。

10

20

【0971】

上記のアッセイを用いてSIRT1を活性化した式（I）のサーチュイン調節化合物を同定し、以下の表1に示す。EC₁₋₅値は、SIRT1の150%活性化をもたらす試験化合物の濃度を表す。式（I）の活性化化合物のEC₁₋₅値を、A（EC₁₋₅<1 μ M）、B（EC₁₋₅1～25 μ M）、C（EC₁₋₅>25 μ M）によって表す。最大活性化倍率パーセントをA（活性化倍率 $\geq$ 150%）またはB（活性化倍率<150%）によって表す。「NT」は試験していないことを意味し、「ND」は、測定不能を意味する。表中の化合物番号付けは化合物番号10で始まり、括弧番号付け（#）は図4および実施例90～106のSTAC番号付けシステムに対応する（すなわち、化合物番号68はSTAC1でもあるので68（1）、さらにSTAC：546（3）、444（4）、314（5）、816（7）、76（8）および81（9）として示される）。

30

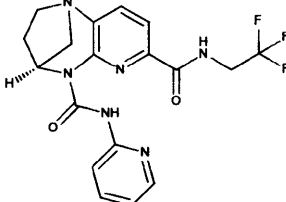
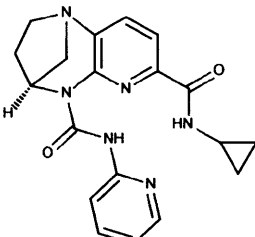
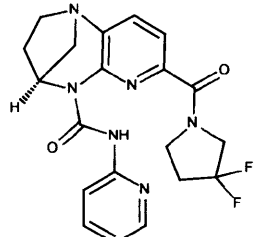
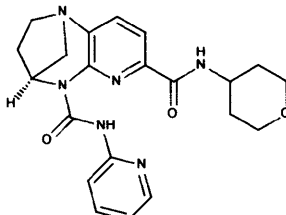
【0972】

本発明の化合物は、ChemAxon（JChem-Excel）およびCambridge Soft（ChemDraw（商標））、それぞれの企業によって作成される2つの異なる化学図面および／または化学命名コンピュータプログラムによって作成される2つの異なる化学命名規約によって命名した。

【0973】

【表 1】

表 1

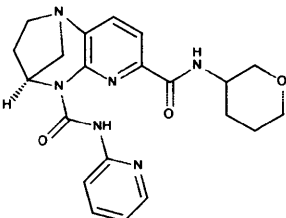
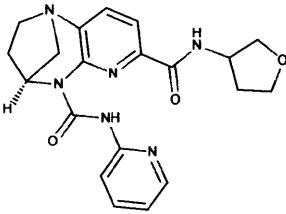
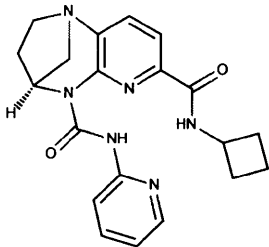
実施例 番号	構造	化学名：CHemAxonによっ て作成	TRP 活性	TRP MAX RESP
1		(9S) - 8 - N - (ピリジン- 2-イル) - 5 - N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ- 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A
2		(9S) - 5 - N - シクロプロピ ル-8-N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシ クロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ド デカ-2 (7), 3, 5-トリエ ン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
3		(9S) - 5 - (3, 3-ジフル オロピロリジン-1-カルボニ ル) - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシ クロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ド デカ-2 (7), 3, 5-トリエ ン-8-カルボキサミド	B	A
4		(9S) - 5 - N - (オキサ- ン-4-イル) - 8 - N - (ピリジ ン-2-イル) - 1, 6, 8-トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5 -トリエン-5, 8-ジカルボキ	B	A

10

20

30

40

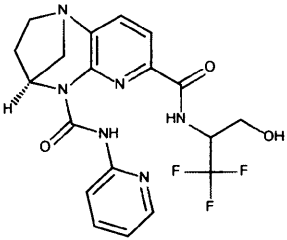
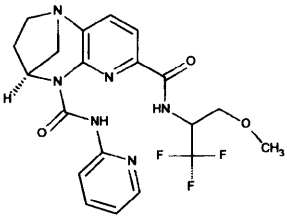
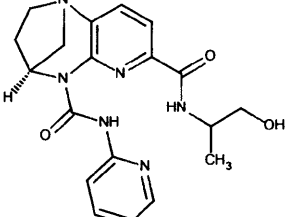
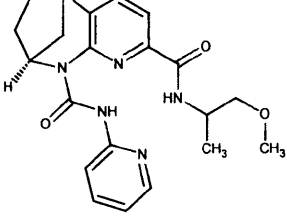
		サミド		
5		(9S)-5-N-(オキサネ-3-イル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
6		(9S)-5-N-(オキソラン-3-イル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
7		(9S)-5-N-シクロブチル-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

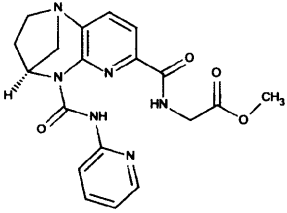
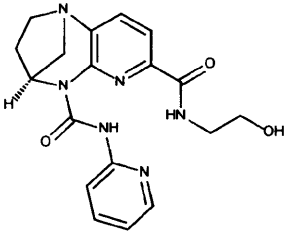
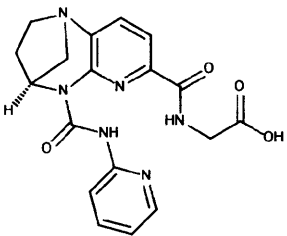
8		(9S) - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 5 - N - (1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
9		(9S) - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 5 - N - (1, 1, 1-トリフルオロ-3-メトキシプロパン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
10		(9S) - 5 - N - (1-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
11		(9S) - 5 - N - (1-メトキシプロパン-2-イル) - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-	B	A

10

20

30

40

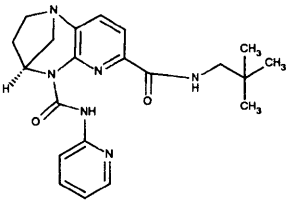
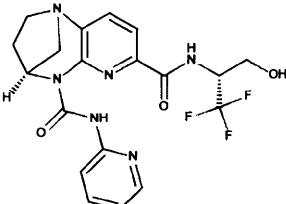
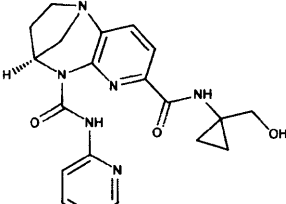
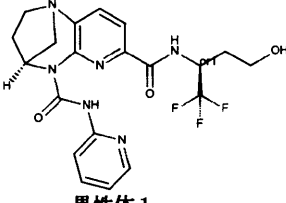
		5, 8-ジカルボキサミド		
1 2		メチル 2- { [(9 S) - 8 - [(ピリジン - 2 - イル) カルバ モイル] - 1 , 6 , 8 - トリアザ トリシクロ [7 . 2 . 1 . 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3 , 5 - ト リエン - 5 - イル] ホルムアミ ド } アセテート	B	A
1 3		(9 S) - 5 - N - (2 - ヒドロ キシエチル) - 8 - N - (ピリジ ン - 2 - イル) - 1 , 6 , 8 - ト リアザトリシクロ [7 . 2 . 1 . 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 5 , 8 - ジカルボ キサミド	B	A
1 4		2 - { [(9 S) - 8 - [(ピリ ジン - 2 - イル) カルバモイル] - 1 , 6 , 8 - トリアザトリシク ロ [7 . 2 . 1 . 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 5 - イル] ホルムアミド } 酢酸	C	B

10

20

30

40

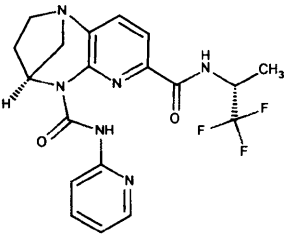
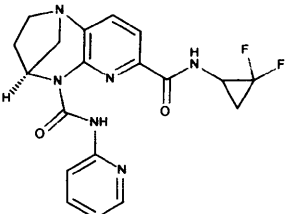
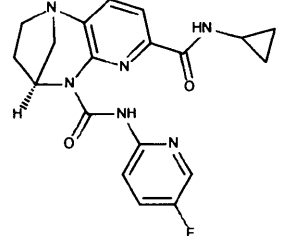
15		(9S) - 5-N- (2, 2-ジメチルプロピル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
16		(9S) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
17		(9S) - 5-N- [1- (ヒドロキシメチル) シクロプロピル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
18	 異性体 1	(9S) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 5-N- [(2S) - 1, 1, 1-トリフルオロ-4-ヒドロキシブタン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-	A	A

10

20

30

40

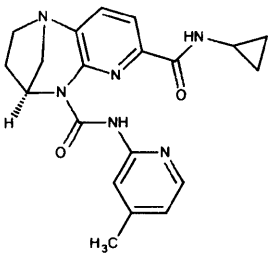
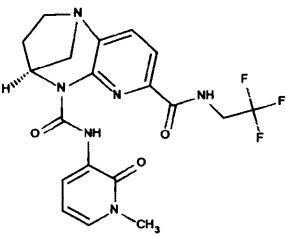
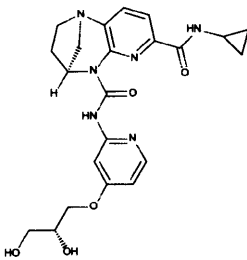
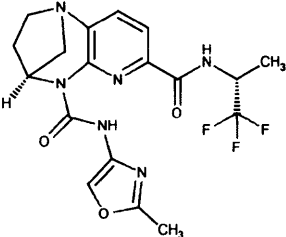
		5, 8-ジカルボキサミド		
19		(9S)-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
20		(9S)-5-N-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
21		(9S)-5-N-シクロプロピル-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

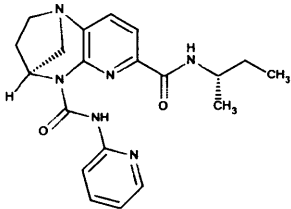
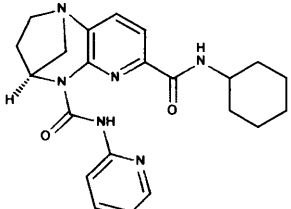
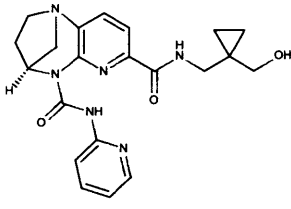
2 2		(9S) - 5-N-シクロプロピル-8-N-(4-メチルピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
2 3		(9S) - 8-N-(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 5-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
2 4		(9S) - 5-N-シクロプロピル-8-N-{4-[(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル} - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
2 5		(9S) - 8-N-(2-メチル-1, 3-オキサゾール-4-イル) - 5-N-[(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² ,	A	A

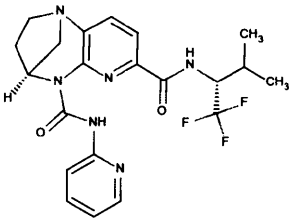
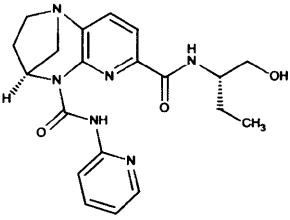
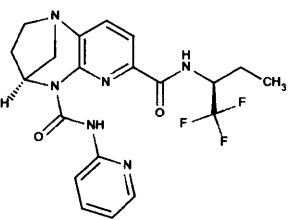
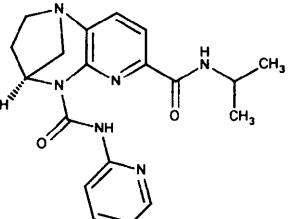
10

20

30

40

		7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
26		(9S)-5-N-[(2S)-ブタン-2-イル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	10
27		(9S)-5-N-シクロヘキシル-8-N-(ピリジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	20
28		(9S)-5-N-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル}-8-N-(ピリジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A	30 40

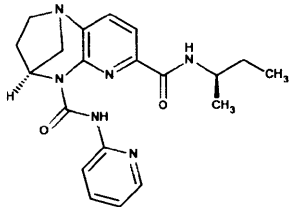
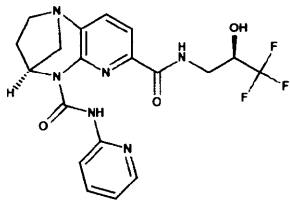
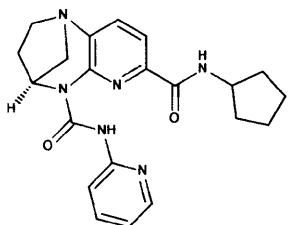
29		(9S) - 8 - (ピリジン-2-イル) - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
30		(9S) - 5 - N - [(2S) - 1-ヒドロキシブタン-2-イル] - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
31		(9S) - 8 - (ピリジン-2-イル) - 5 - N - [(2S) - 1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
32		(9S) - 5 - N - (プロパン-2-イル) - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

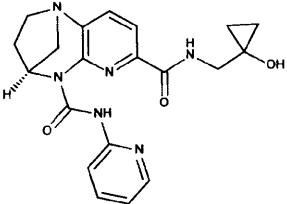
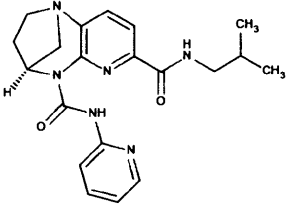
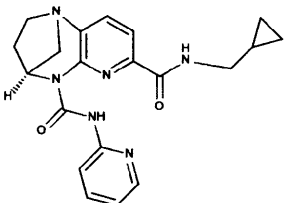
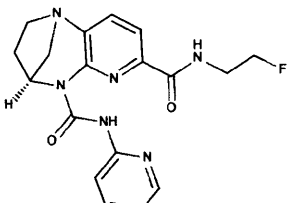
		サミド		
33		(9S)-5-N-[(2R)-ブタン-2-イル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
34		(9S)-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
35		(9S)-5-N-シクロペンチル-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

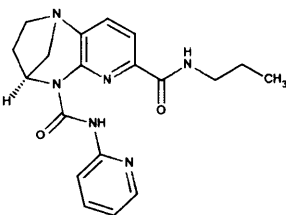
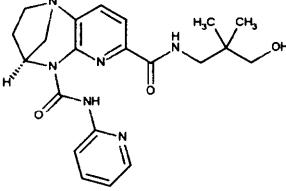
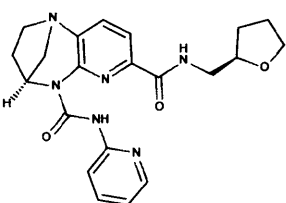
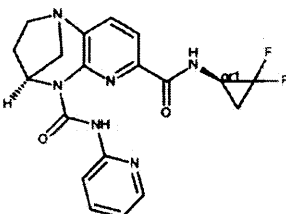
36		(9S) - 5-N- [(1-ヒドロキシシクロプロピル) メチル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
37		(9S) - 5-N- (2-メチルプロピル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
38		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (5-フルオロピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
39		(9S) - 5-N- (2-フルオロエチル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

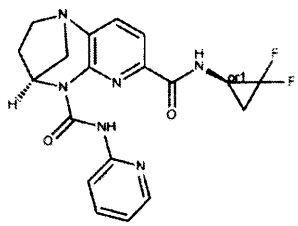
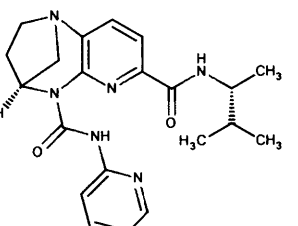
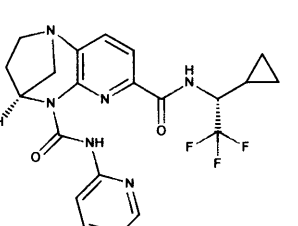
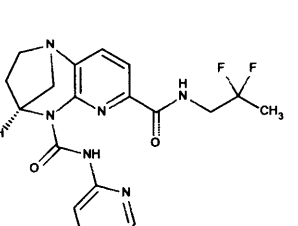
40		(9S) - 5-N-プロピル-8-N-(ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
41		(9S) - 5-N-(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) - 8-N-(ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
42		(9S) - 5-N-[(2R) - オキサラン-2-イルメチル] - 8-N-(ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
43	 異性体1	(9S) - 5-N-[(1R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 8-N-(ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

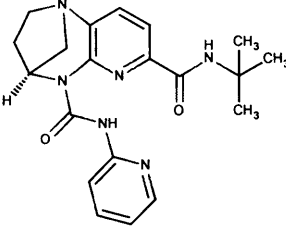
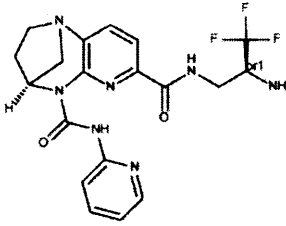
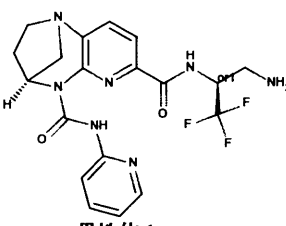
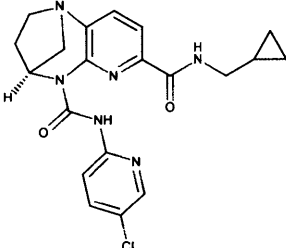
4 4	 異性体2	(9S) - 5 - N - [(1R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
4 5		(9S) - 5 - N - [(2R) - 3 - メチルブタン - 2 - イル] - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
4 6		(9S) - 5 - N - [(1R) - 1 - シクロプロピル - 2, 2, 2 - トリフルオロエチル] - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
4 7		(9S) - 5 - N - (2, 2 - ジフルオロプロピル) - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

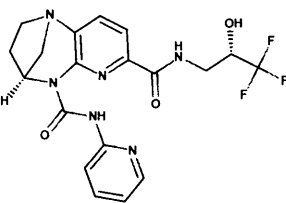
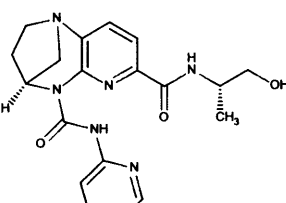
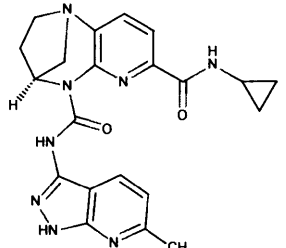
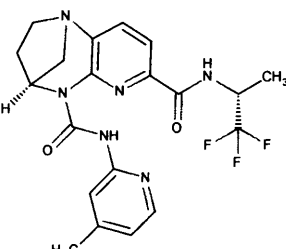
48		(9S) - 5-N-tert-ブチル-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
49	 異性体2	(9S) - 5-N-[(2S) - 2-アミノ-3,3,3-トリフルオロプロピル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
50	 異性体1	(9S) - 5-N-[(2S) - 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
51		(9S) - 8-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-N-(シクロプロピルメチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

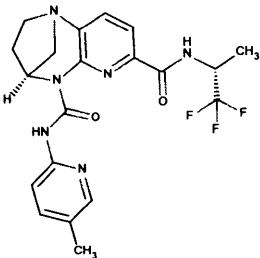
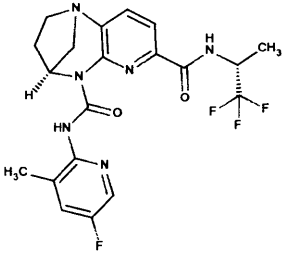
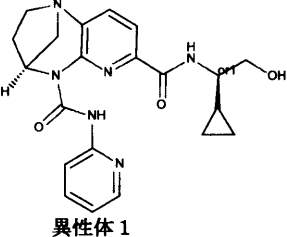
52		(9S)-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-[(2S)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカー2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
53		(9S)-5-N-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカー2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
54		(9S)-5-N-シクロプロピル-8-N-{6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカー2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
55		(9S)-8-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカー	A	A

10

20

30

40

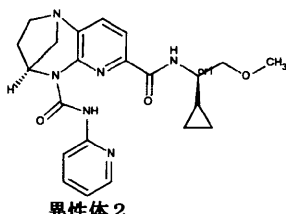
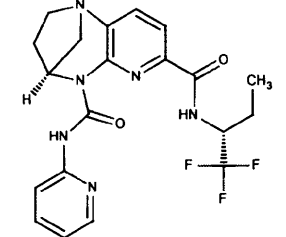
		2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド		
56		(9S)-8-N-(5-メチル ピリジン-2-イル)-5-N- [(2R)-1, 1, 1-トリフ ルオロプロパン-2-イル]- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A
57		(9S)-8-N-(5-フルオ ロ-3-メチルピリジン-2-イ ル)-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン- 2-イル]-1, 6, 8-トリア ザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	B	A
58		(9S)-5-N-[(1R)- 1-シクロプロピル-2-ヒドロ キシエチル]-8-N-(ピリジ ン-2-イル)-1, 6, 8-ト リアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボ	A	A

10

20

30

40

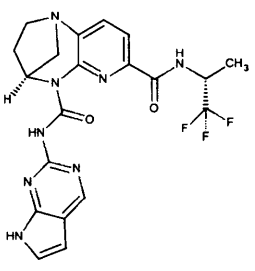
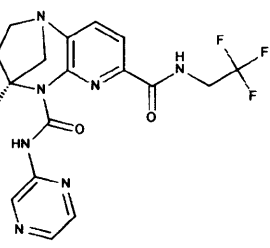
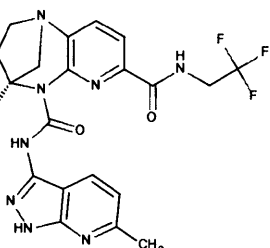
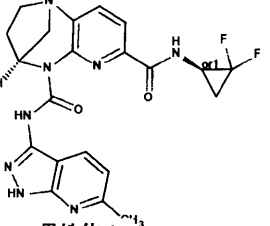
		キサミド		
59	 異性体1	(9S) - 5-N- [(1R) - 1-シクロプロピル-2-メトキシエチル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
60	 異性体2	(9S) - 5-N- [(1R) - 1-シクロプロピル-2-メトキシエチル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
61		(9S) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

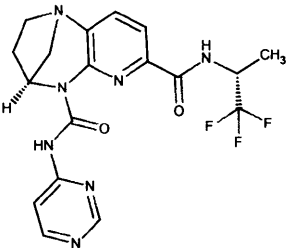
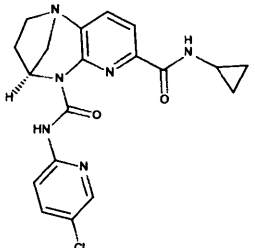
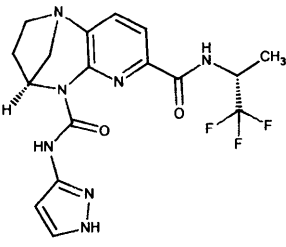
10

20

30

40

62		(9S) - 8-N - {7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2-イル} - 5-N - [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	10
63		(9S) - 8-N - (ピラジーン-2-イル) - 5-N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	20
64		(9S) - 8-N - {6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル} - 5-N - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	30
65	 異性体 1	(9S) - 5-N - [(1R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 8-N - {6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル} - 1, 6, 8-	A	A	40

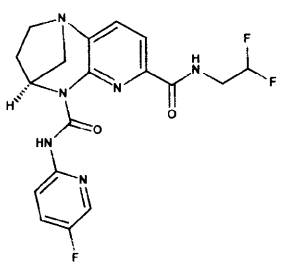
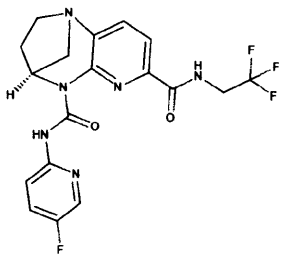
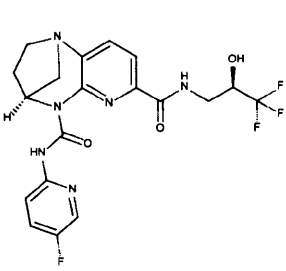
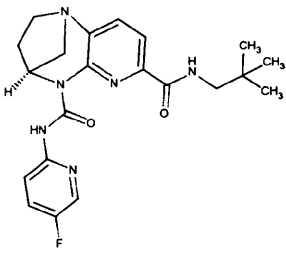
		トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド		
66		(9S)-8-N-(ピリミジン-4-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
67		(9S)-8-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-N-シクロプロピル-1,6,8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
68		(9S)-8-N-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

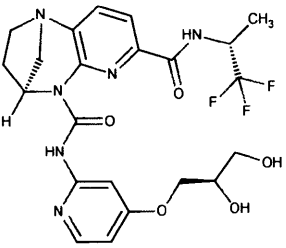
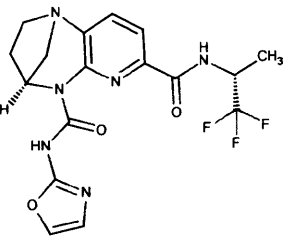
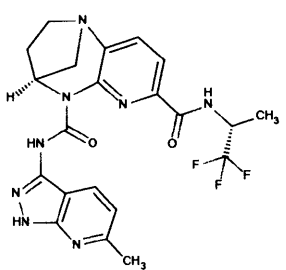
69		(9S)-5-N-(2,2-ジフルオロエチル)-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
70		(9S)-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
71		(9S)-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
73		(9S)-5-N-(2,2-ジメチルプロピル)-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

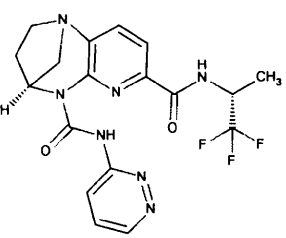
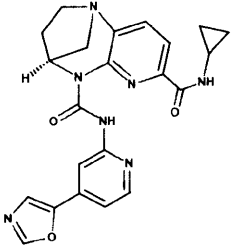
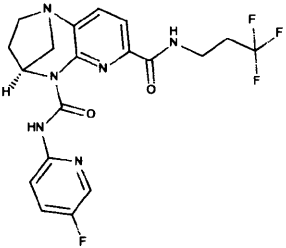
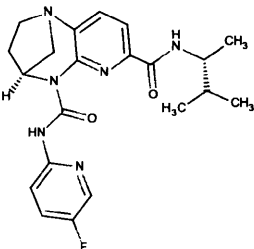
74		(9S) - 8-N - { 4 - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン - 2 - イル } - 5-N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
75		(9S) - 8-N - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - 5-N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
76		(9S) - 8-N - { 6 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 3 - イル } - 5-N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

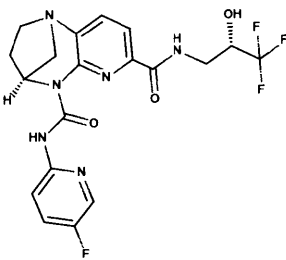
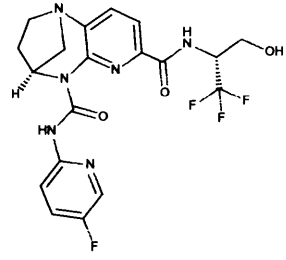
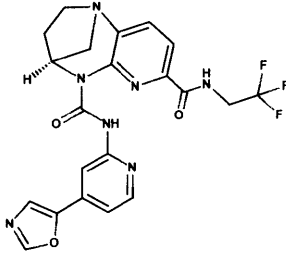
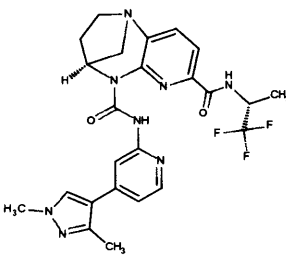
77		(9S)-8-N-(ピリダジン-3-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
78		(9S)-5-N-シクロプロピル-8-N-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
79		(9S)-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
80		(9S)-8-N-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-3-メチルブタン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

8 1		(9 S) - 8 - N - (5 - フルオ ロピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2 S) - 3, 3, 3 - トリ フルオロ - 2 - ヒドロキシプロピ ル] - 1, 6, 8 - トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0², 7] ド デカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
8 2		(9 S) - 8 - N - (5 - フルオ ロピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2 R) - 1, 1, 1 - トリ フルオロ - 3 - ヒドロキシプロパ ン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - ト リアザシシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリ エン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
8 3		(9 S) - 8 - N - [4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピ リジン - 2 - イル] - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチ ル) - 1, 6, 8 - トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0², 7] ド デカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
8 4		(9 S) - 8 - N - [4 - (1, 3 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イ ル] - 5 - N - [(2 R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン -	A	A

10

20

30

40

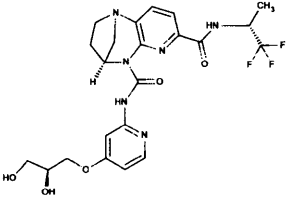
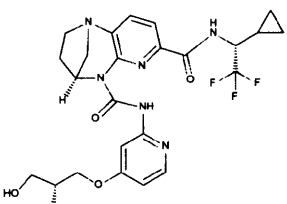
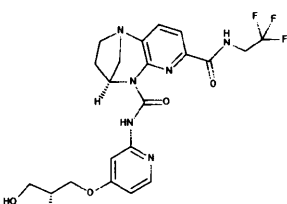
		2-イル] -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド		
85		(9S) -8-N- [4- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ピリジン-2-イル] -5-N- [(2R) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
86		(9S) -8-N- [4- (1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] -5-N- [(2R) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
87		(9S) -5-N- (シクロプロピルメチル) -8-N- {4- [(2R) -2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル} -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド	A	A

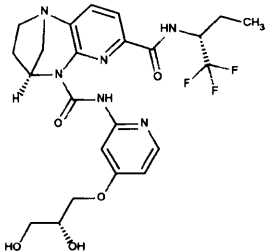
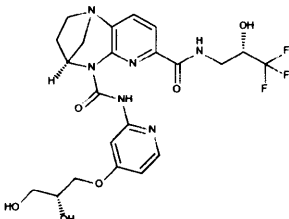
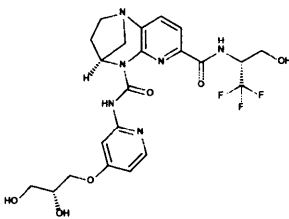
10

20

30

40

		デカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
87		(9S)-8-N-{4-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	10 20
88		(9S)-5-N-[(1R)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエチル]-8-N-{4-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	30
89		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリ	A	A	40

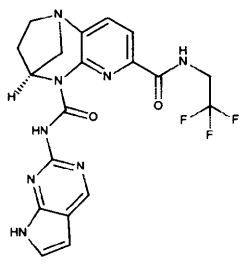
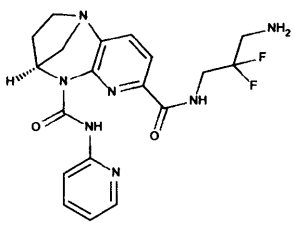
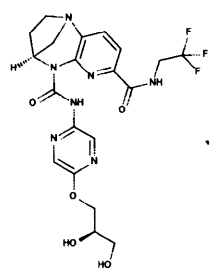
		アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド		
90		(9S) - 8-N- { 4- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル } - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロブタン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
91		(9S) - 8-N- { 4- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル } - 5-N- [(2S) - 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
92		(9S) - 8-N- { 4- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル } - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロ-3-ヒドロキシ	A	A

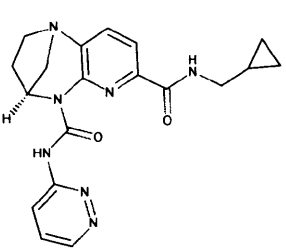
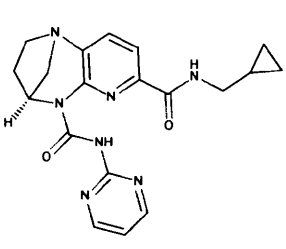
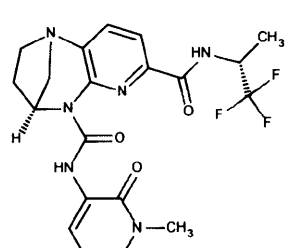
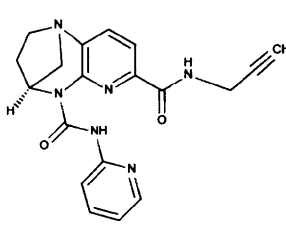
10

20

30

40

		プロパン-2-イル] -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
93		(9S) -8-N- {7H-ピロ ロ [2, 3-d] ピリミジン-2 -イル} -5-N- (2, 2, 2 -トリフルオロエチル) -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², ⁷] ドデカ- 2, 4, 6-トリエン-5, 8- ジカルボキサミド	A	A	10
94		(9S) -5-N- (3-アミノ -2, 2-ジフルオロプロピル) -8-N- (ピリジン-2-イ ル) -1, 6, 8-トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0², ⁷] ド デカ-2 (7), 3, 5-トリエ ン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A	20
95		(9S) -8-N- {5- [(2 R) -2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ] ピラジン-2-イル} - 5-N- (2, 2, 2-トリフル オロエチル) -1, 6, 8-トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ², ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5 -トリエン-5, 8-ジカルボキ サミド	A	A	30
					40

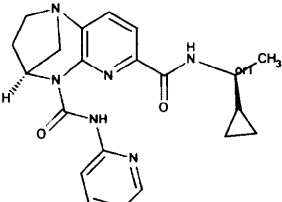
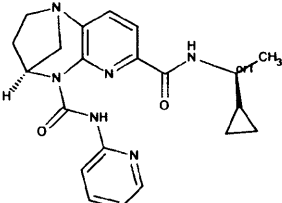
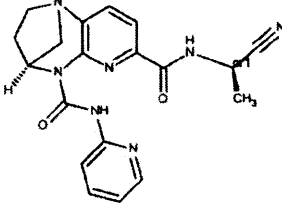
96		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (ピリダジン-3-イル) - 1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7) , 3, 5- トリエン-5, 8- ジカルボキサミド	A	A
97		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (ピリミジン-2-イル) - 1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7) , 3, 5- トリエン-5, 8- ジカルボキサミド	A	A
98		(9S) - 8-N- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7) , 3, 5- トリエン-5, 8- ジカルボキサミド	A	A
99		(9S) - 5-N- (プロパ-2-イン-1-イル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7) , 3, 5- トリエン-	A	A

10

20

30

40

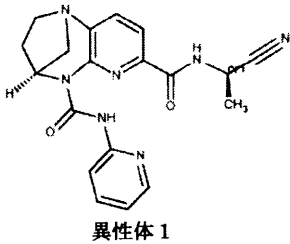
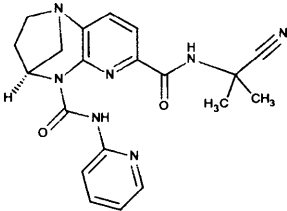
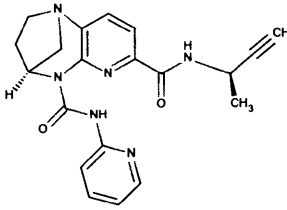
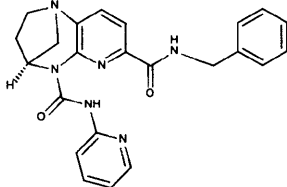
		5, 8-ジカルボキサミド		
100	 異性体2	(9S)-5-N-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
101	 異性体1	(9S)-5-N-[(1S)-1-シクロプロピルエチル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
102	 異性体2	(9S)-5-N-[(1R)-1-シアノエチル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

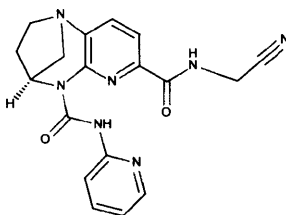
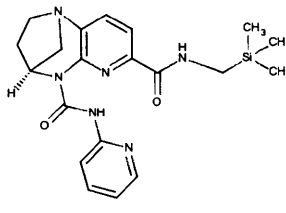
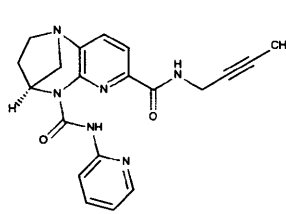
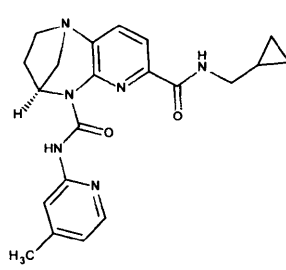
103	 異性体 1	(9S) - 5-N- [(1R) - 1-シアノエチル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ- 2 (7) , 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A
104		(9S) - 5-N- (1-シアノ-1-メチルエチル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ- 2 (7) , 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	B	A
105		(9S) - 5-N- [(2R) - ブター-3-イン-2-イル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ- 2 (7) , 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A
106		(9S) - 5-N-ベンジル-8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ- 2 (7) , 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

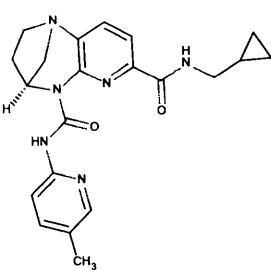
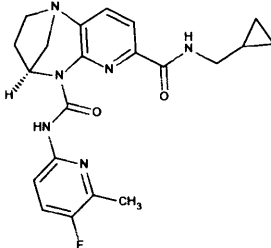
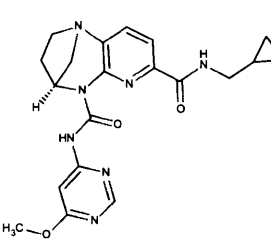
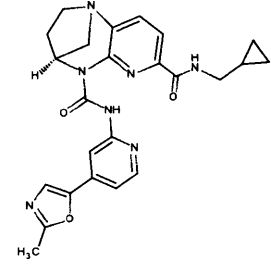
107		(9S) - 5-N- (シアノメチル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
108		(9S) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 5-N- [(トリメチルシリル) メチル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
109		(9S) - 5-N- (ブタ-2-イン-1-イル) - 8- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
110		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (4-メチルピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

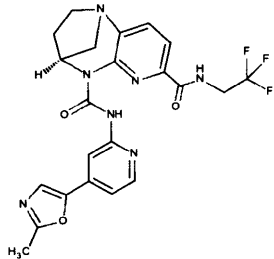
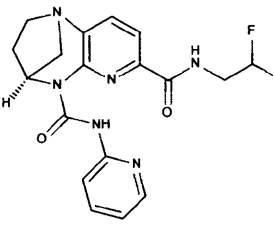
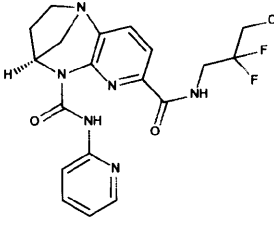
111		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (5-メチルピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
112		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
113		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- (6-メトキシピリミジン-4-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
114		(9S) - 5-N- (シクロプロピルメチル) - 8-N- [4-(2-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-	B	A

10

20

30

40

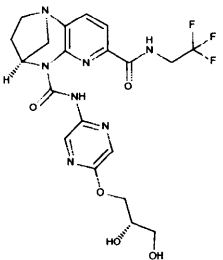
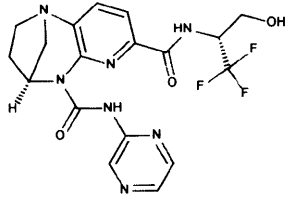
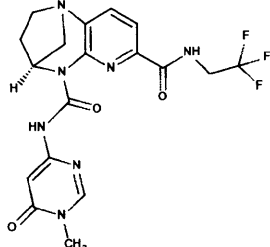
		5, 8-ジカルボキサミド		
115		(9S)-8-N-[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
116		(9S)-5-N-(2,2-ジフルオロエチル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
117		(9S)-5-N-(2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシプロピル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

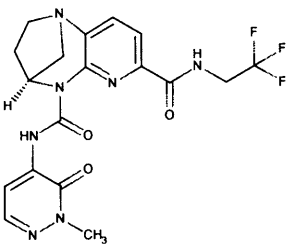
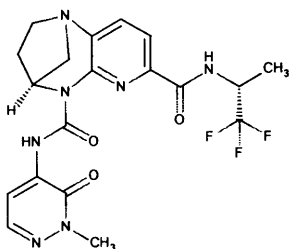
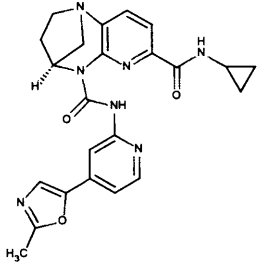
118		(9S)-8-N-{5-[(2S)-2,3-dihydroxypropoxy]pyrazin-2-yl}-5-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	B	A
119		(9S)-8-N-(pyrazin-2-yl)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropyl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	A	A
120		(9S)-8-N-(1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-4-yl)-5-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	B	A

10

20

30

40

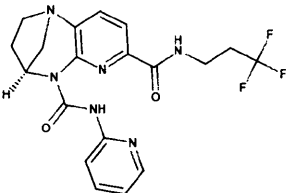
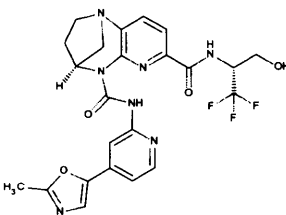
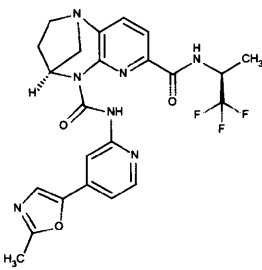
1 2 1		(9S) - 8 - N - (2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ ピリダジン - 4 - イル) - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエ チル) - 1, 6, 8 - トリアザト リシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
1 2 2		(9S) - 8 - N - (2 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ ピリダジン - 4 - イル) - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリ フルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
1 2 3		(9S) - 5 - N - シクロプロピ ル - 8 - N - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イ ル) ピリジン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

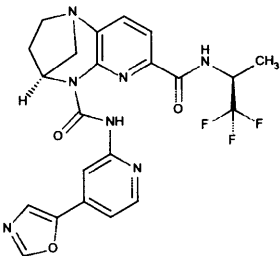
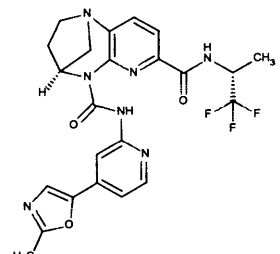
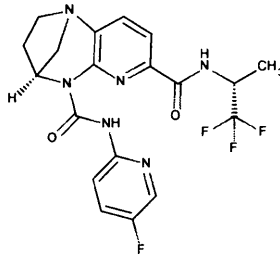
124		(9S)-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
125		(9S)-8-N-[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロ-3-ヒドロキシプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
126		(9S)-8-N-[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2S)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

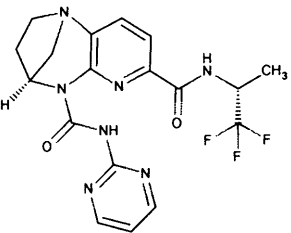
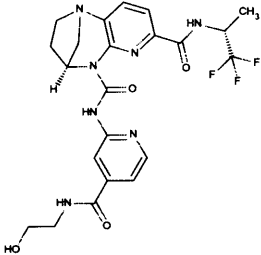
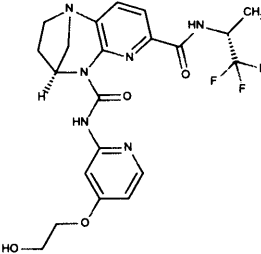
127		(9S) - 8 - N - [4 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピ リジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2 S) - 1 , 1 , 1 - トリフ ルオロプロパン - 2 - イル] - 1 , 6 , 8 - トリアザトリシクロ [7 . 2 . 1 . 0² , 7] ドデカー 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 5 , 8 - ジカルボキサミド	B	A
128		(9S) - 8 - N - [4 - (2 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2 R) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1 , 6 , 8 - トリアザト リシクロ [7 . 2 . 1 . 0² , 7] ドデカー 2 (7) , 3 , 5 - トリ エン - 5 , 8 - ジカルボキサミド	A	A
129		(9S) - 8 - N - (5 - フルオ ロピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2 R) - 1 , 1 , 1 - トリ フルオロプロパン - 2 - イル] - 1 , 6 , 8 - トリアザトリシクロ [7 . 2 . 1 . 0² , 7] ドデカー 2 (7) , 3 , 5 - トリエン - 5 , 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

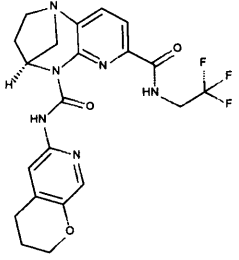
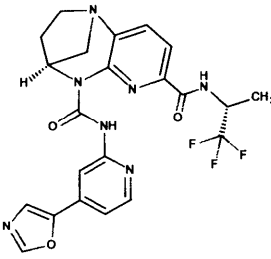
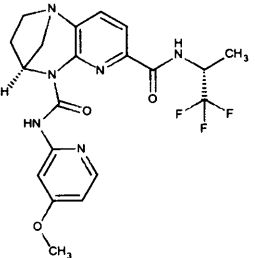
130		(9S) - 8-N- (ピリミジン - 2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
131		(9S) - 8-N- {4- [(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル] ピリジン-2-イル} - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
132		(9S) - 8-N- [4- (2-ヒドロキシエトキシ) ピリジン-2-イル] - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

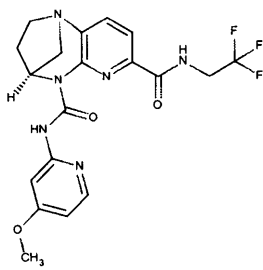
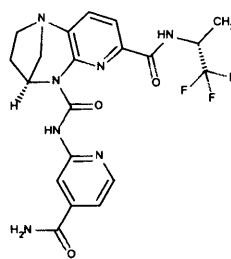
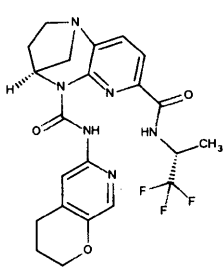
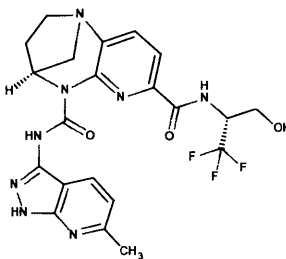
133		(9S) - 8 - N - { 2H, 3H, 4H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イル } - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
134		(9S) - 8 - N - [4 - (1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
135		(9S) - 8 - (4 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

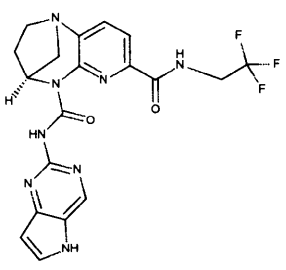
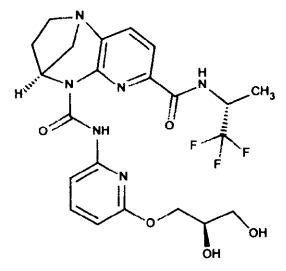
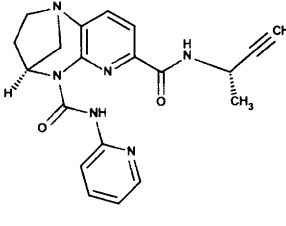
136		(9S)-8-(4-methoxypyridin-2-yl)-5-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	A	A
137		(9S)-8-N-(4-carbamoylpyridin-2-yl)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	A	A
138		(9S)-8-N-{2H,3H,4H-pyrano[2,3-c]pyridin-6-yl}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-5,8-dicarboxamide	A	A
139		(9S)-8-N-{6-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-3-hydroxypropan-2-yl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-5,8-dicarboxamide	A	A

10

20

30

40

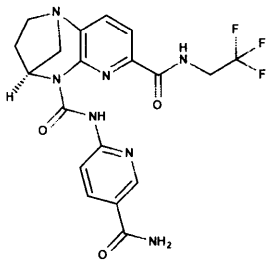
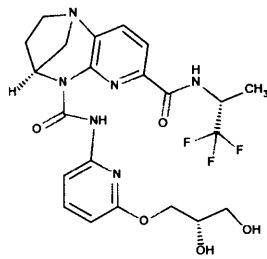
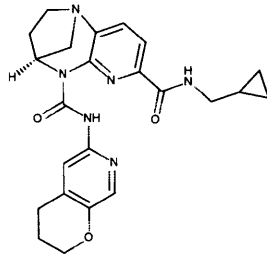
		ー2-イル]ー1, 6, 8-トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカー エンー5, 8-ジカルボキサミド		
140		(9S)ー8-Nー{5H-ピロ ロ [3, 2-d] ピリミジンー2 ーイル}ー5-Nー(2, 2, 2 ートリフルオロエチル)ー1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカー 2, 4, 6-トリエンー5, 8- ジカルボキサミド	A	A
141		(9S)ー8-Nー{6-[(2 R)ー2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ]ピリジンー2-イル}ー 5-Nー[(2R)ー1, 1, 1 ートリフルオロプロパンー2-イ ル]ー1, 6, 8-トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0², 7] ド デカー2 (7), 3, 5-トリエ ンー5, 8-ジカルボキサミド	A	A
142		(9S)ー5-Nー[(2S)ー ブター3-インー2-イル]ー8 ーNー(ピリジンー2-イル)ー 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエンー 5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

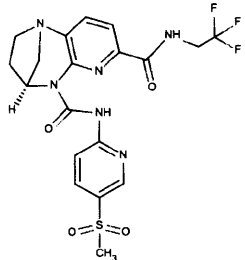
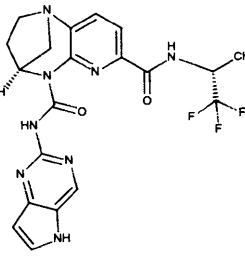
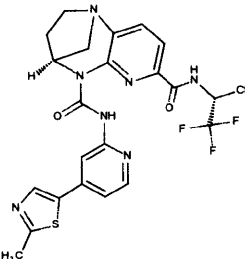
143		(9S) - 8 - N - (5 - カルバ モイルピリジン - 2 - イル) - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオ ロエチル) - 1, 6, 8 - トリア ザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - ト リエン - 5, 8 - ジカルボキサミ ド	A	A
144		(9S) - 8 - N - {6 - [(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロ ポキシ] ピリジン - 2 - イル} - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イ ル] - 1, 6, 8 - トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド デカ - 2 (7), 3, 5 - トリエ ン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
145		(9S) - 5 - N - (シクロプロ ピルメチル) - 8 - N - {2H, 3H, 4H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イル} - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

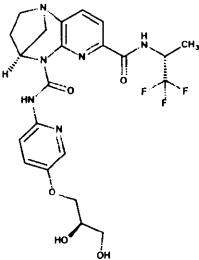
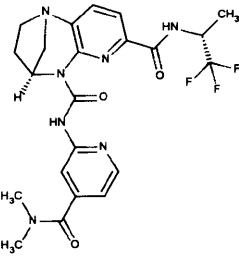
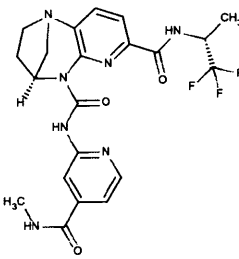
146		(9S) - 8 - N - (5 - メタン スルホニルピリジン - 2 - イル) - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフ ルオロエチル) - 1, 6, 8 - ト リアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボ キサミド	B	A
147		(9S) - 8 - N - {5H - ピロ ロ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル} - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパ ン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - ト リアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2, 4, 6 - ト リエン - 5, 8 - ジカルボキサミ ド	A	A
148		(9S) - 8 - N - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イ ル] - 1, 6, 8 - トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0², 7] ド デカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

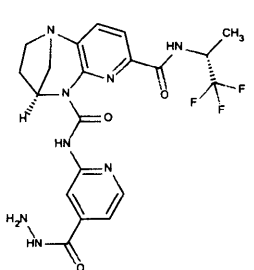
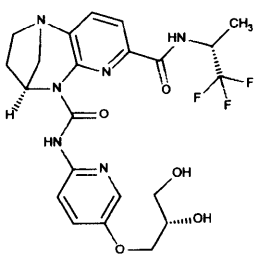
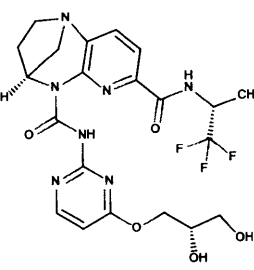
149		(9S) - 8-N- { 5- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル } - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
150		(9S) - 8-N- [4- (ジメチルカルバモイル) ピリジン-2-イル] - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
151		(9S) - 8-N- [4- (メチルカルバモイル) ピリジン-2-イル] - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

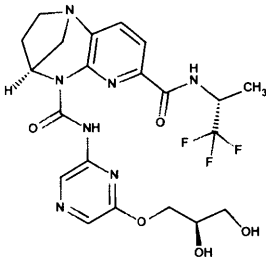
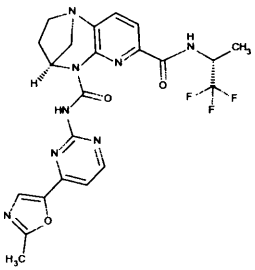
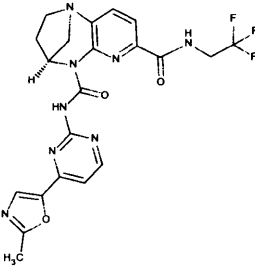
152		(9S) - 8 - N - [4 - (ヒドラジンカルボニル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
153		(9S) - 8 - N - { 5 - [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン - 2 - イル } - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
154		(9S) - 8 - N - { 4 - [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン - 2 - イル } - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

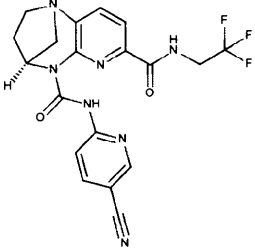
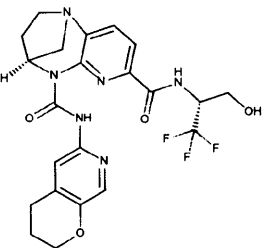
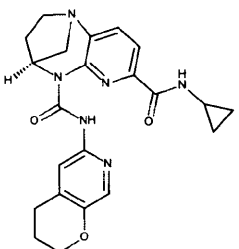
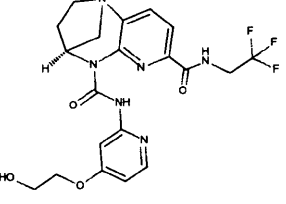
155		(9S) - 8 - N - { 6 - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピラジン - 2 - イル } - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
156		(9S) - 8 - N - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
157		(9S) - 8 - N - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル] - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A

10

20

30

40

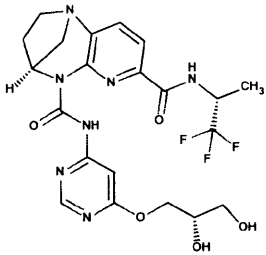
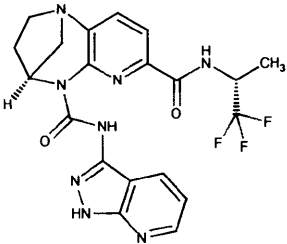
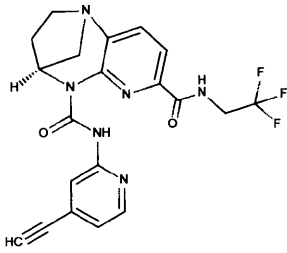
158		(9S) - 8 - N - (5 - シアノ ピリジン - 2 - イル) - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチ ル) - 1, 6, 8 - トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド デカ - 2 (7), 3, 5 - トリエ ン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
159		(9S) - 8 - N - { 2H, 3 H, 4H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イル } - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフ ルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 2, 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリ エン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
160		(9S) - 5 - N - シクロプロピ ル - 8 - N - { 2H, 3H, 4H - ピラノ [2, 3 - c] ピリジン - 6 - イル } - 1, 6, 8 - トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 2, 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリ エン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
161		(9S) - 8 - N - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ -	A	A

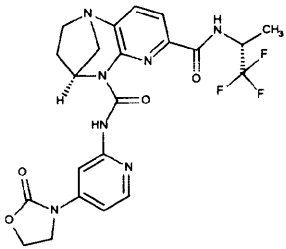
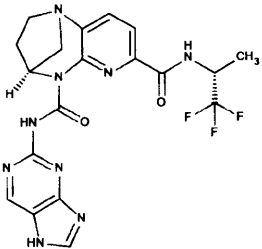
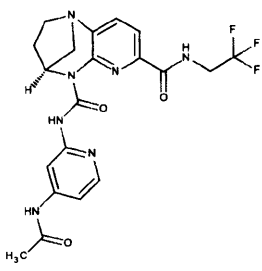
10

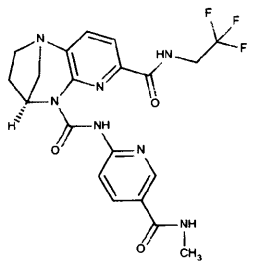
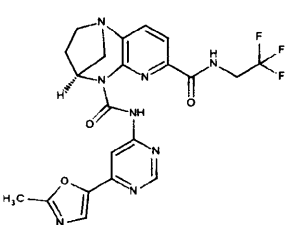
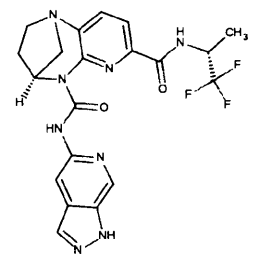
20

30

40

		2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
162		(9S)-8-N-{6-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリミジン-4-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A	10 20
163		(9S)-8-N-{1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A	30
164		(9S)-8-N-(4-エチニルピリジン-2-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-	A	A	40

		5, 8-ジカルボキサミド			
165		(9S)-8-N-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A	10 20
166		(9S)-8-N-(7H-プリン-2-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A	30
167		(9S)-8-N-(4-アセトアミドピリジン-2-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン	A	A	40

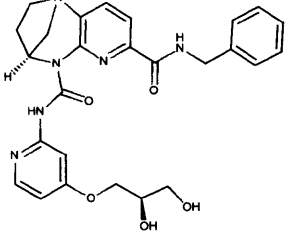
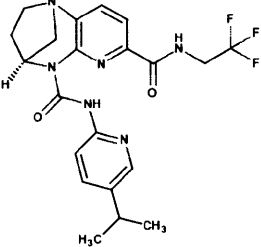
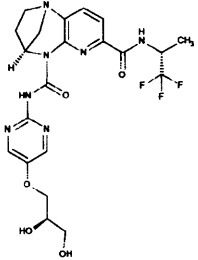
		- 5, 8-ジカルボキサミド		
168		(9S)-8-N-[5-(メチルカルバモイル)ピリジン-2-イル]-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7)、3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
169		(9S)-8-N-[6-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)ピリミジン-4-イル]-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7)、3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
170		(9S)-8-N-{1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-5-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-ト	A	A

10

20

30

40

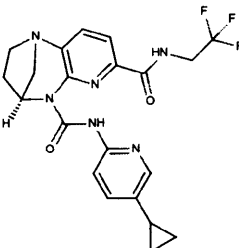
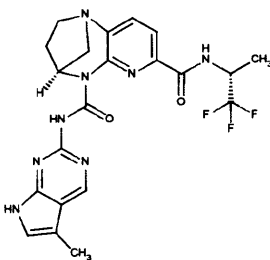
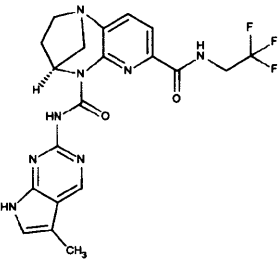
		リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド		
171		(9S)-5-N-ベンジル-8- -N-{4-[(2R)-2, 3- -ジヒドロキシプロポキシ]ピリ ジン-2-イル}-1, 6, 8- -トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカ ルボキサミド	A	A
172		(9S)-8-N-[5-(プロ パン-2-イル)ピリジン-2- イル]-5-N-(2, 2, 2- トリフルオロエチル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
173		(9S)-8-N-{5-[(2 R)-2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ]ピリミジン-2-イル} -5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2- イル]-1, 6, 8-トリアザト リシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2(7), 3, 5-トリ	A	A

10

20

30

40

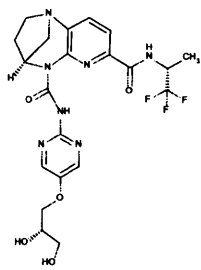
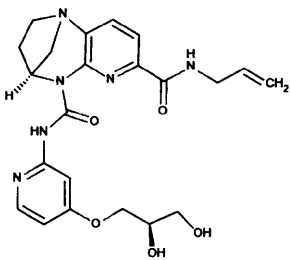
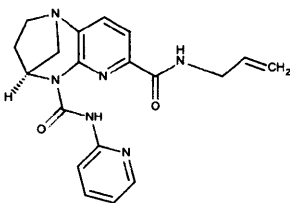
		エン-5, 8-ジカルボキサミド		
174		(9S)-8-N-(5-シクロ プロピルピリジン-2-イル)- 5-N-(2, 2, 2-トリフル オロエチル)-1, 6, 8-トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカー-2 (7), 3, 5 -トリエン-5, 8-ジカルボキ サミド	A	A
175		(9S)-8-N-{5-メチル -7H-ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-2-イル}-5-N- [(2R)-1, 1, 1-トリフ ルオロプロパン-2-イル]- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカー 2, 4, 6-トリエン-5, 8- ジカルボキサミド	A	A
176		(9S)-8-N-{5-メチル -7H-ピロロ [2, 3-d] ピ リミジン-2-イル}-5-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチ ル)-1, 6, 8-トリアザシシ クロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデ カー-2, 4, 6-トリエン-5,	A	A

10

20

30

40

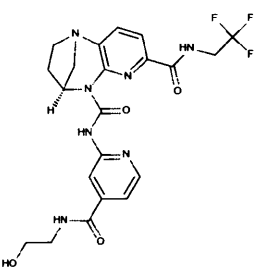
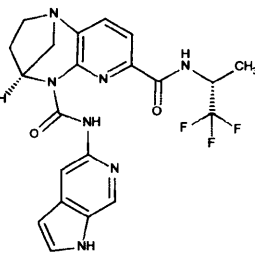
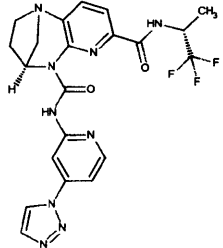
		8-ジカルボキサミド		
177		(9S)-8-N-{5-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリミジン-2-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
178		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-5-N-(プロパー-2-エン-1-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
179		(9S)-5-N-(プロパー-2-エン-1-イル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-	A	A

10

20

30

40

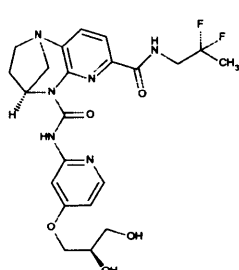
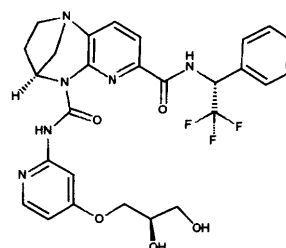
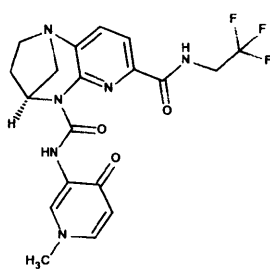
		5, 8-ジカルボキサミド		
180		(9S)-8-N-{4-[(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]ピリジン-2-イル}-5-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
181		(9S)-8-N-{1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-5-イル}-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
182		(9S)-8-N-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリ	A	A

10

20

30

40

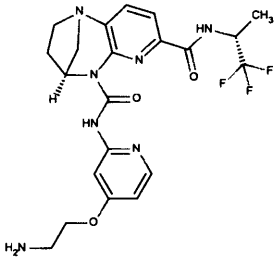
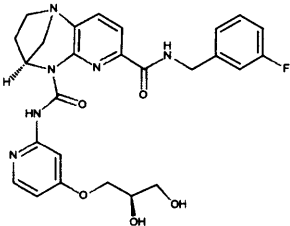
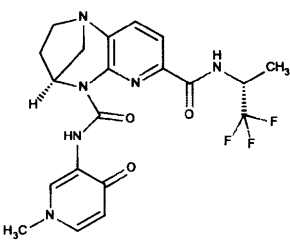
		シクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド デカー-2 (7), 3, 5-トリエ ン-5, 8-ジカルボキサミド		
183		(9S) - 5-N- (2, 2-ジ フルオロプロピル) - 8-N- { 4- [(2R) - 2, 3-ジヒ ドロキシプロポキシ] ピリジン- 2-イル} - 1, 6, 8-トリア ザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	B	A
184		(9S) - 8-N- { 4- [(2 R) - 2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ] ピリジン-2-イル} - 5-N- [(1R) - 2, 2, 2 -トリフルオロ-1-フェニルエ チル] - 1, 6, 8-トリアザト リシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
185		(9S) - 8-N- (1-メチル - 4-オキソ-1, 4-ジヒドロ ピリジン-3-イル) - 5-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチ ル) - 1, 6, 8-トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド	A	A

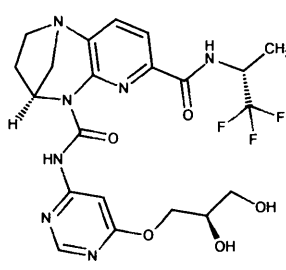
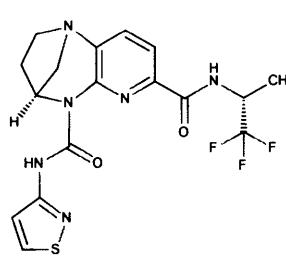
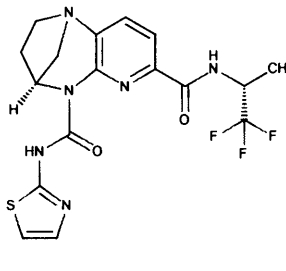
10

20

30

40

		デカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
186		(9S)-8-N-[4-(2-アミノエトキシ)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ^{2, 7}]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A	10 20
187		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-5-N-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ^{2, 7}]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	30
188		(9S)-8-N-(1-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-イル)-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ	B	A	40

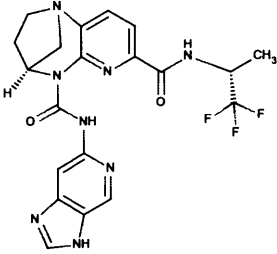
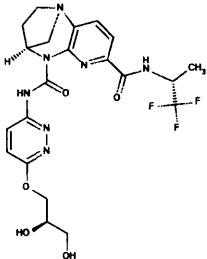
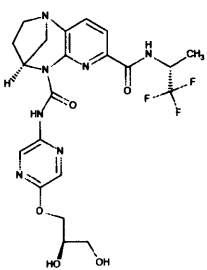
		[7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド		
189		(9S)-8-N-{6-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ) ピリミジン-4-イル} -5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2- イル]-1, 6, 8-トリアザト リシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
190		(9S)-8-N-(1, 2-チ アゾール-3-イル)-5-N- [(2R)-1, 1, 1-トリフ ルオロプロパン-2-イル]- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A
191		(9S)-8-N-(1, 3-チ アゾール-2-イル)-5-N- [(2R)-1, 1, 1-トリフ ルオロプロパン-2-イル]- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン-	A	A

10

20

30

40

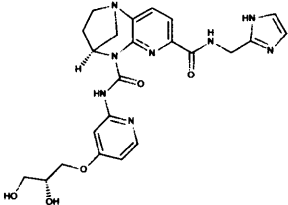
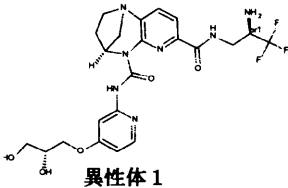
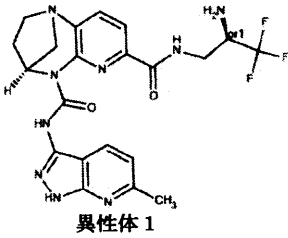
		5, 8-ジカルボキサミド		
192		(9S)-8-N-{3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
193		(9S)-8-N-{6-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリダジン-3-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
194		(9S)-8-N-{5-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピラジン-2-イル}-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリ	A	A

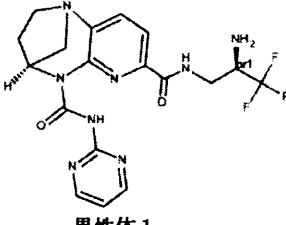
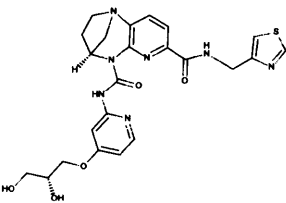
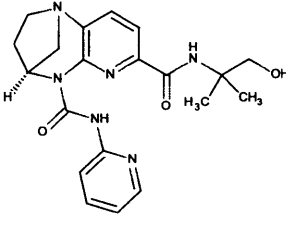
10

20

30

40

		シクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ド デカ-2 (7), 3, 5-トリエ ン-5, 8-ジカルボキサミド			
195		(9S) - 8-N- {4- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ] ピリジン-2-イル} - 5-N- (1H-イミダゾール- 2-イルメチル) -1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2, 4, 6 -トリエン-5, 8-ジカルボキ サミド	B	A	10 20
196	 異性体 1	(9S) - 5-N- [(2R) - 2-アミノ-3, 3, 3-トリフ ルオロプロピル] -8-N- {4 - [(2R) - 2, 3-ジヒドロ キシプロポキシ] ピリジン-2- イル} -1, 6, 8-トリアザト リシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A	30
197	 異性体 1	(9S) - 5-N- [(2R) - 2-アミノ-3, 3, 3-トリフ ルオロプロピル] -8- {6-メ チル-1H-ピラゾロ [3, 4- b] ピリジン-3-イル} -1, 6, 8-トリアザトリシクロ	B	A	40

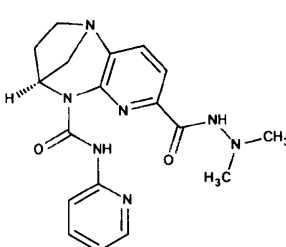
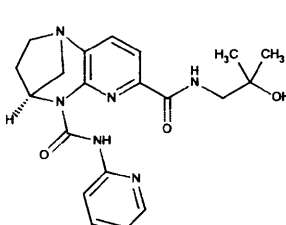
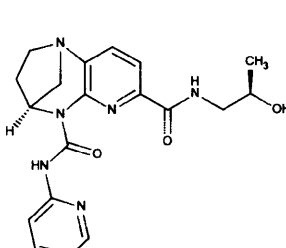
		[7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド		
198	 異性体 1	(9S)-5-N-[(2R)- 2-アミノ-3, 3, 3-トリフ ルオロプロピル]-8-N-(ピ リミジン-2-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカ ルボキサミド	B	A
199		(9S)-8-N-{4-[(2 R)-2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ]ピリジン-2-イル}- 5-N-(1, 3-チアゾール- 4-イルメチル)-1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカ ルボキサミド	B	A
200		(9S)-5-N-(1-ヒドロ キシ-2-メチルプロパン-2- イル)-8-N-(ピリジン-2 -イル)-1, 6, 8-トリアザ トリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ	B	A

10

20

30

40

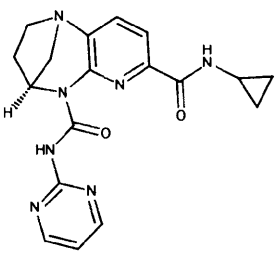
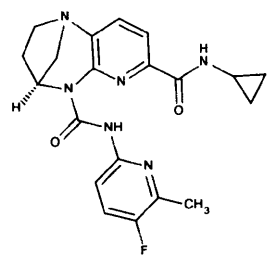
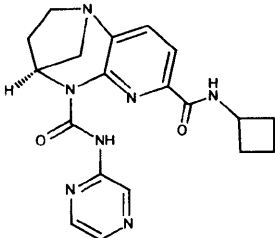
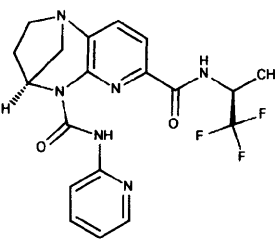
		ド		
201		(9S) - 5 - (N', N' - ジメチルヒドラジンカルボニル) - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-8-カルボキサミド	B	A
202		(9S) - 5 - N - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
203		(9S) - 5 - N - [(2R) - 2-ヒドロキシプロピル] - 8 - N - (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

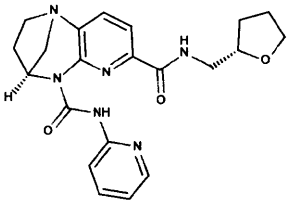
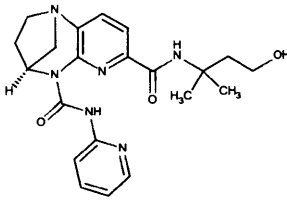
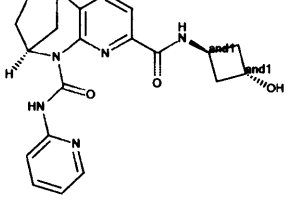
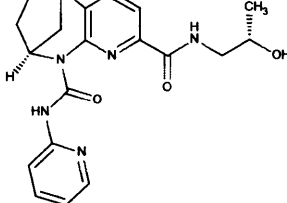
204		(9S) - 5 - N - シクロプロピル - 8 - N - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
205		(9S) - 5 - N - シクロプロピル - 8 - N - (5 - フルオロ - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
206		(9S) - 5 - N - シクロブチル - 8 - N - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
207		(9S) - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

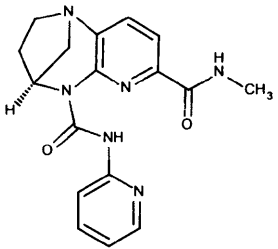
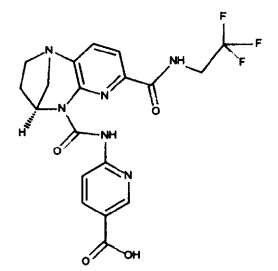
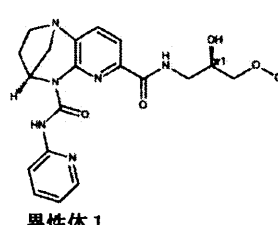
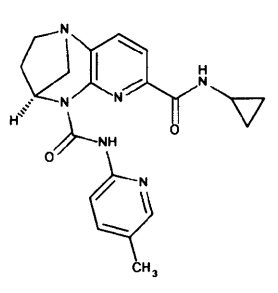
208		(9S)-5-N-[(2S)-オキソラン-2-イルメチル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
209		(9S)-5-N-(4-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
210		(9S)-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-[(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロプロチル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
211		(9S)-5-N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

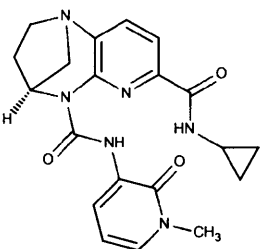
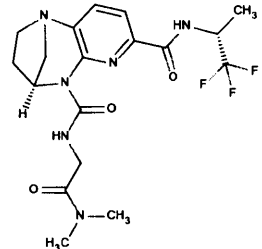
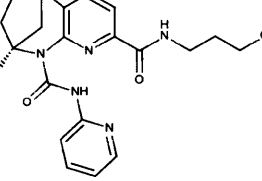
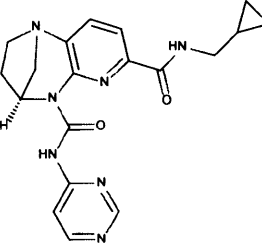
212		(9S)-5-N-メチル-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
213		6-{[(9S)-5-[(2,2,2-トリフルオロエチル)カルバモイル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-8-カルボニル]アミノ}ピリジン-3-カルボン酸	B	A
214	 異性体1	(9S)-5-N-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル]-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
215		(9S)-5-N-シクロプロピル-8-N-(5-メチルピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

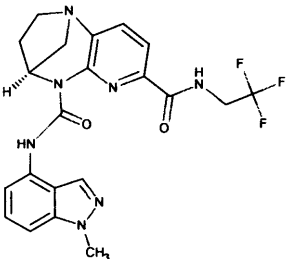
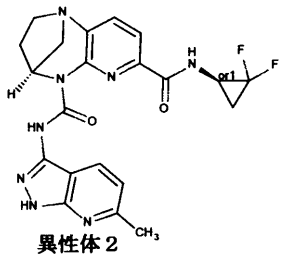
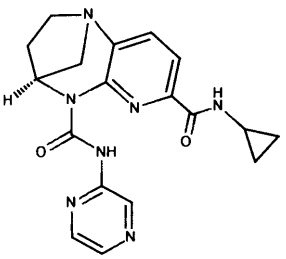
216		(9S) - 5 - N - シクロプロピ ル - 8 - N - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジ ン - 3 - イル) - 1, 6, 8 - ト リアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボ キサミド	B	A
217		(9S) - 8 - N - [(ジメチル カルバモイル) メチル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリ フルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
218		(9S) - 5 - N - (3 - ヒドロ キシプロピル) - 8 - N - (ピリ ジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカ ルボキサミド	B	A
219		(9S) - 5 - N - (シクロプロ ピルメチル) - 8 - N - (ピリミ ジン - 4 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカ	B	A

10

20

30

40

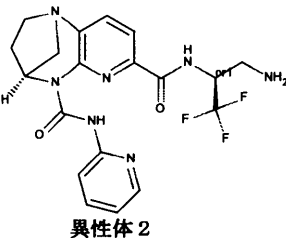
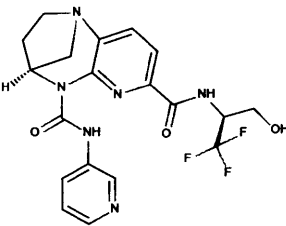
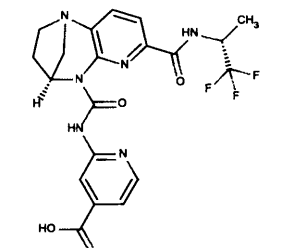
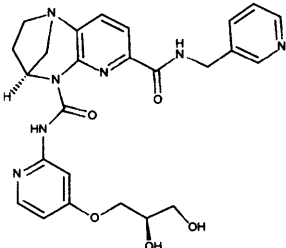
		ルボキサミド		
220		(9S)-8-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
221	 異性体 2	(9S)-5-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-{6-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル}-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
222		(9S)-5-N-シクロプロピル-8-N-(ピラジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

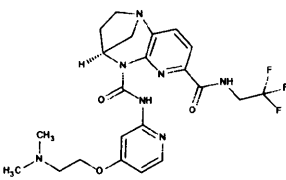
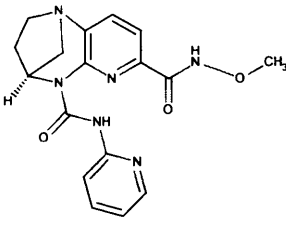
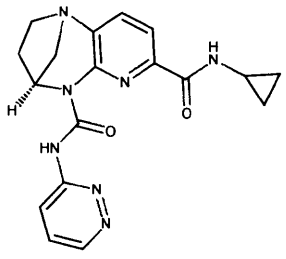
223	 異性体 2	(9S) - 5 - N - [(2S) - 3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
224		(9S) - 8 - N - (ピリジン - 3 - イル) - 5 - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A
225		2 - { [(9S) - 5 - { [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] カルバモイル } - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 8 - カルボニル] アミノ } ピリジン - 4 - カルボン酸	B	A
226		(9S) - 8 - N - { 4 - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン - 2 - イル } - 5 - N - (ピリジン - 3 - イルメチル) - 1, 6, 8 - トリアザト	B	A

10

20

30

40

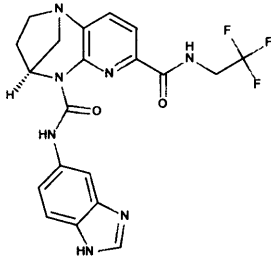
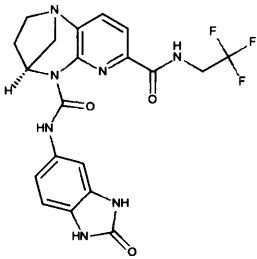
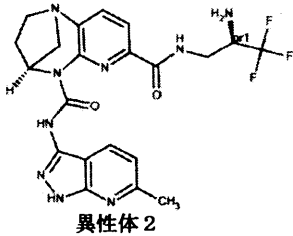
		リシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド		
227		(9S)-8-N-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピ リジン-2-イル}-5-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチ ル)-1, 6, 8-トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド デカ-2 (7), 3, 5-トリエ ン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
228		(9S)-5-N-メトキシ-8 -N-(ピリジン-2-イル)- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ- 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	B	A
229		(9S)-5-N-シクロプロピ ル-8-N-(ピリダジン-3- イル)-1, 6, 8-トリアザト リシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

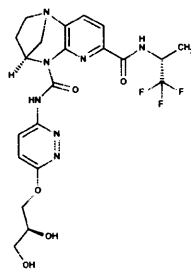
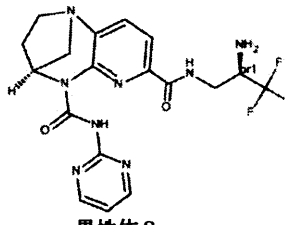
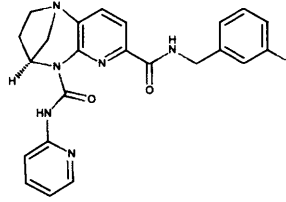
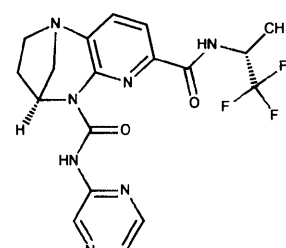
231		(9S) - 8-N- (1H-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル) - 5-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A
232		(9S) - 8-N- (2-オキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-5-イル) - 5-N- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	C	B
233		(9S) - 5-N- [(2R) - 2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル] - 8- { 6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル } - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

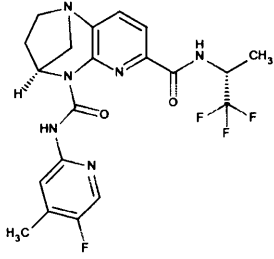
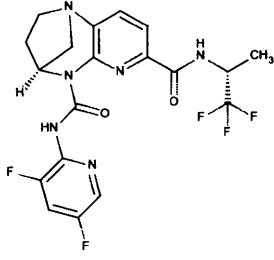
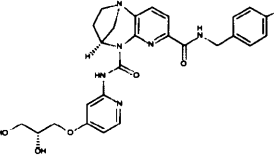
234		(9S) - 8-N- {6- [(2S) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリダジン-3-イル} - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
235	 異性体 2	(9S) - 5-N- [(2R) - 2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロピル] - 8-N- (ピリミジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2, 4, 6-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
236		(9S) - 5-N- [(3-フルオロフェニル) メチル] - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
237		(9S) - 8-N- (ピラジン-2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2.	A	A

10

20

30

40

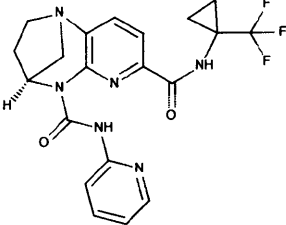
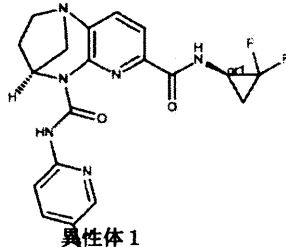
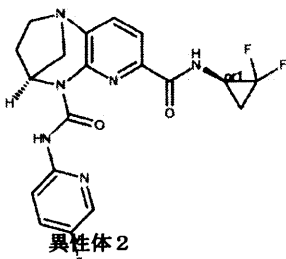
		1. 0 ² , ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカル ボキサミド		
238		(9S)-8-N-(5-フルオ ロ-4-メチルピリジン-2-イ ル)-5-N-[(2R)-1, 1,1-トリフルオロプロパン- 2-イル]-1,6,8-トリア ザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-ト リエン-5,8-ジカルボキサミ ド	A	A
239		(9S)-8-N-(3,5-ジ フルオロピリジン-2-イル)- 5-N-[(2R)-1,1,1- トリフルオロプロパン-2-イ ル]-1,6,8-トリアザトリ シクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ド デカ-2(7),3,5-トリエ ン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
240		(9S)-8-N-{4-[(2 R)-2,3-ジヒドロキシプロ ポキシ]ピリジン-2-イル}- 5-N-[(4-フルオロフェニ ル)メチル]-1,6,8-トリア ザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5	A	A

10

20

30

40

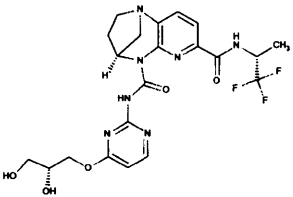
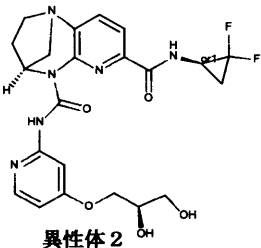
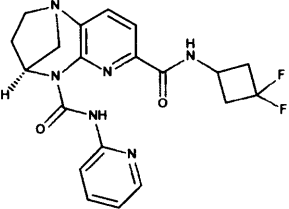
		ートリエンー5, 8ージカルボキ サミド		
241		(9S) - 8 - N - (ピリジン- 2-イル) - 5 - N - [1 - (ト リフルオロメチル) シクロプロピ ル] - 1, 6, 8 - トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ド デカ-2 (7), 3, 5 - トリエ ン-5, 8 - ジカルボキサミド	A	A
242	 異性体1	(9S) - 5 - N - [(1R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピ ル] - 8 - N - (5 - フルオロピ リジン-2-イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5 - トリエン-5, 8 - ジカ ルボキサミド	A	A
243	 異性体2	(9S) - 5 - N - [(1R) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピ ル] - 8 - N - (5 - フルオロピ リジン-2-イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5 - トリエン-5, 8 - ジカ ルボキサミド	A	A

10

20

30

40

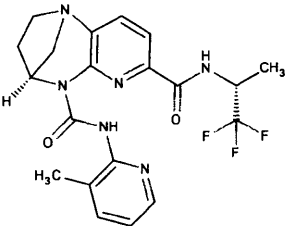
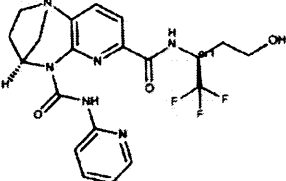
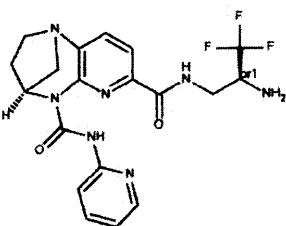
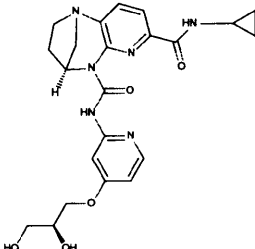
244		(9S) - 8-N- {4- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリミジン-2-イル} - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
245	 異性体 2	(9S) - 5-N- [(1R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 8-N- {4- [(2R) - 2, 3-ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン-2-イル} - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
246		(9S) - 5-N- (3, 3-ジフルオロシクロブチル) - 8-N- (ピリジン-2-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

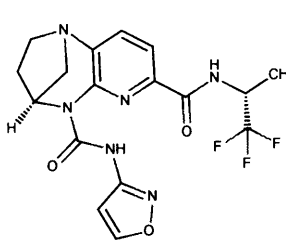
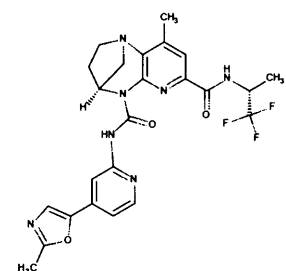
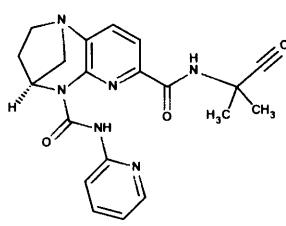
10

20

30

40

247		(9S) - 8 - N - (3 - メチル ピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフ ルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A	10
248	 異性体 2	(9S) - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2S) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 4 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシク ロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	B	A	20
249	 異性体 1	(9S) - 5 - N - [(2S) - 2 - アミノ - 3, 3, 3 - トリフ ルオロプロピル] - 8 - N - (ピ リジン - 2 - イル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカ ルボキサミド	B	A	30
250		(9S) - 5 - N - シクロプロピ ル - 8 - N - { 4 - [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキ シ] ピリジン - 2 - イル } - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ	A	A	40

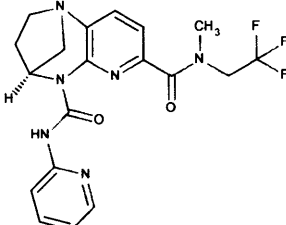
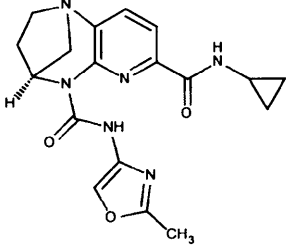
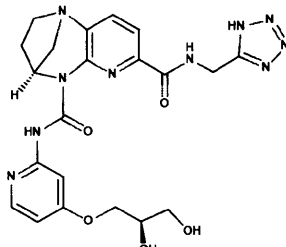
		[7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド		
251		(9S)-8-N-(1, 2-オ キサゾール-3-イル)-5-N -[(2R)-1, 1, 1-トリ フルオロプロパン-2-イル]- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	B	A
252		(9S)-3-メチル-8-N- [4-(2-メチル-1, 3-オ キサゾール-5-イル) ピリジン -2-イル]-5-N-[(2 R)-1, 1, 1-トリフルオロ プロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
253		(9S)-5-N-(2-メチル ブタ-3-イン-2-イル)-8 -N-(ピリジン-2-イル)- 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン-	B	A

10

20

30

40

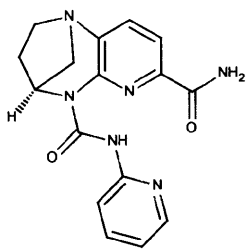
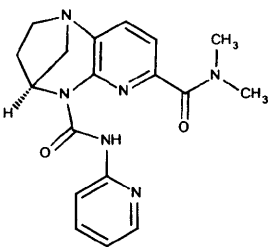
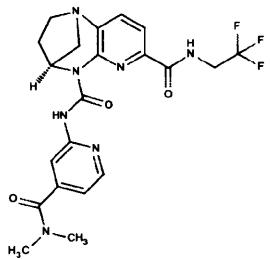
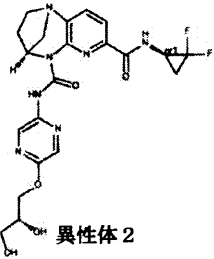
		5, 8-ジカルボキサミド		
254		(9S)-5-N-メチル-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
255		(9S)-5-N-シクロプロピル-8-N-(2-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
256		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-5-N-(1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イルメチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

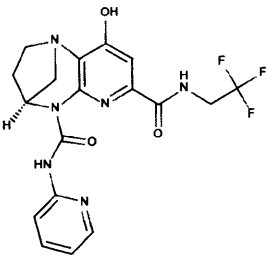
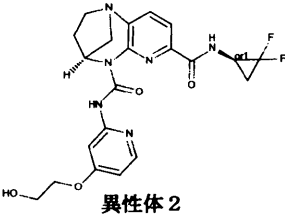
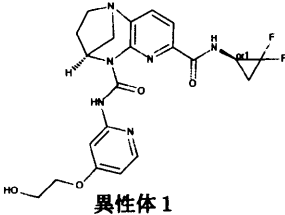
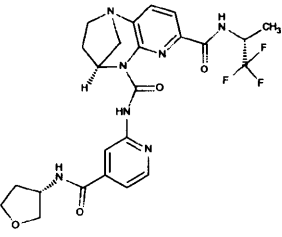
257		(9S)-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
258		(9S)-5-N,5-N-ジメチル-8-N-(ピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	C	B
259		(9S)-8-N-[4-(ジメチルカルバモイル)ピリジン-2-イル]-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
260		(9S)-5-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-{5-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピラジン-2-イル}-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

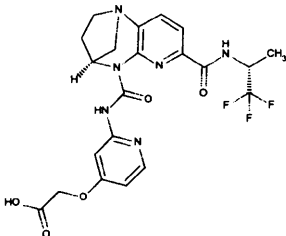
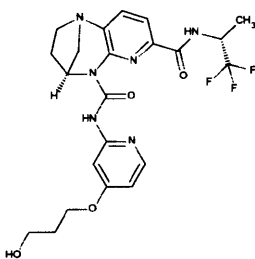
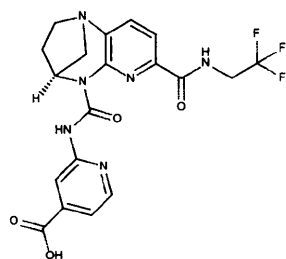
261		(9S) - 3-ヒドロキシ-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,6,8-トリアザトリシクロ [7.2.1.0 ² ,7] ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
262	 異性体 2	(9S) - 5-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ [7.2.1.0 ² ,7] ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A
263	 異性体 1	(9S) - 5-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ [7.2.1.0 ² ,7] ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
264		(9S) - 8-N-(4-{[(3S)-オキソラン-3-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロ	C	B

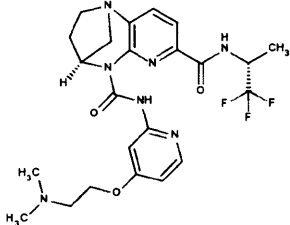
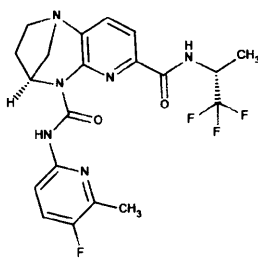
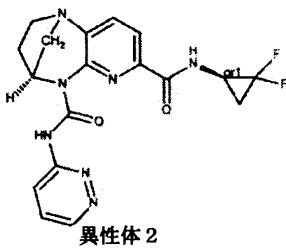
10

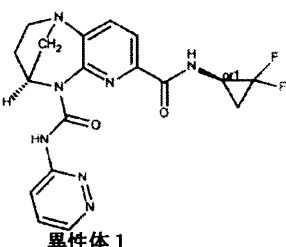
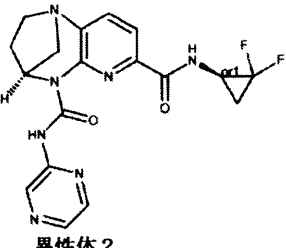
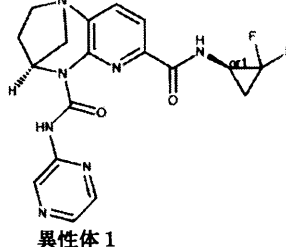
20

30

40

		パン-2-イル] -1, 6, 8- トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカ ルボキサミド			
265		2- { [(9S) -5- { [(2R) -1, 1, 1-トリ フルオロプロパン-2-イル] カ ルバモイル} -1, 6, 8-トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ², ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5 -トリエン-8-カルボニル] ア ミノ} ピリジン-4-イル) オキ シ] 酢酸	B	A	10
266		(9S) -8-N- [4- (3- ヒドロキシプロポキシ) ピリジン -2-イル] -5-N- [(2 R) -1, 1, 1-トリフルオロ プロパン-2-イル] -1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	30
267		2- { [(9S) -5- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) カ ルバモイル] -1, 6, 8-トリ アザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ², ⁷] ドデカ-2 (7), 3, 5 -トリエン-8-カルボニル] ア	B	A	40

		ミノ} ピリジン-4-カルボン酸			
268		(9S)-8-N-{4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン-2-イル}-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	A	10
269		(9S)-8-N-(5-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A	30
270	 異性体2	(9S)-5-N-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-(ピリダジン-3-イル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ² , ⁷]ドデカ-2, 4, 6-トリエン	A	A	40

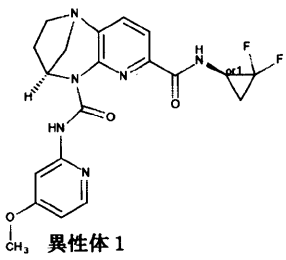
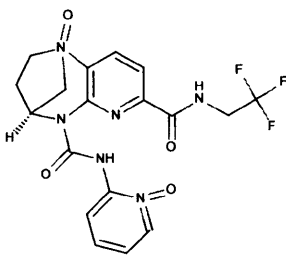
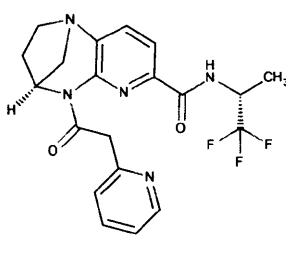
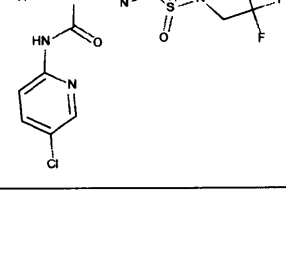
		ー5, 8ージカルボキサミド		
271	 異性体1	(9S)ー5ーNー[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]ー8ーNー(ピリダジンー3ーイル)ー1, 6, 8ートリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカー2, 4, 6ートリエンー5, 8ージカルボキサミド	B	A
272	 異性体2	(9S)ー5ーNー[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]ー8ーNー(ピラジンー2ーイル)ー1, 6, 8ートリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカー2(7), 3, 5ートリエンー5, 8ージカルボキサミド	A	A
273	 異性体1	(9S)ー5ーNー[(1R)ー2, 2ージフルオロシクロプロピル]ー8ーNー(ピラジンー2ーイル)ー1, 6, 8ートリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , ⁷]ドデカー2(7), 3, 5ートリエンー5, 8ージカルボキサミド	B	A

10

20

30

40

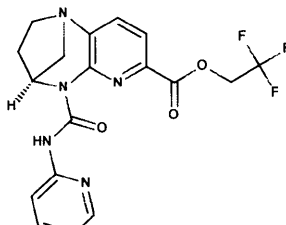
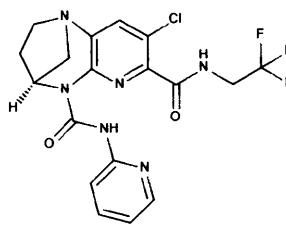
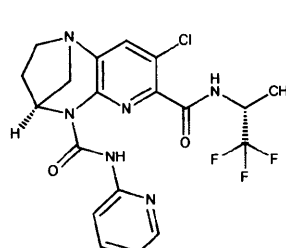
274	 異性体 1	(9S)-5-N-[(1R)-2,2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-(4-メトキシピリジン-2-イル)-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A
275		(9S)-1-オキソ-8-N-(1-オキソ-1λ ⁵ -ピリジン-2-イル)-5-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1λ ⁵ ,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	C	A
276		(9S)-8-[2-(ピリジン-2-イル)アセチル]-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5-カルボキサミド	C	B
277		(9S)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(2,2,2-トリフルオロエチル)スルファモイル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5-カルボキサミド	C	B

10

20

30

40

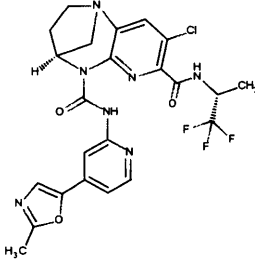
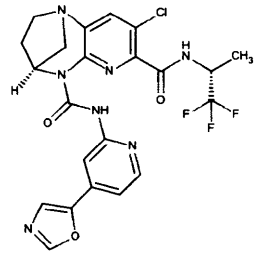
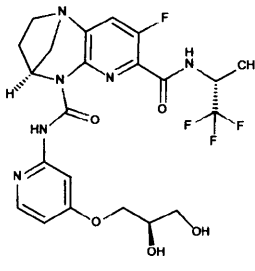
		0 ² , 7] ドデカー-2, 4, 6-トリエン-8-カルボキサミド		
278		(9S)-8-[(pyridin-2-yl)carbamoyl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ² , 7]ドデカー2(7), 3, 5-トリエン-5-カルボキシレート	B	A
279		(9S)-4-クロロ-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7]ドデカー2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A
280		(9S)-4-クロロ-8-N-(ピリジン-2-イル)-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7]ドデカー2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	A

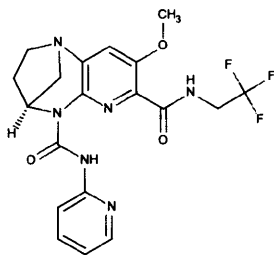
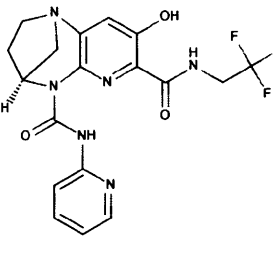
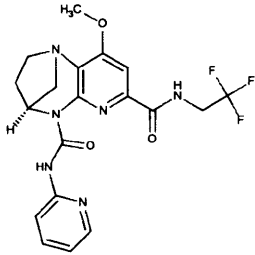
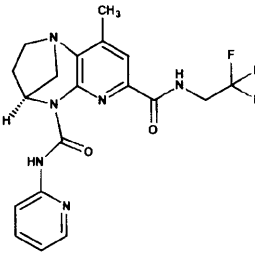
10

20

30

40

281		(9S)-4-クロロ-8-N-[4-(2-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	B	A	10
282		(9S)-4-クロロ-8-N-[4-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2,4,6-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A	20
283		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-4-フルオロ-5-N-[(2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1,6,8-トリアザトリシクロ[7.2.1.0 ^{2,7}]ドデカ-2(7),3,5-トリエン-5,8-ジカルボキサミド	A	A	40

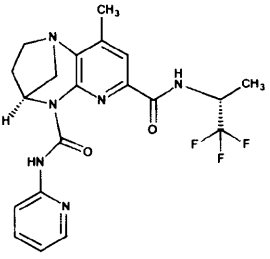
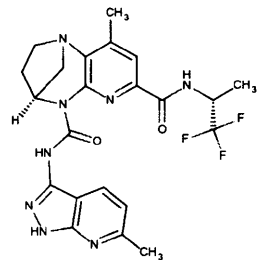
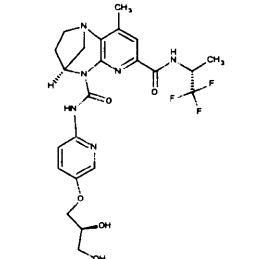
284		(9S)-4-メトキシ-8-N- - (ピリジン-2-イル) -5- N- (2, 2, 2-トリフルオロ エチル) -1, 6, 8-トリアザ トリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	A	A
285		(9S)-4-ヒドロキシ-8- N- (ピリジン-2-イル) -5- N- (2, 2, 2-トリフルオロ エチル) -1, 6, 8-トリア ザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	A	A
286		(9S)-3-メトキシ-8-N- - (ピリジン-2-イル) -5- N- (2, 2, 2-トリフルオロ エチル) -1, 6, 8-トリアザ トリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	A	A
287		(9S)-3-メチル-8-N- - (ピリジン-2-イル) -5-N - (2, 2, 2-トリフルオロエ チル) -1, 6, 8-トリアザト リシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7]	A	A

10

20

30

40

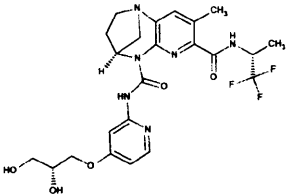
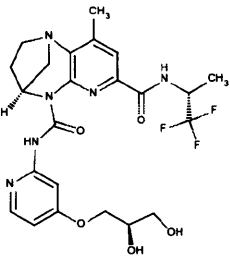
		ドデカ-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド		
288		(9S)-3-メチル-8-N- (ピリジン-2-イル)-5-N -[(2R)-1, 1, 1-トリ フルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7'] ドデカ- 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	A
289		(9S)-3-メチル-8-N- {6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イ ル} -5-N- [(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン- 2-イル] -1, 6, 8-トリア ザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7'] ドデカ-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	A	A
290		(9S)-8-N- {5- [(2 S)-2, 3-ジヒドロキシプロ ポキシ] ピリジン-2-イル} - 3-メチル-5-N- [(2R) -1, 1, 1-トリフルオロプロ パン-2-イル] -1, 6, 8-	A	A

10

20

30

40

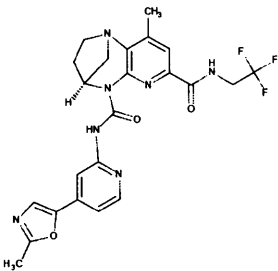
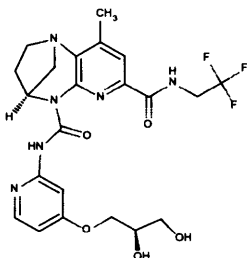
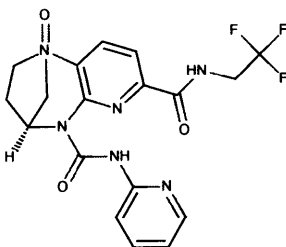
		トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド		
291		(9S) - 8 - N - { 4 - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン - 2 - イル } - 4 - メチル - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
292		(9S) - 8 - N - { 4 - [(2R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロポキシ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B

10

20

30

40

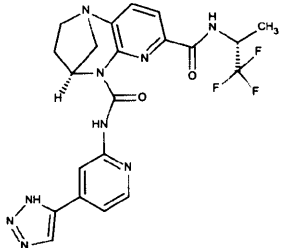
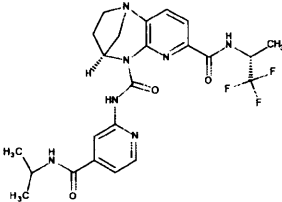
293		(9S) - 3 - メチル - 8 - N - [4 - (2 - メチル - 1, 3 - オ キサゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	B
294		(9S) - 8 - N - { 4 - [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロ ボキシ] ピリジン - 2 - イル } - 3 - メチル - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	B
295		(9S) - 1 - オキソ - 8 - N - (ピリジン - 2 - イル) - 5 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエ チル) - 1 λ ⁵ , 6, 8 - トリアザ トリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカー 2 (7) , 3, 5 - ト リエン - 5, 8 - ジカルボキサミ ド	B	A

10

20

30

40

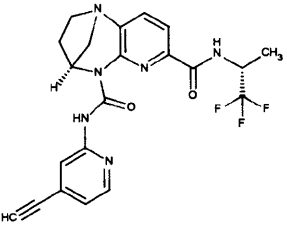
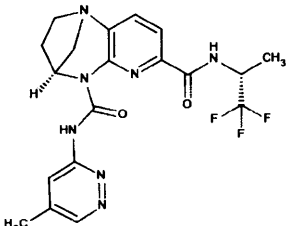
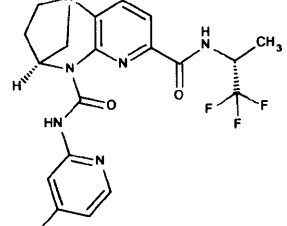
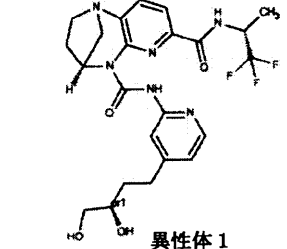
296		(9S) - 8-N - [4 - (1H - 1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) ピリジン-2-イル] - 5-N - [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
297		(9S) - 8-N - {4 - [(プロパン-2-イル) カルバモイル] ピリジン-2-イル} - 5-N - [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
298	 異性体 1	(9S) - 5-N - [(1R) - 2, 2-ジフルオロシクロプロピル] - 8-N - (6-メトキシピリミジン-4-イル) - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ^{2, 7}] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	B

10

20

30

40

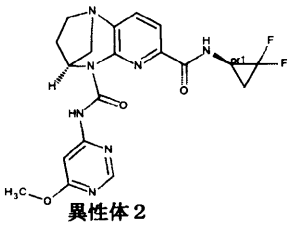
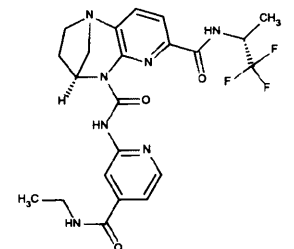
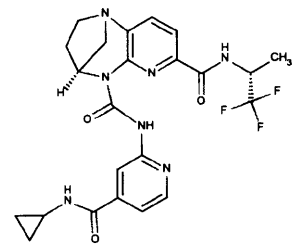
299		(9S) - 8-N- (4-エチニルピリジン-2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
300		(9S) - 8-N- (5-メチルピリダジン-3-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
301		(9S) - 8-N- (4-ヒドロキシピリジン-2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B
302		(9S) - 8-N- { 4- [(3R) - 3, 4-ジヒドロキシブチル] ピリジン-2-イル } - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]	A	B

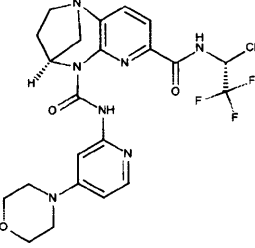
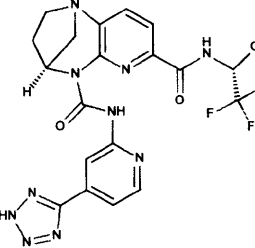
10

20

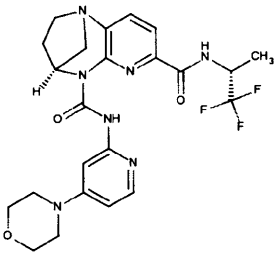
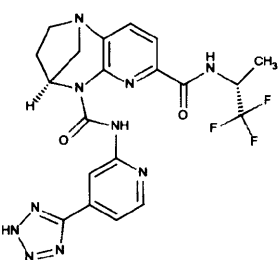
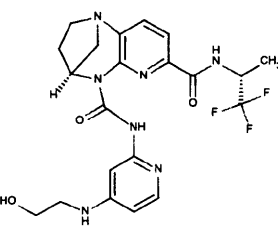
30

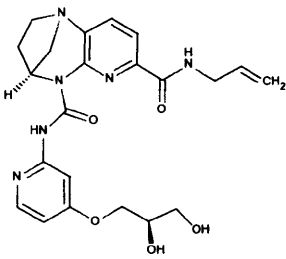
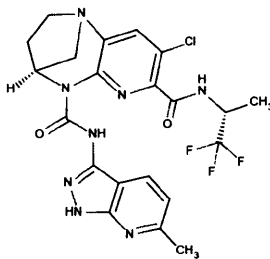
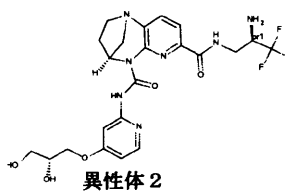
40

		－1, 6, 8－トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ－2 (7), 3, 5－トリエン－5, 8－ジカルボキサミド			
303	 異性体 2	(9S)－5－N－[(1R)－2, 2－ジフルオロシクロプロピル]－8－N－(6－メトキシピリジン－4－イル)－1, 6, 8－トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ－2 (7), 3, 5－トリエン－5, 8－ジカルボキサミド	A	B	10
304	 H₃C	(9S)－8－N－[4－(エチルカルバモイル)ピリジン－2－イル]－5－N－[(2R)－1, 1, 1－トリフルオロプロパン－2－イル]－1, 6, 8－トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ－2 (7), 3, 5－トリエン－5, 8－ジカルボキサミド	A	B	20
305	 H₃C	(9S)－8－N－[4－(シクロプロピルカルバモイル)ピリジン－2－イル]－5－N－[(2R)－1, 1, 1－トリフルオロプロパン－2－イル]－1, 6, 8－トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0², 7] ドデカ－2	A	B	30
					40

		(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
306	 異性体1	(9S)-5-N-[(1R)-2, 2-ジフルオロシクロプロピル]-8-N-{4-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン-2-イル}-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ^{2, 7}]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	B	B	10
307		(9S)-8-N-[4-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ^{2, 7}]ドデカ-2(7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B	30
308		(9S)-8-N-[4-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリア	A	B	40

		ザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミ ド			
309		(9S) - 8-N- {4- [(2 -ヒドロキシエチル) アミノ] ピ リジン-2-イル} - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフ ルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド	A	B	10
310		(9S) - 8-N- (3, 5-ジ フルオロピリジン-2-イル) - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1- トリフルオロプロパン-2-イ ル] - 1, 6, 8-トリアザトリ シクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ド デカー 2 (7), 3, 5-トリエ ン-5, 8-ジカルボキサミド	B	B	20
311		(9S) - 8-N- {4- [(2 -ヒドロキシエチル) アミノ] ピ リジン-2-イル} - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフ ルオロプロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー	A	B	30
					40

		2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド			
312		(9S)-8-N-[4-(モルホリン-4-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B	10
313		(9S)-8-N-[4-(2H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)ピリジン-2-イル]-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-1, 6, 8-トリアザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7]ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B	20
314		(9S)-8-N-{4-[(2-ヒドロキシエチル)アミノ]ピリジン-2-イル}-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル]-	A	B	30
					40

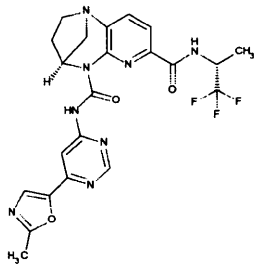
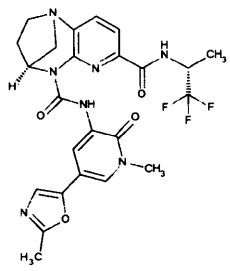
		1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー 2 (7), 3, 5-トリエン- 5, 8-ジカルボキサミド		
315		(9S)-8-N-{4-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロ ポキシ]ピリジン-2-イル}- 5-N-(プロパ-2-エン-1 -イル)-1, 6, 8-トリアザ トリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	B	B
316		(9S)-4-クロロ-8-N- {6-メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b]ピリジン-3-イ ル}-5-N-[(2R)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン- 2-イル]-1, 6, 8-トリア ザトリシクロ[7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカー2, 4, 6-トリエン -5, 8-ジカルボキサミド	B	B
317		(9S)-5-N-[(2R)- 2-アミノ-3, 3, 3-トリフ ルオロプロピル]-8-N-{4 -[(2R)-2, 3-ジヒドロ キシプロポキシ]ピリジン-2- イル}-1, 6, 8-トリアザト	B	B

10

20

30

40

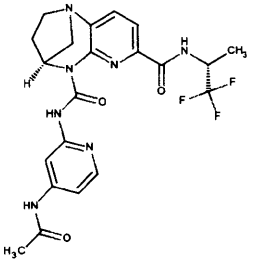
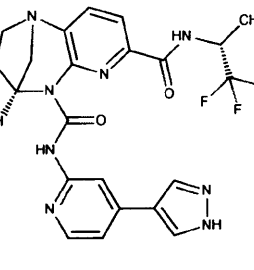
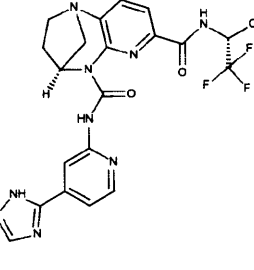
		リシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリ エン-5, 8-ジカルボキサミド		
318		(9S) - 8-N- [6- (2- メチル-1, 3-オキサゾール- 5-イル) ピリミジン-4-イ ル] - 5-N- [(2R) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン- 2-イル] - 1, 6, 8-トリア ザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-ト リエン-5, 8-ジカルボキサミ ド	A	B
319		(9S) - 8-N- [1-メチル - 5- (2-メチル-1, 3-オ キサゾール-5-イル) - 2-オ キソ-1, 2-ジヒドロピリジン - 3-イル] - 5-N- [(2 R) - 1, 1, 1-トリフルオロ プロパン-2-イル] - 1, 6, 8-トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , 7] ドデカ-2 (7), 3, 5-トリエン-5, 8-ジカルボキサミド	A	B

10

20

30

40

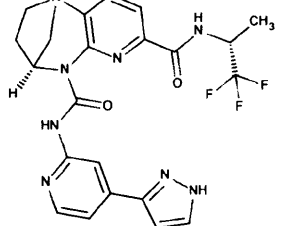
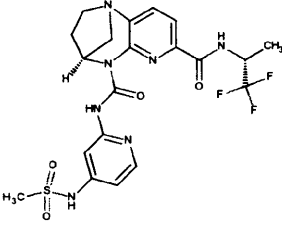
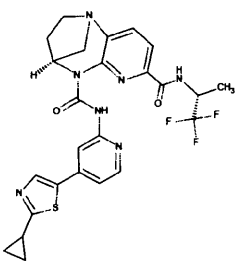
320		(9S)-8-N-(4-acetamidopyridin-2-yl)-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-propyl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2,4,6-trien-5,8-dicarboxamide	A	B
321		(9S)-8-N-[4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-propyl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	A	B
322		(9S)-8-N-[4-(1H-1,2,4-triazol-5-yl)pyridin-2-yl]-5-N-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-propyl]-1,6,8-triazatricyclo[7.2.1.0 ^{2,7}]dodeca-2(7),3,5-trien-5,8-dicarboxamide	A	B

10

20

30

40

323		(9S) - 8 - N - [4 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2 (7) , 3, 5 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	B
324		(9S) - 8 - N - (4 - メタンスルホンアミドピリジン - 2 - イル) - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	B
325		(9S) - 8 - N - [4 - (2 - シクロプロピル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - N - [(2R) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル] - 1, 6, 8 - トリアザトリシクロ [7. 2. 1. 0 ² , ⁷] ドデカ - 2, 4, 6 - トリエン - 5, 8 - ジカルボキサミド	A	B

【0974】

実施例326

本発明は、細胞の寿命を増加させる、ならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおいて有用であることが科学

10

20

30

40

50

文献で知られているサーチュイン調節因子に関する。

【0975】

治療上の可能性に加えて、SIRT1 活性および低分子サーチュイン調節因子による活性化の構造的および生物物理学的研究は、サーチュインの生物学的機能、サーチュイン活性化の作用機序の理解を促進し、新規サーチュイン調節因子を同定するアッセイの開発を助けるのに有用であるだろう。

【0976】

前記に基づいて、以下の参考文献をそれぞれ引用して、本発明の化合物のサーチュイン調節因子としての有用性、および以下の参考文献に例示または開示される種々の疾患との相互作用を証明する。

10

【0977】

1. Marcia C. Haigis および David A. Sinclair, Mammalian Sirtuins: Biological Insights and Disease Relevance, Annu Rev Pathol. 2010; 5: 253-295.

Haigis および Sinclair は以下のように教示している：

「老化は、複数の器官系の健康機能の低下を伴い、II 型糖尿病、神経変性疾患、がんおよび心血管疾患などの疾患の発生率および死亡率の増加をもたらす。歴史的に、研究者は、より良い薬物を設計することを望んで、疾患の根本原因を特定するための戦略として、孤立した器官において個々の経路を調査することに焦点を当ててきた。酵母における老化の研究は、生物の寿命および全体的な健康を増加させる複数の経路に影響を及ぼす、サーチュインとして知られている保存された酵素のファミリーにつながった。10 年前の最初の知られた哺乳動物サーチュイン、SIRT1 の発見以来、サーチュインの酵素学、その調節、ならびに哺乳動物の生理学および寿命を広く改善するその能力に関する我々の理解に大きな進歩があった。この概説は、過去10年間の発見の進歩、および今後数年にわたってこの分野で直面する課題について要約し、議論するものである（要約、この文献中および参考文献を参照）。」

20

【0978】

2. Gizem Donmez 1 ら、SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration, EMBO Mol Med (2013) 5, 344~352.

30

Gizem Donmez 1 らは以下のように教示している：

「サーチュインは、がん、糖尿病、心血管疾患および神経変性疾患などの加齢性疾患に対する保護効果を有することが知られている NAD 依存性タンパク質脱アセチル化酵素である。哺乳動物では、細胞内局在および機能において多様性を示す7つのサーチュイン（SIRT1~7）が存在する。SIRT1 は、寿命延長とカロリー制限の関与との初期の関係のために広範に調査されてきたが、他のサーチュインの重要な生物学的および治療的役割は最近になって認識されてきた。ここでは、神経変性疾患における SIRT1 および SIRT2 の潜在的な役割および効果を概説する。アルツハイマー病（AD）、パーキンソン病（PD）およびハンチントン病（HD）を含む種々の神経変性疾患での SIRT1 および SIRT2 の異なる機能および標的について議論する。また、神経変性状態において考えられる影響によるニューロン分化における SIRT1 の役割を網羅し、これらの障害における SIRT1 および SIRT2 の潜在的治療価値についての見通しで結論づける（要約、この文献中およびその参考文献を参照）。」

40

【0979】

3. Bracke ら、Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: development of siRNA SECosome-based novel therapies; Exp Dermatol. 2014年3月; 23(3): 199~201. doi:10.1111/ex

50

d. 1 2 3 2 1。

特に、Brackeらは以下のように教示している。

「乾癬は多種多様な臨床症状を示す複雑な炎症性皮膚疾患である。ヒトβデフェンシン-2 (hBD-2) は、乾癬病変において高度に上方制御されており、疾患活性のバイオマーカーとして定義されている。我々は、乾癬についての生体工学的皮膚ヒト化マウスモデルにおいて、DEFB4-siRNAを含有するSECosomesの局所施用によってhBD-2を標的化することの潜在的利益を調査した。皮膚構造の正常化および皮膚コンパートメント中の血管の数および大きさの減少による、乾癬表現型の有意な改善が組織学的検査によって観察された。治療によって、トランスグルタミナーゼ活性、フィラグリン発現および角質層出現が正常な再生ヒト皮膚に見られるレベルと同様のレベルに回復する。SECosome技術の使用と併せた、乾癬に対する信頼できる皮膚ヒト化マウスモデルの利用可能性は、この疾患の潜在的な治療標的を同定するための貴重な前臨床的ツールを提供し得る。」

10

【0980】

4. Karl line Guilloteauら、Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22 Recapitulates Some Features of Psoriasis Oncostatin M, IL-1α, and TNF-α、J Immunol 2010; 184: 5263~5270。

Guilloteauらは以下のように教示している：

20

「角化細胞は、環境および免疫細胞の刺激に応じた皮膚炎症の調節に重要な役割を果たす。これらの細胞は、自己分泌もしくは傍分泌様式で免疫細胞に、または直接攻撃者に作用することができる可溶性因子を産生する。角化細胞遺伝子発現に対する36種のサイトカインの活性のスクリーニングによって、IL-17A、IL-22、オンコスタチンM、TNF-αおよびIL-1αが皮膚炎症を誘発する強力なサイトカインとして同定された。これらの5種の炎症促進性サイトカインは、CXCL8およびβデフェンシン2 (BD2) の産生を相乗的に増加させた。さらに、ヒトの皮膚外植片に関する生体外研究によって、サイトカインの同じ組合せに応答したBD2、S100A7、およびCXCL8発現の上方制御が証明された。マウスにおけるこれらの5種のサイトカインのインビボ皮内注射は、好中球浸潤に関連するCXCL1、CXCL2、CXCL3、S100A9、およびBD3の発現を増加させた。我々は、定量的リアルタイムPCR分析を用いてこの相乗効果を確認および拡大し、9種のケモカインおよび12種の抗菌ペプチドの発現の増加を観察した。このサイトカイン組合せの存在下で刺激された角化細胞によるCXCL、CXCL5およびCXCL8の産生は、好中球の走化性活性の増加と関連していた。同様に、BD2、BD3およびS100A7の高い産生は、抗菌活性の増加と関連していた。最後に、この炎症性角化細胞のインビトロモデルで観察された転写プロファイルは、病変乾癬皮膚の1つと相関していた。我々の結果は、角化細胞上のIL-17A、IL-22、オンコスタチンM、TNF-αおよびIL-1αの重要な増強活性を証明している。これは、これらのサイトカインが過剰発現され、ケモカインおよび抗菌ペプチド産生の上方制御において重要な役割を果たすよう相乗作用し得る乾癬の文脈において特に興味深い。

30

40

【0981】

実施例327

アッセイの説明：

PBMCアッセイ

サーチュイン1 (Sirt1) は、サイレントインフォメーションレギュレータ2 (Sirt2) のホモログであり、NAD依存性クラスIIヒストン脱アセチル化酵素のメンバーである。Sirt1は、ヒストン、転写因子および非ヒストンタンパク質上のリジン残基を脱アセチル化する。Sirt1は、老化、細胞周期調節、アポトーシス、代謝調節

50

および炎症に関与することが示されている。S i r t 1 の活性化は、核因子 κ B (NF- κ B) 転写を阻害し、TNF α のレベルを下方制御するNF- κ B転写因子のRelA/p65サブユニットのリジン310で脱アセチル化を引き起こす。TNF α は、マクロファージおよび単球によって主に産生される多面発現性サイトカインである。TNF α は、乾癬を含む免疫防御および慢性炎症に密接に関与している。TNF α などの1型サイトカインの発現は、乾癬性皮膚において増加することが知られており、乾癬の病因において重要な役割を果たす(Uyemura Kら、1993、J. Invest Dermatol、101、p701)。重要なことに、抗TNF剤が乾癬のために臨床的に使用されている。そのため、炎症細胞におけるTNF α 発現の減少を誘導するS i r t 1 活性化因子は、中等度から重度の乾癬患者において治療効果を有するはずである。

10

【0982】

末梢血単核球(PBMC)のリポ多糖(LPS)刺激に応答してTNF α の放出を阻害するS i r t 1 の活性化因子を同定するためのPBMC/TNF α 細胞に基づくアッセイを開発した。手短に言えば、PBMCをLPSによって刺激し、TNF α 分泌の産生を増加させた。TNF α タンパク質レベルを、TNF α TRF(均一時間分解蛍光)キット(CisBio, Inc)によって測定した。細胞溶解およびTNF α 検出を、製造業者の指示に従って行った。S i r t 1 活性化因子をLPSの存在下で試験してTNF α 放出に対するその阻害効果を評価し、IC50を用量反応実験で決定した。

【0983】

β デフェンシン2(bD2)アッセイ

サーチュインは、広い生理学的機能を有し、関節リウマチおよびI型糖尿病を含むいくつかの自己免疫および代謝障害に関与しているNAD依存性脱アセチル化酵素のファミリーである。S I R T 1 の基質は多様であり、NF κ B、AP-1、FOXOおよびp53などの先天性および適応免疫応答において十分に確立された役割を有する炎症成分を含む。

20

【0984】

乾癬は、遺伝的、自己免疫的、および環境的因子によって誘発される慢性炎症性皮膚障害である。病変は、表皮中の角化細胞の過剰増殖および炎症細胞の浸潤によって特徴づけられ、白い鱗屑によって覆われた慢性の赤斑をもたらす。以前の研究によって、S I R T 1 が、S T A T 3 アセチル化の直接的阻害を介して、乾癬における重要なサイトカインであるIL-22の効果を妨げることができることが示された(Sestitoら、2011)。さらに、S I R T 1 過剰発現とレスベラトロール処理(S I R T 1 活性化)の両方が、角化細胞分化を誘導し得る(Blanderら、2009)。

30

【0985】

β デフェンシン2(bD2)は、メモリーT細胞、未成熟樹状細胞および好中球の化学誘引物質として作用する上皮から分泌され得る抗菌ペプチドである。よって、bD2は、皮膚の炎症反応の主要な部分である。bD2は、正常皮膚と比較して乾癬患者の病変表皮細胞において誘導されるだけでなく、乾癬患者における疾患重症度の血清バイオマーカーでもある(Jansenら、2009; Kamsteegら、2009)。さらに、最近の研究が β デフェンシン遺伝子のコピー数の増加と乾癬のリスクとの間の有意な関連を明らかにしたことから、bD2は乾癬と遺伝的に関連している可能性がある(Hollóxら、2008)。注目すべきことに、bD2 siRNAの局所送達は、乾癬のための生体工学的皮膚ヒト化マウスモデルで、正常な皮膚構造およびタンパク質発現の回復をもたらした(Brackeら、2014)。

40

【0986】

乾癬性炎症を模倣するために作成されたインビトロ角化細胞炎症アッセイが以前に記載された(Guilloteauら、2010; Tengら2014)。これらの研究では、IL-1 α 、IL-17A、IL-22、OSMおよびTNF α のサイトカインカクテル(「M5」と呼ばれる)が、インビトロで初代ヒト角化細胞における「乾癬状」転写プロファイルを生成するよう相乗作用することが分かった。これらの研究において、bD2

50

は、角化細胞炎症の誘発に対する最も強力な応答者の1つであった。

【0987】

そのため、このアッセイを、局所乾癬プログラムのためのSIRT1活性化因子化合物の有効性を評価するためにさらに開発した。具体的には、乾癬性炎症を誘発するためにインビトロでM5サイトカインの組合せで処理した不死化ヒト角化細胞株(HaCaT)を最適化した(上記参照)。48時間の時間枠で、bD2 ELISAアッセイ(Alpha Diagnostics)によって測定されるbD2分泌は、刺激されていない角化細胞と比較して有意に増加する。このbD2誘導を、乾癬性炎症を抑制することが知られている化合物の処理、または重要なことには、SIRT1活性化因子のサブセットを用いて抑制することができる。並行して、毒性がbD2応答において役割を果たすかどうかを決定するために、48時間アッセイの長さにわたる細胞毒性をCell Titer-Glo発光細胞生存度アッセイ(Promega)によって確認する。

10

【0988】

参考文献：

Blander G, Bhimavarapu A, Mammone T, Maes D, Elliston K, Reich C, Matsui MS, Guarente L, Loureiro JJ. SIRT1 promotes differentiation of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol*. 2009 Jan;129(1):41-9.

Bracke S, Carretero M, Guerrero-Aspizua S, Desmet E, Illera N, Navarro M, Lambert J, Del Rio M. Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: development of siRNA SECosome-based novel therapies. *Exp Dermatol*. 2014 Mar;23(3):199-201.

Guilloteau K, Paris I, Pedretti N, Boniface K, Juchaux F, Huguier V, Guillet G, Bernard FX, Lecron JC, Morel F. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1alpha, and TNFalpha Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J Immunol*. 2010 Mar 24.

Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, van Vlijmen-Willems IM, Bergboer JG, van Rossum MM, de Jong EM, den Heijer M, Evers AW, Bergers M, Armour JA, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One*. 2009;4(3):e4725.

Kamsteeg M, Jansen PA, van Vlijmen-Willems IM, van Erp PE, Rodijk-Olthuis D, van der Valk PG, Feuth T, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2010 Mar;162(3):568-78.

Sestito R, Madonna S, Scarponi C, Cianfarani F, Failla CM, Cavani A, Girolomoni G, Albanesi C. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J*. 2011 Mar;25(3):916-27.

Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, Liu X, Ye N, Deng G, Luo C, Huang N, Sun C, Xu M, Zhou X, Deng H, Edwards CK 3rd, Chen X, Wang X, Cui K, Wei Y, Li J. IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production. *J Immunol*. 2014 Feb 15;192(4):1815-23.

【 0 9 8 9 】

乾癬および I L - 1 7

乾癬は、遺伝的、環境的および免疫病理学的因子によって影響される多因子病因を有する慢性の再発性の炎症性自己免疫性皮膚障害である（Griffiths CEら、Lancet 2007；370：263～71）。乾癬は、粘着性の銀白色鱗屑を有する盛り上がった境界がはっきりした楕円形紅斑の再発性エピソードを特徴とする。組織学的に

は、乾癬の顕著な特徴は、角化細胞の過剰増殖ならびに活性化T細胞、好中球および樹状細胞による真皮浸潤によって引き起こされる、乳頭間突起の強調を伴う、肥厚化有核角化細胞層の存在である（S c h o n M P N. E n g l. J. M e d. 3 5 2 : 1 8 9 9 ~ 1 9 1 2）。

【0990】

蓄積した証拠は、その特徴的サイトカインIL-17A、IL-17FおよびIL-22によって駆動される、Th17媒介疾患としての乾癬を示唆している。IL-22は角化細胞の増殖を誘導する一方、IL-17Aは角化細胞を刺激してケモカインならびに好中球、樹状細胞および自然リンパ球を含むさらなる炎症細胞を補充する他の炎症促進性媒介物質を分泌する（M a r t i n D Aら、J I n v e s t D e r m a t o l 2 0 1 3 ; 1 3 3 : 1 7 ~ 2 6）。

10

【0991】

乾癬の媒介におけるIL-17経路の臨床的検証は、IL-17を標的とするモノクローナル抗体療法を用いる疾患の有意な改善を示すPh3研究の成功によって証明されている（L a n g l e y ら、N E J M 2 0 1 4）。さらに、IL-17阻害後の乾癬病変における包括的転写プロファイリングは、非病変皮膚で観察されるのと同様のレベルまで、角化細胞および白血球サブセットからの複数の炎症因子を抑制した（R u s s e l l ら、J I m m u n o l 2 0 1 4、1 9 2 : 3 8 2 8 ~ 3 8 3 6）。まとめると、これらの知見は、乾癬の病因の媒介におけるIL-17の役割を支持している。

20

【0992】

方法（生体外皮膚アッセイ）

Th17サイトカインカクテルを使用する生体外ヒト皮膚外植片における皮膚常在免疫細胞の刺激は、Th17関連サイトカイン（IL-17A、IL-17FおよびIL-22）の劇的な上方制御をもたらし、乾癬についてのヒト組織ベースモデルとしてこのシステムを確立している。IL-17A、IL-17FおよびIL-22の発現を調節する試験化合物の能力を、Th17サイトカインカクテルによる刺激後の生体外皮膚培養法を用いて評価した。

【0993】

手短に言えば、腹壁形成手術から得た生体外ヒト皮膚を処理して脂肪を除去し、組織を約750ミクロンに皮膚分節化した。次いで皮膚分節化した皮膚を、抗生物質／抗真菌溶液を含有する室温PBS中でそれぞれ5～10分の2回の連続すすぎで洗浄した。皮膚切片を、使い捨て単回使用生検パンチで直径10mmの丸い切片に切断し、次いで、これをC o r n i f i c a t i o n培地を用いて調製した64%のウシコラーゲン溶液（O r g a n o g e n e s i s、番号200-055）30μlを含有する0.4μmのPCF膜トランスウェル（M i l l i c e l l 番号PIHP01250）の上部チャンバーに入れた。皮膚試料を加湿チャンバー中37℃で30分間コラーゲン溶液上に置いた。トランスウェル上の皮膚試料を6ウェルプレートに移し（1ウェル当たり1試料）、下部チャンバーを1ml完全培地（C o r n i f i c a t i o n M e d i a）で満たした。

30

【0994】

腹壁形成手術後1日目に、皮膚外植片をC o r n i f i c a t i o n培地で培養し、37℃で一晩培養した。具体的には、ヒト皮膚外植片（1条件当たりN=3）をTh17カクテル（CD3、1μg/ml、CD28、2μg/ml、IL-1b、10ng/ml、IL-6、5ng/ml、TGFB、1ng/ml、IL-21、10ng/ml、抗IL-4、1μg/mlおよび抗INFγ、1μg/ml）で刺激した。1、3および10μMの試験化合物をTh17カクテルと同時に添加した。Th17活性化の24時間後に組織を回収し、qPCRを用いた転写産物定量化（IL-17A、IL-17F、IL-22）のためにRNAを単離した。

40

【0995】

Q i a g e nのM i n i R N A I s o l a t i o nキット（カタログ番号74106）を使用して約40mgの組織から全RNAを単離した。手短に言えば、組織を細かく

50

刻み、1%の2-β-メルカプトエタノールを補充したRLT緩衝液300μlを使用して、6300rpmで30秒間、2分間の氷休止を用いて10サイクルの間、Precellys-24機械でホモジナイズした。プロテイナーゼK 10μlを含有する水490μlをホモジネートに添加し、55℃で15分間消化した。消化した組織を10000Gで3分間遠心沈殿して細胞片をペレット化し、上清を、製造業者のプロトコルにしたがってQiagenのRNeasyミニカラムを用いてRNA単離に使用した。Nanodrop 2000を使用して全RNAを定量化し、Agilentバイオアナライザ（添付ファイル）で分析した。Invitrogen SuperScript VILOC DNA合成キット（番号11754-050）を使用して20μlのPCR容量でRNA 1.4μgを鋳型として使用してcDNA鋳型を作製した。次いで、定量すべき各遺伝子のための特異的TaqManプローブを用いて、その後のqPCRのためにcDNAを1:25希釈した。Delta-Delta-CT式を用いて、目的の遺伝子発現のRNAレベルを計算した。

10

【0996】

同等物

本発明は、とりわけ、サーチュイン調節化合物および方法またはその使用を提供する。本発明の特定の態様について論じてきたが、上記の説明は例示的なものであり、限定的なものではない。本発明の多くの変形は、本明細書を検討すると、当業者に明らかになるだろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲を、その同等物の全範囲および明細書と共に、このような変形例と共に参照することによって決定されるべきである。

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2015/058978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/18 A61K31/551 A61P3/10 A61P9/00 A61P25/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/094210 A2 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; MILNE JILL [US]; NORMINGTON KARL D []) 8 September 2006 (2006-09-08) examples; abstract; claim 1 -----	1-18
A	WO 2011/059839 A1 (SIRTRIS PHARMACEUTICALS INC [US]; NG PUI YEE [US]; BLUM CHARLES [US];) 19 May 2011 (2011-05-19) compounds 531, 777, 789, 794; claims 3,11,20,27 -----	1-18
X,P	WO 2014/186313 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]) 20 November 2014 (2014-11-20) the whole document -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2016

Date of mailing of the international search report

25/01/2016

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, Anne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/058978

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006094210	A2	08-09-2006	NONE
WO 2011059839	A1	19-05-2011	AU 2010319842 A1 17-05-2012
			CA 2779303 A1 19-05-2011
			CN 102725291 A 10-10-2012
			EP 2493888 A1 05-09-2012
			JP 2013509442 A 14-03-2013
			KR 20120092141 A 20-08-2012
			RU 2012122065 A 10-12-2013
			US 2012252780 A1 04-10-2012
			WO 2011059839 A1 19-05-2011
WO 2014186313	A1	20-11-2014	AU 2014265671 A1 26-11-2015
			CA 2912683 A1 20-11-2014
			US 2015152108 A1 04-06-2015
			WO 2014186313 A1 20-11-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/501 (2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100082991

弁理士 佐藤 泰和

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100143971

弁理士 藤井 宏行

(72)発明者 ジェームズ、ラモンド、エリス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 カレン、アンダーソン、エバンス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ライアン、マイケル、フォックス

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 ウィリアム、ヘンリー、ミラー

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

(72)発明者 マーク、アンドリュー、シーフェルド

アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

F ターム(参考) 4C065 AA09 BB04 CC06 DD03 EE03 HH08 JJ01 KK09 LL01 PP04

PP07 PP09 PP10 PP12 PP14 PP16 PP17

4C072 MM01 MM02 MM03 MM08

4C086 AA01 AA02 AA03 CB09 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10

GA12	MA01	MA04	NA14	ZA01	ZA33	ZA36	ZA53	ZA59	ZA68
ZA89	ZA96	ZA97	ZB07	ZB11	ZB26	ZC21	ZC35	ZC52	