

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7605446号  
(P7605446)

(45)発行日 令和6年12月24日(2024.12.24)

(24)登録日 令和6年12月16日(2024.12.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 417/10 (2006.01) C 0 7 D 417/10  
 C 0 7 D 419/14 (2006.01) C 0 7 D 419/14 C S P  
 C 0 7 D 515/20 (2006.01) C 0 7 D 515/20  
 C 0 7 D 515/10 (2006.01) C 0 7 D 515/10  
 C 0 7 D 519/00 (2006.01) C 0 7 D 519/00 3 0 1

請求項の数 35 (全281頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-518025(P2024-518025)  
 (86)(22)出願日 令和5年4月27日(2023.4.27)  
 (86)国際出願番号 PCT/JP2023/016629  
 (87)国際公開番号 WO2023/210741  
 (87)国際公開日 令和5年11月2日(2023.11.2)  
 審査請求日 令和6年10月23日(2024.10.23)  
 (31)優先権主張番号 特願2022-75223(P2022-75223)  
 (32)優先日 令和4年4月28日(2022.4.28)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 日本国(JP)  
 早期審査対象出願

(73)特許権者 307010166  
 第一三共株式会社  
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号  
 (73)特許権者 000161965  
 京都薬品工業株式会社  
 京都府京都市中京区西ノ京月輪町3番8番地  
 (74)代理人 100080791  
 弁理士 高島 一  
 (74)代理人 100136629  
 弁理士 鎌田 光宜  
 (74)代理人 100125070  
 弁理士 土井 京子  
 (74)代理人 100121212  
 弁理士 田村 弥栄子

最終頁に続く

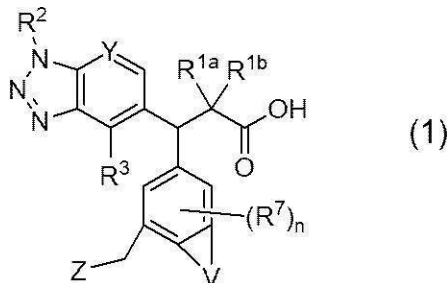
(54)【発明の名称】 ベンゾトリアゾール化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)：

【化1】

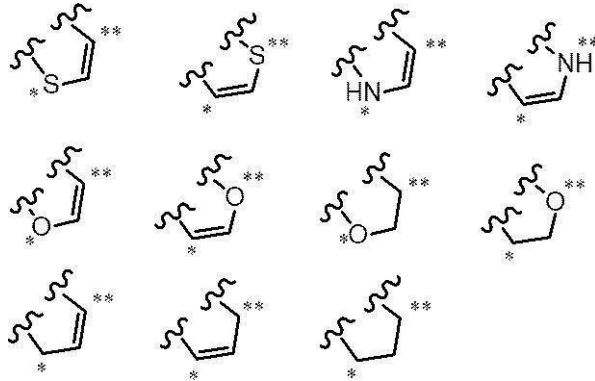


[式中、

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、Yは、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子を示し、R<sup>4</sup>は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、

-V-は、下式：

【化2】



10

(式中、\*及び\*\*は、ベンゼン環との結合位置を示す。)

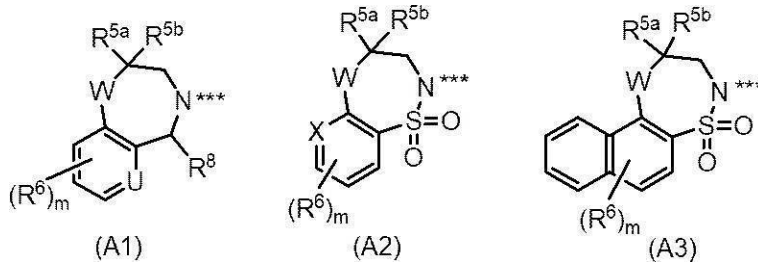
のいずれかで表される基を示し、

n個のR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、

nは、0乃至2の整数を示し、並びに

Zは、下式(A1)、(A2)又は(A3)：

【化3】



20

(式中、

\*\*\*は、Zが結合する炭素原子との結合位置を示し、

R<sup>8</sup>は、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を示すか、

或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>は、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

m個のR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示し、

mは、0乃至3の整数を示し、

Wは、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子を示し、

R<sup>9</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、

Xは、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子を示し、

R<sup>10</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、

Uは、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子を示し、及び

R<sup>11</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示す。)

30

40

50

で表される基を示す。

置換基群 a :

ヒドロキシ基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基、

1 又は 2 個の C<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されていてもよいアミノ基

10

置換基群 b :

ハロゲン原子、

シアノ基、

C<sub>1-6</sub> アルキル基、

C<sub>1-6</sub> アルコキシ基 ]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

20

R<sup>2</sup> が、C<sub>1-6</sub> アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は 3 - (メチルスルホニル) プロピル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

R<sup>3</sup> が、ハロゲン原子又は C<sub>1-6</sub> アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

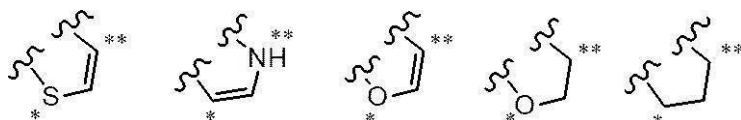
R<sup>4</sup> が、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

30

【請求項 6】

-V- が、下式：

【化 4】



(式中、\* 及び \*\* は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

40

n が 1 であり、且つ R<sup>7</sup> が、C<sub>1-6</sub> アルキル基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

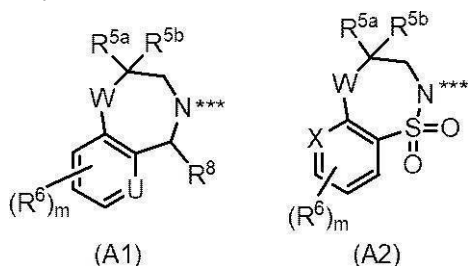
n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

【請求項 9】

Z が、下式 (A 1) 又は (A 2) :

50

## 【化 5】



(式中の各記号は、前記と同義を示す。)

10

で表される基である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

## 【請求項 1 0】

R<sup>8</sup>が、メチル基又はエチル基である、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

## 【請求項 1 1】

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成する、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

## 【請求項 1 2】

20

m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、且つ

mが、0乃至2の整数である、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

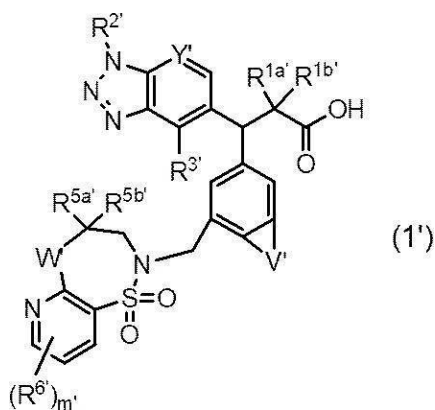
## 【請求項 1 3】

Wが、-CH<sub>2</sub>-又は酸素原子である、請求項 9 に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

## 【請求項 1 4】

下記一般式(1'):

## 【化 6】



30

[式中、

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を示し、

R<sup>2</sup>は、メチル基を示し、

R<sup>3</sup>は、塩素原子又はメチル基を示し、

Y'は、-CH-、-C(R')-又は窒素原子を示し、

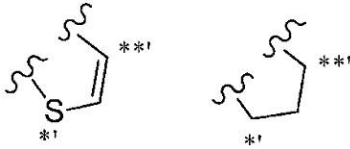
R<sup>4</sup>は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

-V'-は、下式:

40

50

## 【化 7】



( 式中、 \* ' 及び \* \* ' は、ベンゼン環との結合位置を示す。 )

のいずれかで表される基を示し、

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> は、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基を示すか、或いは、R<sup>5a</sup> 'とR<sup>5b</sup> 'は、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、

m ' 個の R ' は、それぞれ独立して、フッ素原子又は塩素原子を示し、

m ' は、0 乃至 2 の整数を示し、並びに

W ' は、酸素原子を示す。]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

## 【請求項 1 5】

下記群から選択されるいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩：

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][

10

20

30

40

50

1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、及び

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸。

【請求項 16】

下記群から選択されるいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩：

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、及び、

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸。

【請求項 17】

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

【請求項 18】

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

【請求項 19】

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

【請求項 20】

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

【請求項 21】

下記一般式(1')で表される化合物又はその薬学上許容される塩：

10

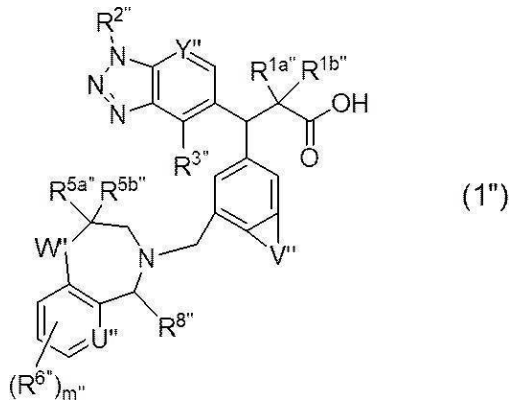
20

30

40

50

## 【化 8】



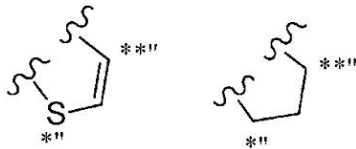
10

[式中、

R<sup>1a'</sup>及びR<sup>1b'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を示し、R<sup>2'</sup>は、メチル基を示し、R<sup>3'</sup>は、塩素原子又はメチル基を示し、Y<sup>'</sup>は、-CH-、-C<sup>R</sup>-又は窒素原子を示し、R<sup>4'</sup>は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、-V<sup>'</sup>-は、下式：

20

## 【化 9】

(式中、\*<sup>'</sup>及び\*\*<sup>'</sup>は、ベンゼン環との結合位置を示す。)

のいずれかで表される基を示し、

R<sup>5a'</sup>及びR<sup>5b'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基を示すか、或いは、R<sup>5a'</sup>及びR<sup>5b'</sup>は、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、

30

R<sup>8'</sup>は、メチル基又はエチル基を示し、m<sup>'</sup>個のR<sup>'</sup>は、それぞれ独立して、塩素原子又はヒドロキシ基を示し、m<sup>'</sup>は、0又は1を示し、U<sup>'</sup>は、窒素原子を示し、並びにW<sup>'</sup>は、酸素原子を示す。]

## 【請求項 2 2】

下記群から選択されるいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩：

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

40

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メ

50

チル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

10

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

20

(3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、及び

(3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸。

【請求項 2 3】

請求項 1 乃至 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項 2 4】

Nrf2を活性化するための請求項 2 3 に記載の医薬。

30

【請求項 2 5】

Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害するための請求項 2 3 に記載の医薬。

【請求項 2 6】

酸化ストレス関連疾患の予防及び/又は治療のための請求項 2 3 に記載の医薬。

【請求項 2 7】

酸化ストレス関連疾患が、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患、皮膚疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患及び眼疾患からなる群より選択される、請求項 2 6 に記載の医薬。

【請求項 2 8】

慢性腎臓病、急性腎炎、慢性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、IgA腎症、糖尿病腎症、痛風腎、腎硬化症、水腎症及び尿細管間質性腎炎からなる群より選択される腎疾患；アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症及び肝硬変からなる群より選択される肝疾患；気管支炎、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患、急性肺障害、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎及び喘息からなる群より選択される呼吸器疾患；紫外線及び放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、表皮水泡症、乾癬、アトピー性皮膚炎及び強皮症からなる群より選択される皮膚疾患；心不全、心筋梗塞、動脈硬化及び肺動脈性高血圧症からなる群より選択される心血管系疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、ポリグルタミン病及び自閉症からなる群より選択される中枢神経系疾患；フリードライヒ運動失調症及びミトコンドリアミオパチー

40

50

からなる群より選択されるミトコンドリア病；多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される自己免疫疾患；並びに、アレルギー性結膜疾患、ウイルス性結膜炎、翼状片、角膜感染症、ドライアイ、角膜障害、ぶどう膜炎、ベーチェット病、糖尿病網膜症、網膜剥離、網膜静脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、黄斑疾患、網膜色素変性、緑内障及び白内障からなる群より選択される眼疾患からなる群より選択される疾患の予防及び／又は治療のための請求項23に記載の医薬。

【請求項29】

慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防及び／又は治療のための請求項23に記載の医薬。

10

【請求項30】

緑内障、加齢黄斑変性症及び網膜色素変性症からなる群より選択される疾患の予防及び／又は治療のための請求項23に記載の医薬。

【請求項31】

放射線皮膚障害又は放射線粘膜障害の予防及び／又は治療のための請求項23に記載の医薬。

【請求項32】

慢性閉塞性肺疾患の予防及び／又は治療のための請求項23に記載の医薬。

20

【請求項33】

慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防及び／又は治療剤を製造するための請求項1乃至22のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩の使用。

【請求項34】

請求項1乃至22のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するNrf2活性化剤。

【請求項35】

請求項1乃至22のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するKeap1とNrf2のタンパク質間相互作用阻害剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) を阻害して、NF-E2-related factor 2 (Nrf2) を活性化することにより、酸化ストレスが関与する疾患、特に、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の治療及び／又は予防に有用である、ベンゾトリアゾール化合物又はその薬学上許容される塩に関する。

40

【背景技術】

【0002】

エネルギー代謝の過程で生成する活性酸素種等が感知されると、抗酸化酵素群や解毒代謝酵素群等生体防御のシステムが発動する。Nrf2は、この生体防御のシステムの発動を制御している。

【0003】

Nrf2を活性化すると、その標的遺伝子であるNAD(P)H quinone oxidoreductase-1 (NQO1)、heme oxygenase-1 (HO-1)、gamma-glutamyl cysteine ligase catalytic

50

subunit (GCLC)等が誘導されることが知られている(非特許文献1)。NQO1は、異物代謝系第2相の酵素であり、解毒作用に重要である。HO-1及びGCLCは、典型的な抗酸化酵素として知られている。これらの酵素量が増加或いは活性化されると、細胞は、毒物、酸化ストレス、炎症等に対して耐性となるため、Nrf2を活性化する化合物は、様々な疾患に対する治療薬になると考えられている(非特許文献2)。

【0004】

Nrf2は、定常状態ではKeap1によってユビキチン化されプロテアソーム系で分解されるため、Keap1の阻害化合物は、Nrf2を活性化する。これまでにKeap1のシステイン残基を修飾することによってNrf2を活性化する化合物が知られているが、その活性化メカニズムから特異性の低さが懸念されている。一方、Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用(PPI)を阻害する化合物は、より特異的にNrf2を活性化するメカニズムとして期待されており、酸化ストレスによる様々な疾患に対する予防及び/又は治療薬として近年ますます注目されている(非特許文献3)。

10

【0005】

これまでに、Keap1を阻害しNrf2を活性化する化合物としては、例えば、特許文献1~11に記載の化合物が報告されているが、いずれも本発明に係る化合物とは構造的に異なる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】国際公開第2015/092713号

【文献】国際公開第2016/202253号

【文献】国際公開第2016/203400号

【文献】国際公開第2016/203401号

【文献】国際公開第2018/109643号

【文献】国際公開第2018/109647号

【文献】国際公開第2018/109648号

【文献】国際公開第2019/224667号

【文献】国際公開第2020/165776号

【文献】国際公開第2018/181345号

【文献】国際公開第2020/241853号

20

30

【非特許文献】

【0007】

【文献】Int. J. Biochem. Cell. Biol., 2012, 44, 1315-1320

【文献】Nat. Rev. Drug. Discov., 2019, 18, 295-317

【文献】Eur. J. Med. Chem., 2020, 202, 112532

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害して、Nrf2を活性化することにより、酸化ストレスが関与する疾患、特に、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患を治療及び/又は予防することができる医薬を提供することを課題とする。

40

【課題を解決するための手段】

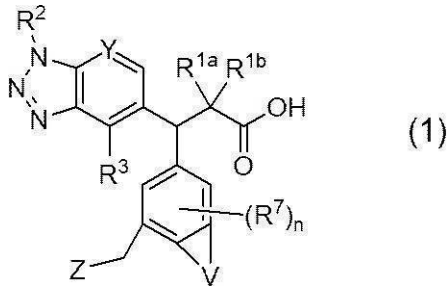
【0009】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記一般式(1)：

【0010】

50

## 【化1】



## 【0011】

[式中、

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し、  
 $R^2$ は、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示し、

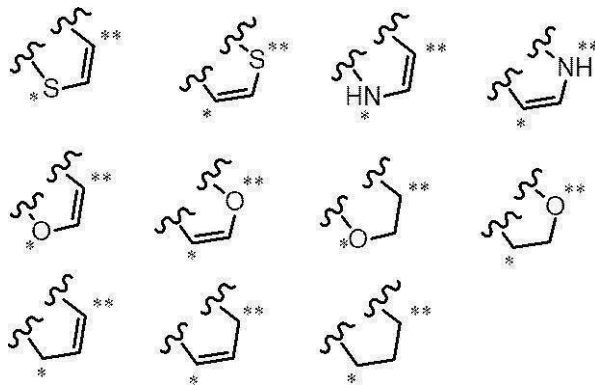
Yは、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子を示し、

$R^4$ は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基を示し、

-V-は、下式：

## 【0012】

## 【化2】



## 【0013】

(式中、\*及び\*\*は、ベンゼン環との結合位置を示す。)

のいずれかで表される基を示し、

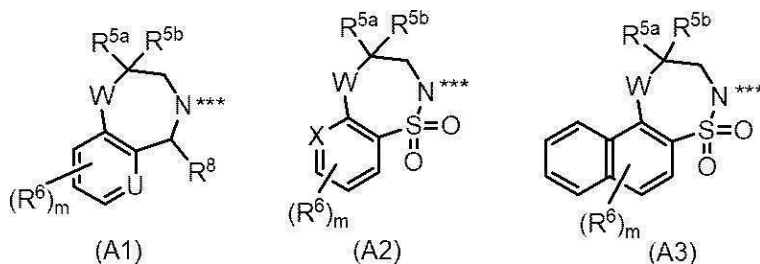
n個の $R^7$ は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、

nは、0乃至2の整数を示し、並びに

Zは、下式(A1)、(A2)又は(A3)：

## 【0014】

## 【化3】



## 【0015】

10

20

30

40

50

( 式中、

\*\*\* は、Zが結合する炭素原子との結合位置を示し、

R<sup>8</sup>は、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を示すか、

或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>は、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

m個のR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示し、

mは、0乃至3の整数を示し、

Wは、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子を示し、

R<sup>9</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、

Xは、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子を示し、

R<sup>10</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、

Uは、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子を示し、及び

R<sup>11</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示す。 )

で表される基を示す。

置換基群a：

ヒドロキシ基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、

1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基

置換基群b：

ハロゲン原子、

シアノ基、

C<sub>1-6</sub>アルキル基、

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基 ]

で表される化合物(以下、「化合物(1)」と略称することもある。)又はその薬学上許容される塩が、Keap1を阻害することにより、優れたNrf2活性化作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0016】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[1] 下記一般式(1)：

【0017】

10

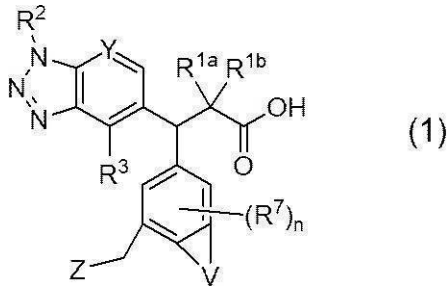
20

30

40

50

## 【化4】



## 【0018】

10

[式中、

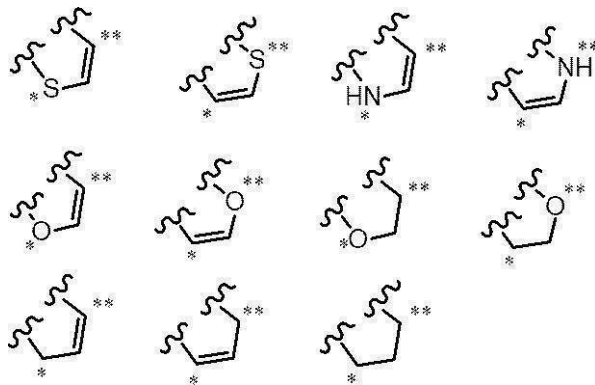
R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>2</sup>は、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、Yは、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子を示し、R<sup>4</sup>は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、

-V-は、下式：

## 【0019】

20

## 【化5】



30

## 【0020】

(式中、\*及び\*\*は、ベンゼン環との結合位置を示す。)

のいずれかで表される基を示し、

n個のR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示し、

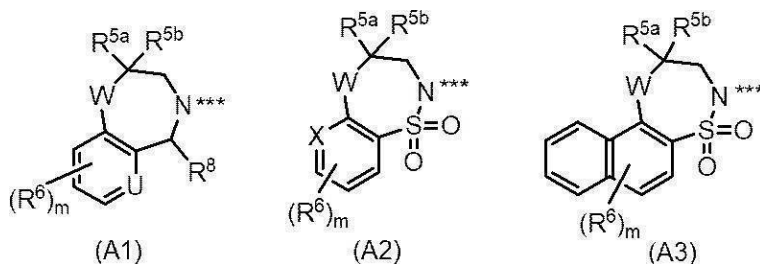
nは、0乃至2の整数を示し、並びに

Zは、下式(A1)、(A2)又は(A3)：

## 【0021】

40

## 【化6】



## 【0022】

50

( 式中、

\*\*\* は、Z が結合する炭素原子との結合位置を示し、

R<sup>8</sup> は、置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基を示し、

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群 a から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基を示すか、  
或いは、R<sup>5a</sup> と R<sup>5b</sup> は、互いに結合して、R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> が結合している炭素原子と共に、置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>3-8</sub> シクロアルカン、  
又は、3 乃至 8 員の飽和含酸素複素環を形成し、

m 個の R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ基、又は、1 又は 2 個の C<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示し、

m は、0 乃至 3 の整数を示し、

W は、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>- 又は酸素原子を示し、

R<sup>9</sup> は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル基又は C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ基を示し、

X は、-CH-、-CR<sup>10</sup>- 又は窒素原子を示し、

R<sup>10</sup> は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル基又は C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ基を示し、

U は、-CH-、-CR<sup>11</sup>- 又は窒素原子を示し、及び

R<sup>11</sup> は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub> アルキル基、C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、C<sub>3-6</sub> シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub> ハロアルキル基又は C<sub>1-6</sub> ハロアルコキシ基を示す。 )

で表される基を示す。

置換基群 a :

ヒドロキシ基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキル基、  
置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルコキシ基、  
置換基群 b から選択される 1 乃至 3 個の置換基で置換されていてもよい C<sub>1-6</sub> アルキルスルホニル基、

1 又は 2 個の C<sub>1-6</sub> アルキル基で置換されていてもよいアミノ基

置換基群 b :

ハロゲン原子、

シアノ基、

C<sub>1-6</sub> アルキル基、

C<sub>1-6</sub> アルコキシ基 ]

で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

[ 2 ] R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基である、上記 [ 1 ] に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[ 3 ] R<sup>2</sup> が、C<sub>1-6</sub> アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は 3 - (メチルスルホニル) プロピル基である、上記 [ 1 ] 又は [ 2 ] に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[ 4 ] R<sup>3</sup> が、ハロゲン原子又は C<sub>1-6</sub> アルキル基である、上記 [ 1 ] 乃至 [ 3 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[ 5 ] R<sup>4</sup> が、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である、上記 [ 1 ] 乃至 [ 4 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[ 6 ] -V- が、下式 :

【 0 0 2 3 】

10

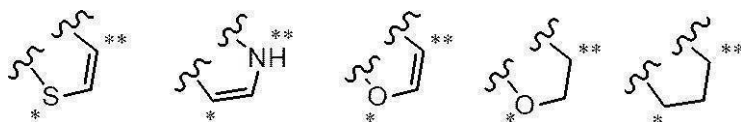
20

30

40

50

## 【化7】



## 【0024】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基である、上記[1]乃至[5]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[7]nが1であり、且つ $R^7$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基である、上記[1]乃至[6]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

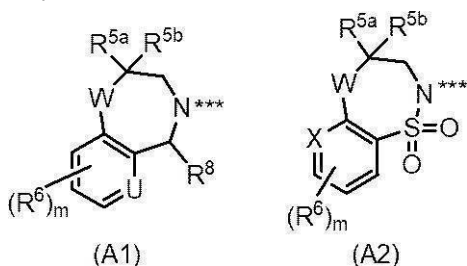
10

[8]nが0である、上記[1]乃至[6]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[9]Zが、下式(A1)又は(A2)：

## 【0025】

## 【化8】



20

## 【0026】

(式中の各記号は、前記と同義を示す。)

で表される基である、上記[1]乃至[8]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[10] $R^8$ が、メチル基又はエチル基である、上記[9]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

30

[11] $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、

或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキサタン又はテトラヒドロピランを形成する、上記[9]又は[10]に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[12]m個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、且つ

mが、0乃至2の整数である、上記[9]乃至[11]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[13]Wが、 $-CH_2-$ 又は酸素原子である、上記[9]乃至[12]のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

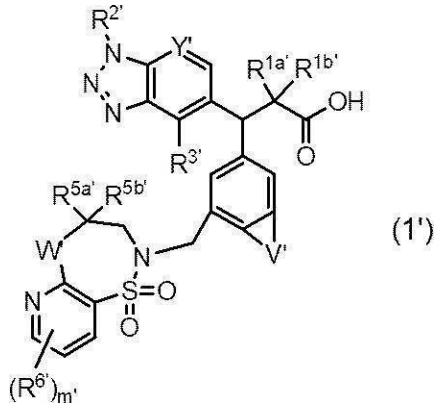
40

[14]下記一般式(1')：

## 【0027】

50

## 【化 9】



10

## 【 0 0 2 8】

[ 式中、

R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を示し、

R<sup>2</sup> は、メチル基を示し、

R<sup>3</sup> は、塩素原子又はメチル基を示し、

Y' は、-CH-、-C(R')-又は窒素原子を示し、

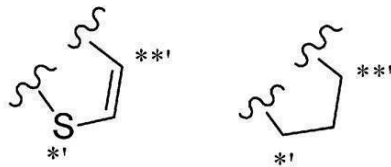
R<sup>4</sup> は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

20

-V'-は、下式：

## 【 0 0 2 9】

## 【化 1 0】



## 【 0 0 3 0】

30

( 式中、 \* ' 及び \* \* ' は、ベンゼン環との結合位置を示す。 )

のいずれかで表される基を示し、

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> は、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基を示すか、或いは、R<sup>5a</sup> と R<sup>5b</sup> は、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、

m' 個の R' は、それぞれ独立して、フッ素原子又は塩素原子を示し、

m' は、0 乃至 2 の整数を示し、並びに

W' は、酸素原子を示す。]

で表される化合物 ( 以下、「化合物 ( 1 ' ) 」と略称することもある。 ) 又はその薬学上許容される塩。

[ 1 5 ] 下記群から選択されるいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩：

40

(3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][

50

- 1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸、
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、及び
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸。
- [ 16 ] 下記群から選択されるいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩：
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、
- (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、及び
- (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジ

10

20

30

40

50

メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸。

[ 1 7 ] (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

[ 1 8 ] (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

[ 1 9 ] (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

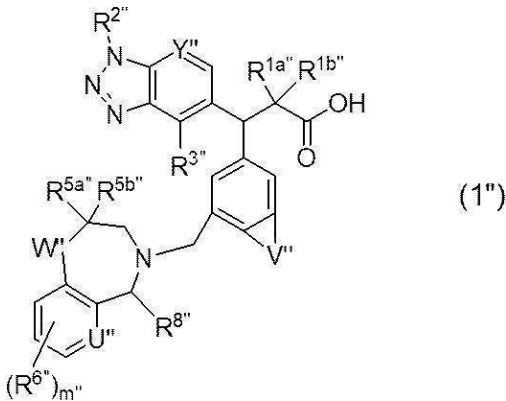
10

[ 2 0 ] (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸又はその薬学上許容される塩。

[ 2 1 ] 下記一般式 ( 1 ' ' ) :

【 0 0 3 1 】

【 化 1 1 】



20

【 0 0 3 2 】

[ 式中、

R<sup>1a'</sup>及びR<sup>1b'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を示し、

30

R<sup>2'</sup>は、メチル基を示し、

R<sup>3'</sup>は、塩素原子又はメチル基を示し、

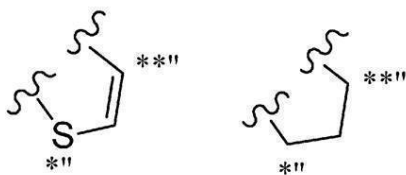
Y<sup>'</sup>は、-CH-、-C(R)-又は窒素原子を示し、

R<sup>4'</sup>は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

-V<sup>'</sup>-は、下式：

【 0 0 3 3 】

【 化 1 2 】



40

【 0 0 3 4 】

( 式中、 \* ' ' 及び \* \* ' ' は、ベンゼン環との結合位置を示す。 )

のいずれかで表される基を示し、

R<sup>5a'</sup>及びR<sup>5b'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基を示すか、或いは、

R<sup>5a'</sup>及びR<sup>5b'</sup>は、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、

R<sup>8'</sup>は、メチル基又はエチル基を示し、

50

m' ' 個のRは、それぞれ独立して、塩素原子又はヒドロキシ基を示し、

m' ' は、0又は1を示し、

U' ' は、窒素原子を示し、並びに

W' ' は、酸素原子を示す。]

で表される化合物（以下、「化合物（1' '）」と略称することもある。）又はその薬学上許容される塩。

[ 2 2 ] 下記群から選択されるいずれかの化合物又はその薬学上許容される塩：

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

10

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

20

(3R)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

30

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

40

(3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、及び

(3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸。

[ 2 3 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬（以下、「本発明の医薬」と略称することもある。）。

[ 2 4 ] Nrf2を活性化するための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 2 5 ] Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害するための上記 [ 2 3 ] に記載の医

50

薬。

[ 2 6 ] 酸化ストレス関連疾患の予防及び / 又は治療のための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 2 7 ] 酸化ストレス関連疾患が、腎疾患、肝疾患、呼吸器疾患、皮膚疾患、心血管系疾患、中枢神経系疾患、自己免疫疾患及び眼疾患からなる群より選択される、上記 [ 2 6 ] に記載の医薬。

[ 2 8 ] 慢性腎臓病、急性腎炎、慢性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、IgA腎症、糖尿病腎症、痛風腎、腎硬化症、水腎症及び尿細管間質性腎炎からなる群より選択される腎疾患；アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症及び肝硬変からなる群より選択される肝疾患；気管支炎、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患、急性肺障害、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎及び喘息からなる群より選択される呼吸器疾患；紫外線及び放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、表皮水泡症、乾癬、アトピー性皮膚炎及び強皮症からなる群より選択される皮膚疾患；心不全、心筋梗塞、動脈硬化及び肺動脈性高血圧症からなる群より選択される心血管系疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、ポリグルタミン病及び自閉症からなる群より選択される中枢神経系疾患；フリードライヒ運動失調症及びミトコンドリアミオパチーからなる群より選択されるミトコンドリア病；多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される自己免疫疾患；並びに、アレルギー性結膜炎、ウイルス性結膜炎、翼状片、角膜感染症、ドライアイ、角膜障害、ぶどう膜炎、ベーチェット病、糖尿病網膜症、網膜剥離、網膜静脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、黄斑疾患、網膜色素変性、緑内障及び白内障からなる群より選択される眼疾患からなる群より選択される疾患の予防及び / 又は治療のための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 2 9 ] 慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防及び / 又は治療のための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 3 0 ] 緑内障、加齢黄斑変性症及び網膜色素変性症からなる群より選択される疾患の予防及び / 又は治療のための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 3 1 ] 放射線皮膚障害又は放射線粘膜障害の予防及び / 又は治療のための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 3 2 ] 慢性閉塞性肺疾患の予防及び / 又は治療のための上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

[ 3 3 ] 慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防及び / 又は治療剤を製造するための上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩の使用。

[ 3 4 ] 薬学上有効量の上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物における慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患を予防及び / 又は治療する方法。

[ 3 5 ] 薬学上有効量の上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるNrf2を活性化する方法。

[ 3 6 ] 薬学上有効量の上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、当該哺乳動物におけるKeap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害する方法。

[ 3 7 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するNrf2活性化剤。

10

20

30

40

50

[ 3 8 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有するKeap1とNrf2のタンパク質間相互作用阻害剤。

[ 3 9 ] 慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防及び/又は治療に使用するための、上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[ 4 0 ] 慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防及び/又は治療に使用するための、上記 [ 2 3 ] に記載の医薬。

10

[ 4 1 ] 他の薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、上記 [ 2 3 ] 乃至 [ 3 2 ] 及び [ 4 0 ] のいずれかに記載の医薬。

[ 4 2 ] 他の薬剤が、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患の予防剤及び/又は治療剤である、上記 [ 4 1 ] の医薬。

[ 4 3 ] 上記 [ 2 3 ] 乃至 [ 3 2 ] 及び [ 4 0 ] のいずれかに記載の医薬と、他の薬剤が、異なる製剤の有効成分として別々に含有され、同時に、又は、異なる時間に投与されることを特徴とする、上記 [ 4 1 ] 又は [ 4 2 ] に記載の医薬。

20

[ 4 4 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩と、他の薬剤が、単一製剤中に含有されていることを特徴とする、上記 [ 4 1 ] 又は [ 4 2 ] に記載の医薬。

[ 4 5 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、及び薬学上許容される担体を含有する医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」と略称することもある。）。

[ 4 6 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその塩の製造方法。

[ 4 7 ] 上記 [ 1 ] 乃至 [ 2 2 ] のいずれかに記載の化合物又はその塩のプロドラッグ。

【発明の効果】

【 0 0 3 5 】

30

本発明の化合物（ 1 ）又はその薬学上許容される塩は、Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害することによりNrf2を効果的に活性化する作用を示す。すなわち、本発明の化合物（ 1 ）又はその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬を、哺乳動物に投与することにより、Nrf2が活性化されることにより症状が改善される疾患の予防及び/又は治療に用いることができる。Nrf2が活性化されることにより症状が改善される疾患としては、酸化ストレス関連疾患が挙げられ、具体的には、例えば、慢性腎臓病、急性腎炎、慢性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、IgA腎症、糖尿病腎症、痛風腎、腎硬化症、水腎症及び尿細管間質性腎炎からなる群より選択される腎疾患；アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症及び肝硬変からなる群より選択される肝疾患；気管支炎、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患、急性肺障害、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎及び喘息からなる群より選択される呼吸器疾患；紫外線及び放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、表皮水泡症、乾癬、アトピー性皮膚炎及び強皮症からなる群より選択される皮膚疾患；心不全、心筋梗塞、動脈硬化及び肺動脈性高血圧症からなる群より選択される心血管系疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、ポリグルタミン病及び自閉症からなる群より選択される中枢神経系疾患；フリードライヒ運動失調症及びミトコンドリアミオパチーからなる群より選択されるミトコンドリア病；多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される自己免疫疾患；並びに、アレルギー性結膜疾患、ウイルス性結膜炎、翼状片、角膜感染症、ドライアイ、角膜障害、ぶどう膜炎、ベーチェット病、糖尿病網膜症、網膜剥離、網膜静

40

50

脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、黄斑疾患、網膜色素変性、緑内障及び白内障からなる群より選択される眼疾患

からなる群より選択される疾患等を挙げることができる。中でも、好適には、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患が挙げられる。

【発明を実施するための形態】

【0036】

本明細書中に用いられる用語及び各記号の定義について、以下に説明する。他に定義されない限り、本明細書で用いるすべての技術的及び科学的用語は、本発明の属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

10

【0037】

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0038】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を意味する。 $C_{1-6}$ アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基等を挙げることができる。

20

【0039】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ ハロアルキル基」とは、前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の1以上の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。 $C_{1-6}$ ハロアルキル基としては、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロエチル、2-プロモエチル、2-ヨードエチル、2-フルオロエチル、2,2-ジフルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2,2,3,3-テトラフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等が挙げることができる。

30

【0040】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」が酸素原子に結合した基を意味する。 $C_{1-6}$ アルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

【0041】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基」とは、前記「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」中の1以上の水素原子がハロゲンで置換された基を意味する。 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基としては、例えば、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、2-クロロエトキシ、2-プロモエトキシ、2-ヨードエトキシ、2-フルオロエトキシ、2,2-ジフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、3,3,3-トリフルオロプロポキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、5,5,5-トリフルオロペンチルオキシ、6,6,6-トリフルオロヘキシルオキシ等を挙げることができる。

40

【0042】

本明細書中、「 $C_{3-6}$ シクロアルキル基」とは、3乃至6員の単環の飽和炭化水素環基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、又はシクロ

50

ヘキシル基を挙げることができる。

【0043】

本明細書中、「 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基」とは、前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」とスルホニル基の硫黄原子が結合した基を意味する。 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基等を挙げることができる。

【0044】

本明細書中、「1又は2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基」とは、無置換のアミノ基、又はアミノ基の1又は2個の水素原子が、それぞれ独立して、前記「 $C_{1-6}$ アルキル基」で置換された基を意味する。1又は2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基としては、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチル(メチル)アミノ基、*n*-プロピルアミノ基、ジ(*n*-プロピル)アミノ基、イソプロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、ジ(*n*-ブチル)アミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

【0045】

本明細書中、「 $C_{3-8}$ シクロアルカン」とは、3乃至8員の単環の飽和炭化水素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、又はシクロオクタンを挙げることができる。「 $C_{3-8}$ シクロアルカン」は、好適には、シクロプロパン又はシクロブタンである。

【0046】

本明細書中、「3乃至8員の飽和含酸素複素環」とは、3乃至8員の単環の飽和含酸素複素環を意味し、例えば、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、オキセパン、オキソカン等を挙げることができる。「3乃至8員の飽和含酸素複素環」は、好適には、オキセタン又はテトラヒドロピランである。

【0047】

本明細書中、「置換されていてもよい」とは、無置換であるか、又は置換可能な任意の位置において特定の個数の特定の置換基で置換される(任意の水素原子が置換基と置き換わる)ことを意味する。該「置換基」としては、下記「置換基群a」及び「置換基群b」からなる群より選択される置換基が挙げられる。複数の置換基が存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0048】

置換基群a:

ヒドロキシ基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、

置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、

1又は2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基

【0049】

置換基群b:

ハロゲン原子、

シアノ基、

$C_{1-6}$ アルキル基、

$C_{1-6}$ アルコキシ基

ただし、「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」又は「置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基」の任意置換基が、前記置換基群a又は置換基群bから選択される場合は、前

10

20

30

40

50

記置換基群 a 又は置換基群 b のリストには、「C<sub>1-6</sub>アルキル基」は含まれない。

【0050】

本明細書中、「薬学上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を意味し、薬学上許容される酸付加塩及び薬学上許容される塩基付加塩の両方を含む。

【0051】

本明細書中、「薬学上許容される担体」とは、本発明の化合物(1)(或いは、化合物(1'))又は化合物(1'')又はそれを含む組成物を、ある器官又は臓器から他の器官又は臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料(例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等)を意味する。

【0052】

本明細書中、「治療」及びその派生語は、疾患、疾病、障害等(以下、「疾患等」という)を発症した患者において、当該疾患等の臨床症状の寛解、緩和又は悪化の遅延を意味する。

【0053】

本明細書中、「予防」及びその派生語は、疾患等を発症する可能性があるが未だ発症していない、又は当該疾患等を治療後に当該疾患等の再発が懸念される哺乳動物において、当該疾患等の臨床症状の発症を阻害、抑止、制御、減速又は停止することを意味する。

【0054】

本明細書中、「酸化ストレス」とは、外的要因(例えば、紫外線、放射線、大気汚染、たばこ、薬剤、酸化された物質の摂取等)により活性酸素の産生が過剰になり、抗酸化防御機構のバランスが崩れた状態を意味する。また、「酸化ストレス関連疾患」とは、かかる酸化ストレスがその発症、又は症状の悪化に関与する疾患を意味する。当該「酸化ストレス関連疾患」としては、例えば、慢性腎臓病、急性腎炎、慢性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、IgA腎症、糖尿病腎症、痛風腎、腎硬化症、水腎症及び尿細管間質性腎炎からなる群より選択される腎疾患；アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症及び肝硬変からなる群より選択される肝疾患；気管支炎、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患、急性肺障害、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎及び喘息からなる群より選択される呼吸器疾患；紫外線及び放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、表皮水泡症、乾癬、アトピー性皮膚炎及び強皮症からなる群より選択される皮膚疾患；心不全、心筋梗塞、動脈硬化及び肺動脈性高血圧症からなる群より選択される心血管系疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、ポリグルタミン病及び自閉症からなる群より選択される中枢神経系疾患；フリードライヒ運動失調症及びミトコンドリアミオパチーからなる群より選択されるミトコンドリア病；多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される自己免疫疾患；並びに、アレルギー性結膜炎、ウイルス性結膜炎、翼状片、角膜感染症、ドライアイ、角膜障害、ぶどう膜炎、ベーチェット病、糖尿病網膜症、網膜剥離、網膜静脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、黄斑疾患、網膜色素変性、緑内障及び白内障からなる群より選択される眼疾患

からなる群より選択される疾患等が挙げられる。本発明における「酸化ストレス関連疾患」は、とりわけ、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される疾患である。

【0055】

本明細書中、「Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用阻害剤」とは、通常時、Keap1とNrf2は、複合体を形成し、E3ユビキチンリガーゼによるユビキチン化によりNrf2の働きを阻害しているが、当該複合体の形成を阻害して、Nrf2を遊離させる作用を示す物質を意味する。

【0056】

10

20

30

40

50

本明細書中、「Nrf2を活性化する」又は「Nrf2活性化剤」とは、Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害することにより、Keap1とNrf2との複合体を形成させることなく、遊離したNrf2が、核内に移行して抗酸化遺伝子群の発現を亢進させること、又は抗酸化遺伝子群の高発現させる物質を意味する。

## 【0057】

本明細書中、「薬学上有効量」とは、哺乳動物に対して、経口的又は非経口的（局所、直腸、静脈内、筋肉内、皮下等）に投与する、本発明の化合物（1）（或いは、化合物（1'）又は化合物（1''））又はその薬学上許容される塩の投与量を意味する。

## 【0058】

本明細書中、「哺乳動物」としては、特に限定されないが、ヒト、又はヒト以外の哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等）が挙げられる。

10

## 【0059】

（本発明の化合物（化合物（1）））

以下、化合物（1）の前記式（1）中の各基について説明する。

## 【0060】

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す。

## 【0061】

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ は、好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基である。

## 【0062】

$R^2$ は、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を示す。

20

## 【0063】

$R^2$ は、好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は3 - (メチルスルホニル)プロピル基であり、より好ましくは、メチル基である。

## 【0064】

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基を示す。

## 【0065】

$R^3$ は、好ましくは、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり、より好ましくは、塩素原子又はメチル基である。

30

## 【0066】

Yは、-CH-、-CR<sup>4</sup>-（式中、R<sup>4</sup>は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基を示す。）又は窒素原子を示す。

## 【0067】

Yは、好ましくは、-CH-、-CR<sup>4</sup>-（式中、R<sup>4</sup>は、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である。）又は窒素原子であり、より好ましくは、-CH-、-CR<sup>4</sup>-（式中、R<sup>4</sup>は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基である。）又は窒素原子である。

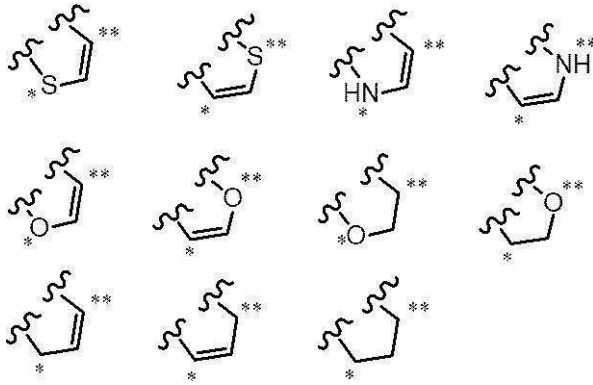
40

## 【0068】

-V-は、下式：

## 【0069】

## 【化13】



10

## 【0070】

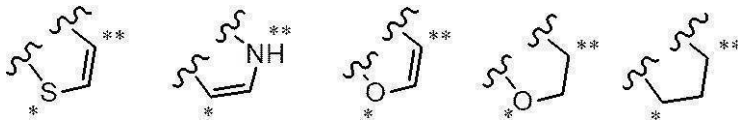
(式中、\*及び\*\*は、ベンゼン環との結合位置を示す。)  
のいずれかで表される基を示す。

## 【0071】

-V-は、好ましくは、下式：

## 【0072】

## 【化14】



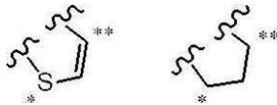
20

## 【0073】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)  
のいずれかで表される基であり、より好ましくは、下式：

## 【0074】

## 【化15】



30

## 【0075】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)  
のいずれかで表される基である。

## 【0076】

n個のR<sup>7</sup>は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す。

## 【0077】

n個のR<sup>7</sup>は、好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基である。

40

## 【0078】

nは、0乃至2の整数を示す。

## 【0079】

nは、好ましくは、0又は1であり、より好ましくは、0である。

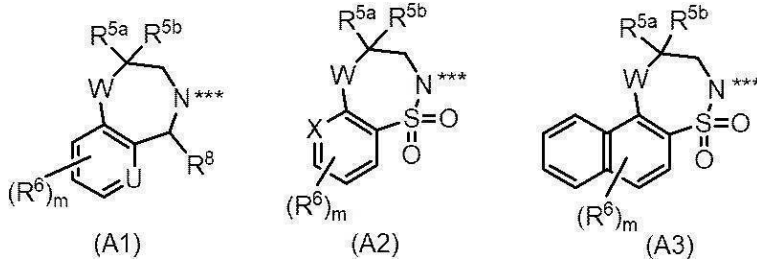
## 【0080】

Zは、下式(A1)、(A2)又は(A3)：

## 【0081】

50

## 【化16】



## 【0082】

(式中、

\*\*\*は、Zが結合する炭素原子との結合位置を示し、

R<sup>8</sup>は、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を示し、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基を示すか、或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>は、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、m個のR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示し、

mは、0乃至3の整数を示し、

Wは、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子を示し、R<sup>9</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、Xは、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子を示し、R<sup>10</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示し、Uは、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子を示し、及びR<sup>11</sup>は、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基を示す。)

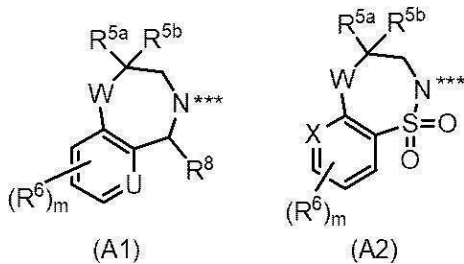
で表される基を示す。

## 【0083】

Zは、好ましくは、下式(A1)又は(A2)：

## 【0084】

## 【化17】



## 【0085】

(式中の各記号は、前記と同義を示す。)

で表される基であり、より好ましくは、下式：

## 【0086】

10

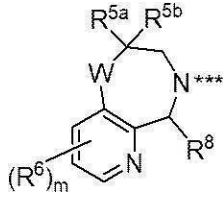
20

30

40

50

## 【化 18】

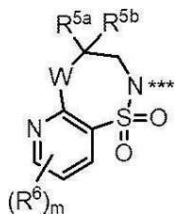


## 【0087】

(式中、 $R^8$ が、メチル基又はエチル基であり、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、 $m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、 $m$ が、0乃至2の整数であり、及び $W$ が、 $-CH_2-$ 又は酸素原子である。) で表される基であるか、又は、下式：

## 【0088】

## 【化 19】

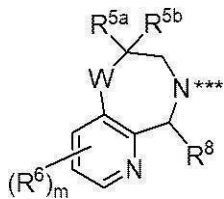


## 【0089】

(式中、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、 $m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、 $m$ が、0乃至2の整数であり、及び $W$ が、 $-CH_2-$ 又は酸素原子である。) で表される基であり、さらに好ましくは、下式：

## 【0090】

## 【化 20】



## 【0091】

(式中、 $R^8$ が、メチル基又はエチル基であり、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基であるか、或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、 $m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、塩素原子又はヒドロキシ基であり、

10

20

30

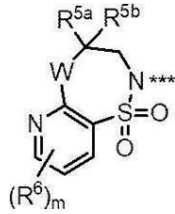
40

50

mが、0又は1であり、及び  
Wが、酸素原子である。) )  
で表される基であるか、又は、下式：

【0092】

【化21】



10

【0093】

(式中、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキサタン又はテトラヒドロピランを形成し、 $m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、 $m$ が、0乃至2の整数であり、及びWが、酸素原子である。) )  
で表される基である。

20

【0094】

化合物(1)としては、以下の化合物が好適である。

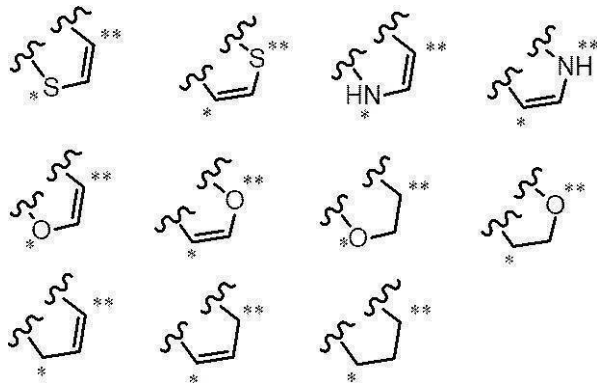
[化合物(1A)]

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基であり；  
 $R^2$ が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり；  
 $R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；  
Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり；  
 $R^4$ が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり；  
-V-が、下式：

30

【0095】

【化22】



40

【0096】

(式中の記号は前記と同義を示す。) )  
のいずれかで表される基であり；  
 $n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アル

50

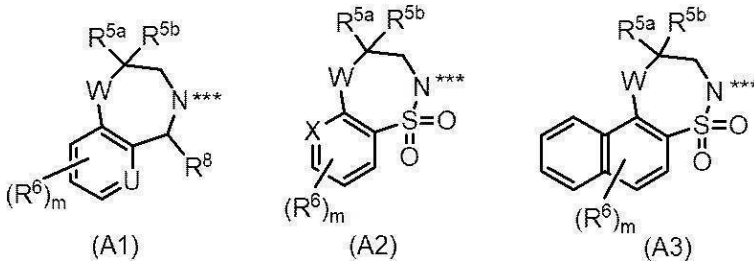
コキシ基であり；

nが、0乃至2の整数であり；並びに

Zが、下式(A1)、(A2)又は(A3)：

【0097】

【化23】



10

【0098】

(式中、

\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基であるか、  
或いは、

20

R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

mが、0乃至3の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子であり、

R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

30

Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、

R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及び

R<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。) )

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0099】

[化合物(1B)]

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基)であり；

R<sup>2</sup>が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基であり；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり；

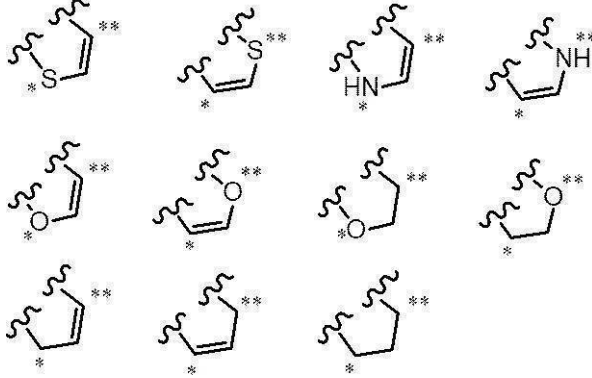
R<sup>4</sup>が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり；

50

-V-が、下式：

【 0 1 0 0 】

【 化 2 4 】



10

【 0 1 0 1 】

( 式中の記号は前記と同義を示す。 )

のいずれかで表される基であり；

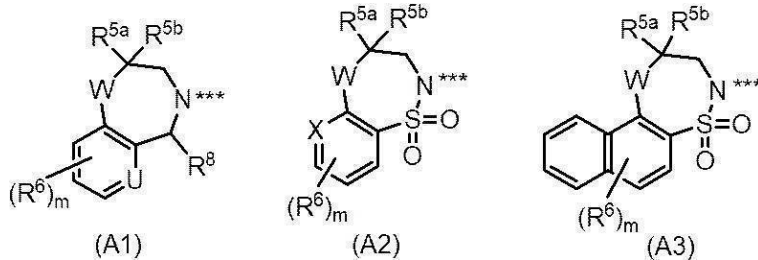
n個のR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

nが、0乃至2の整数であり；並びに

Zが、下式 ( A 1 )、( A 2 ) 又は ( A 3 ) ；

【 0 1 0 2 】

【 化 2 5 】



30

【 0 1 0 3 】

( 式中、

\* \* \* が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基であるか、

或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

mが、0乃至3の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子であり、

R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、

R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアル

40

50

キル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、  
 Uが、 $-CH-$ 、 $-CR^{11}-$ 又は窒素原子であり、及び  
 $R^{11}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアル  
 キル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基である。) )  
 で表される基である、  
 化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩。

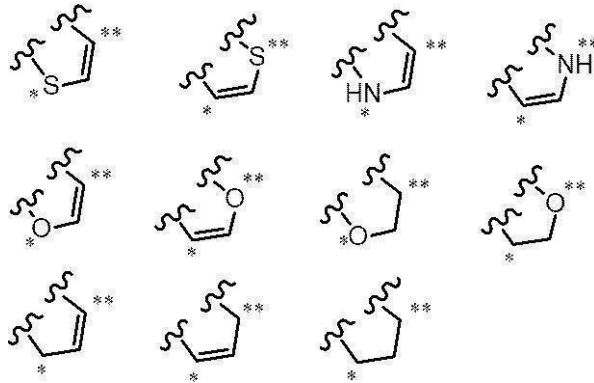
【 0 1 0 4 】

[ 化合物 ( 1 C ) ]

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基 ( 好ましくは、それ  
 ぞれ独立して、水素原子又はメチル基 ) であり ;  
 $R^2$ が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アル  
 キル基 ( 好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2 , 2 , 2 - トリ  
 フルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は3 - ( メチルスルホニル  
 ) プロピル基 ) であり ;  
 $R^3$ が、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり ;  
 Yが、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子であり ;  
 $R^4$ が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C$   
 $_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり ;  
 $-V-$ が、下式 :

【 0 1 0 5 】

【 化 2 6 】

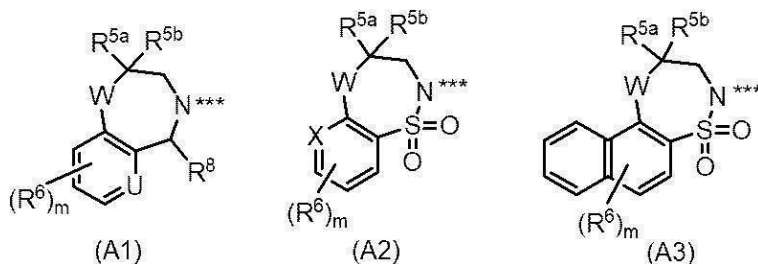


【 0 1 0 6 】

( 式中の記号は前記と同義を示す。 )  
 のいずれかで表される基であり ;  
 $n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アル  
 コキシ基であり ;  
 $n$ が、0乃至2の整数であり ; 並びに  
 $Z$ が、下式 ( A 1 )、( A 2 ) 又は ( A 3 ) :

【 0 1 0 7 】

【 化 2 7 】



【 0 1 0 8 】

(式中、

\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基であるか、

或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

mが、0乃至3の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子であり、

R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、

R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及び

R<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。)

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0109】

[化合物(1D)]

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基)であり；

R<sup>2</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基)であり；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基)であり；

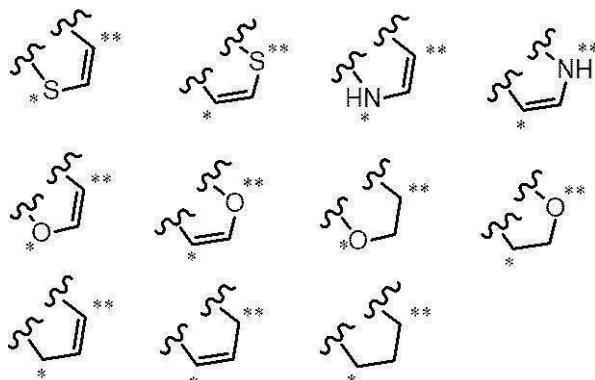
Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり；

R<sup>4</sup>が、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり；

-V-が、下式：

【0110】

【化28】



10

20

30

40

50

## 【 0 1 1 1 】

( 式中の記号は前記と同義を示す。 )

のいずれかで表される基であり；

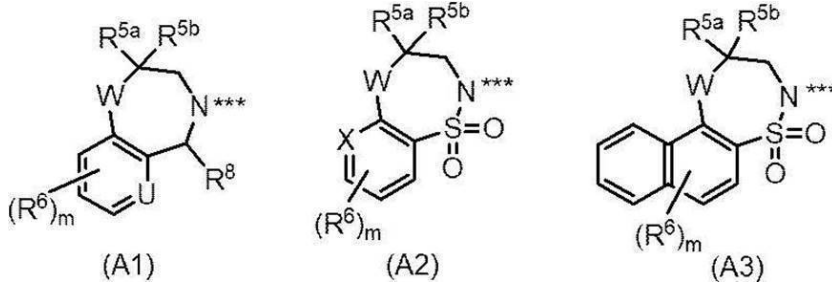
n個のR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり；

nが、0乃至2の整数であり；並びに

Zが、下式 ( A 1 )、( A 2 ) 又は ( A 3 )：

## 【 0 1 1 2 】

## 【 化 2 9 】



10

## 【 0 1 1 3 】

( 式中、

\*\*\* が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であり、

R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基であるか、

或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

mが、0乃至3の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子であり、

R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、

R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及び

R<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。 )

で表される基である、

化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩。

## 【 0 1 1 4 】

[ 化合物 ( 1 E ) ]

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基 ( 好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基 ) であり；

R<sup>2</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 ( 好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は3 - (メチルスルホニル)プロピル基 ) であり；

50

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基）であり；

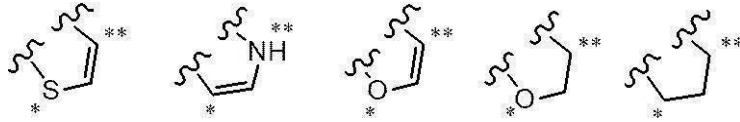
Yが、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子であり；

$R^4$ が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基（好ましくは、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基）であり；

-V-が、下式：

【0115】

【化30】



10

【0116】

（式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。）

のいずれかで表される基であり；

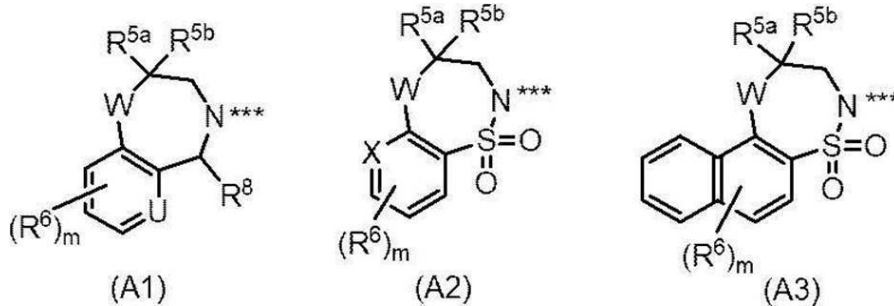
$n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基）であり；

$n$ が、0乃至2の整数（好ましくは、0又は1）であり；並びに

Zが、下式（A1）、（A2）又は（A3）基：

【0117】

【化31】



30

【0118】

（式中、

\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

$R^8$ が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であり、

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基であるか、或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

$m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基、又は、1又は2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

$m$ が、0乃至3の整数であり、

Wが、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^9-$ 又は酸素原子であり、

$R^9$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

Xが、 $-CH-$ 、 $-CR^{10}-$ 又は窒素原子であり、

50

R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、

Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及び

R<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。)

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0119】

[化合物(1F)]

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基)であり；

10

R<sup>2</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基)であり；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基)であり；

Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり；

R<sup>4</sup>が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基(好ましくは、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基)であり；

20

-V-が、下式：

【0120】

【化32】



【0121】

30

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基であり；

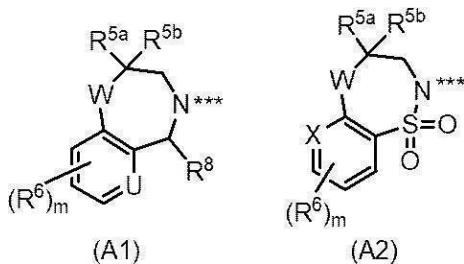
n個のR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(好ましくは、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基)であり；

nが、0乃至2の整数(好ましくは、0又は1)であり；並びに

Zが、下式(A1)又は(A2)：

【0122】

【化33】



40

【0123】

(式中、

\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アル

50

キル基であり、

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基であるか、

或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

$m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基、又は、1又は2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

$m$ が、0乃至3の整数であり、

$W$ が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^9-$ 又は酸素原子であり、

$R^9$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

$X$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^{10}-$ 又は窒素原子であり、

$R^{10}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

$U$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^{11}-$ 又は窒素原子であり、及び

$R^{11}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基である。) )

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0124】

[化合物(1G)]

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基)であり；

$R^2$ が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基)であり；

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基(好ましくは、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基)であり；

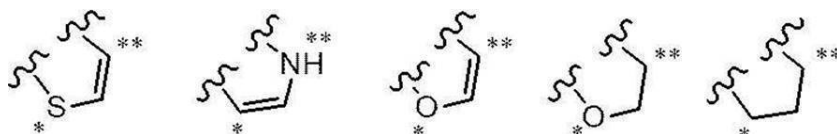
$Y$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子であり；

$R^4$ が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基(好ましくは、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基)であり；

$-V-$ が、下式：

【0125】

【化34】



【0126】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基であり；

$n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基(好ましくは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基)であり；

$n$ が、0乃至2の整数(好ましくは、0又は1)であり；並びに

$Z$ が、下式(A1)又は(A2)：

10

20

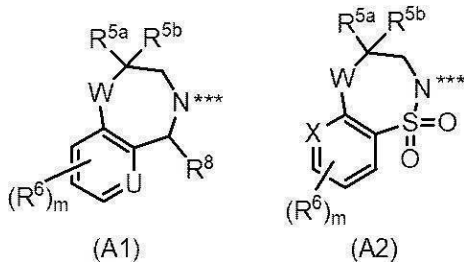
30

40

50

【 0 1 2 7 】

【 化 3 5 】



10

【 0 1 2 8 】

( 式中、

\* \* \* が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、メチル基又はエチル基であり、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基であるか、或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

mが、0乃至3の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子であり、R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及びR<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。 )

で表される基である、

化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩。

【 0 1 2 9 】

[ 化合物 ( 1 H ) ]

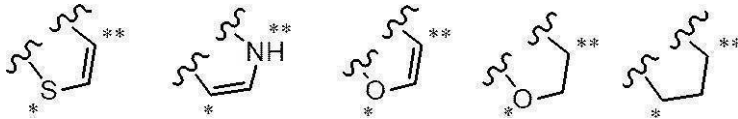
R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基 ( 好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基 ) であり ;R<sup>2</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基 ( 好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は3 - (メチルスルホニル)プロピル基 ) であり ;R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基 ( 好ましくは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基 ) であり ;Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり ;R<sup>4</sup>が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基 ( 好ましくは、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基 ) であり ;

-V-が、下式 :

50

【 0 1 3 0 】

【 化 3 6 】



【 0 1 3 1 】

( 式中、 \* 及び \* \* は、前記と同義を示す。 )

のいずれかで表される基であり；

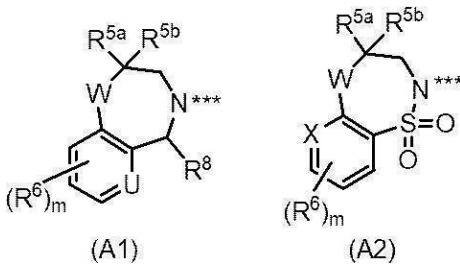
n個のR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基（好ましくは、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基）であり；

nが、0乃至2の整数（好ましくは、0又は1）であり；並びに

Zが、下式（A1）又は（A2）：

【 0 1 3 2 】

【 化 3 7 】



【 0 1 3 3 】

( 式中、

\* \* \* が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、メチル基又はエチル基であり、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基、又は、1又は2個のC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

mが、0乃至3の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-、-CHR<sup>9</sup>-又は酸素原子であり、R<sup>9</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及びR<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。 )

で表される基である、

化合物（1）又はその薬学上許容される塩。

【 0 1 3 4 】

〔 化合物（1J） 〕

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基（好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基）であり；R<sup>2</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アル

10

20

30

40

50

キル基（好ましくは、 $C_{1-6}$ アルキル基、2 - ジメチルアミノエチル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル基又は3 - (メチルスルホニル)プロピル基)であり；

$R^3$ が、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基（好ましくは、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基）であり；

Yが、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子であり；

$R^4$ が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基（好ましくは、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基）であり；

-V-が、下式：

【0135】

【化38】



【0136】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基であり；

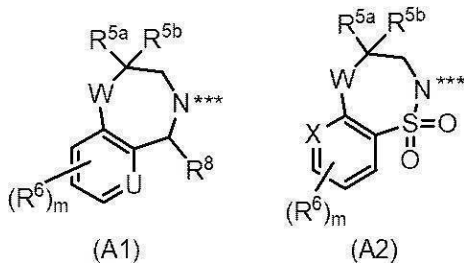
$n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基又は $C_{1-6}$ アルコキシ基（好ましくは、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基）であり；

$n$ が、0乃至2の整数（好ましくは、0又は1）であり；並びに

Zが、下式(A1)又は(A2)：

【0137】

【化39】



【0138】

(式中、

\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

$R^8$ が、メチル基又はエチル基であり、

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、

$m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、且つ

$m$ が、0乃至2の整数であり、

Wが、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^9-$ 又は酸素原子であり、

$R^9$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

Xが、 $-CH-$ 、 $-CR^{10}-$ 又は窒素原子であり、

$R^{10}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及び  
 R<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。) で表される基である、  
 化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0139】

[化合物(1K)]

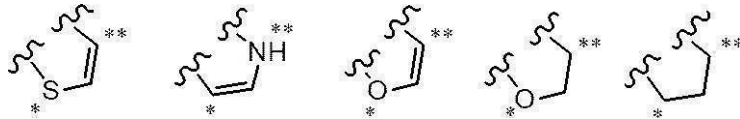
R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基)であり；  
 R<sup>2</sup>が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、C<sub>1-6</sub>アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基)であり；  
 R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基(好ましくは、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基)であり；  
 Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり；  
 R<sup>4</sup>が、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基(好ましくは、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基)であり；  
 -V-が、下式：

10

20

【0140】

【化40】



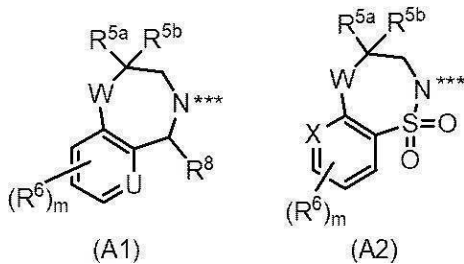
【0141】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)  
 のいずれかで表される基であり；  
 n個のR<sup>7</sup>が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(好ましくは、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基)であり；  
 nが、0乃至2の整数(好ましくは、0又は1)であり；並びに  
 Zが、下式(A1)又は(A2)：

30

【0142】

【化41】



40

【0143】

(式中、  
 \*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、  
 R<sup>8</sup>が、メチル基又はエチル基であり、  
 R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキ

50

セタン又はテトラヒドロピランを形成し、

$m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、且つ

$m$ が、0乃至2の整数であり、

$W$ が、 $-CH_2-$ 又は酸素原子であり、

$X$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^{10}$ -又は窒素原子であり、

$R^{10}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

$U$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^{11}$ -又は窒素原子であり、及び

$R^{11}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基である。) 10

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0144】

[化合物(1L)]

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基であり；

$R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基であり；

$R^3$ が、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり； 20

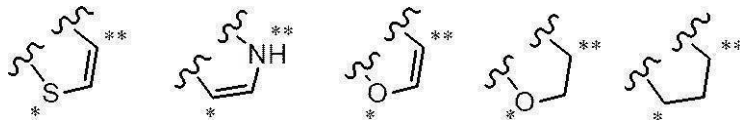
$Y$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^4$ -又は窒素原子であり；

$R^4$ が、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり；

$-V-$ が、下式：

【0145】

【化42】



30

【0146】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基であり；

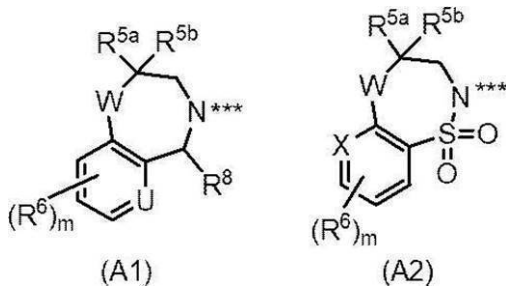
$n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$n$ が、0又は1であり；並びに

$Z$ が、下式(A1)又は(A2)：

【0147】

【化43】



40

【0148】

(式中、

\*\*\*が、 $Z$ が結合する炭素原子との結合位置であり、

$R^8$ が、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アル 50

キル基であり、

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、水素原子、前記置換基群aから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基であるか、

或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が結合している炭素原子と共に、前記置換基群bから選択される1乃至3個の置換基で置換されていてもよい $C_{3-8}$ シクロアルカン、又は、3乃至8員の飽和含酸素複素環を形成し、

$m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基、又は、1又は2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基であり、

$m$ が、0乃至3の整数であり、

$W$ が、 $-CH_2-$ 、 $-CHR^9-$ 又は酸素原子であり、

$R^9$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

$X$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^{10}-$ 又は窒素原子であり、

$R^{10}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基であり、

$U$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^{11}-$ 又は窒素原子であり、及び

$R^{11}$ が、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ ハロアルキル基又は $C_{1-6}$ ハロアルコキシ基である。) )

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

【0149】

[化合物(1M)]

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基であり；

$R^2$ が、 $C_{1-6}$ アルキル基、2-ジメチルアミノエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基又は3-(メチルスルホニル)プロピル基であり；

$R^3$ が、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

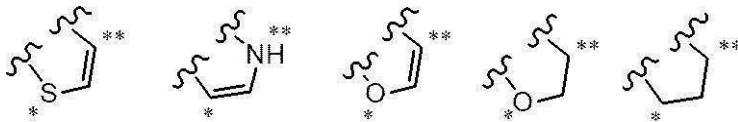
$Y$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子であり；

$R^4$ が、ヒドロキシ基、塩素原子、シアノ基、メチル基、メトキシ基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり；

$-V-$ が、下式：

【0150】

【化44】



【0151】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基であり；

$n$ 個の $R^7$ が、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$n$ が、0又は1であり；並びに

$Z$ が、下式(A1)又は(A2)：

【0152】

10

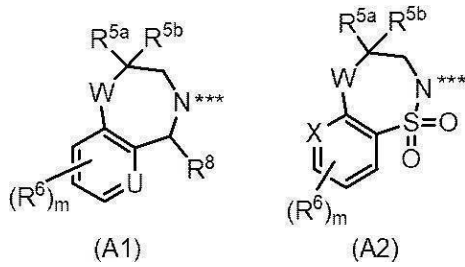
20

30

40

50

## 【化 4 5】



## 【 0 1 5 3】

(式中、

\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup>が、メチル基又はエチル基であり、R<sup>5a</sup>及びR<sup>5b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、或いは、R<sup>5a</sup>とR<sup>5b</sup>が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、m個のR<sup>6</sup>が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、且つ

mが、0乃至2の整数であり、

Wが、-CH<sub>2</sub>-又は酸素原子であり、Xが、-CH-、-CR<sup>10</sup>-又は窒素原子であり、R<sup>10</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基であり、Uが、-CH-、-CR<sup>11</sup>-又は窒素原子であり、及びR<sup>11</sup>が、ハロゲン原子、シアノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、C<sub>1-6</sub>ハロアルキル基又はC<sub>1-6</sub>ハロアルコキシ基である。) )

で表される基である、

化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

## 【 0 1 5 4】

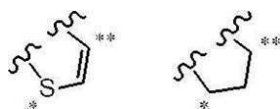
[化合物(1N)]

R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基であり；R<sup>2</sup>が、メチル基であり；R<sup>3</sup>が、塩素原子又はメチル基であり；Yが、-CH-、-CR<sup>4</sup>-又は窒素原子であり；R<sup>4</sup>が、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり；

-V-が、下式：

## 【 0 1 5 5】

## 【化 4 6】



## 【 0 1 5 6】

(式中、\*及び\*\*は、前記と同義を示す。)

のいずれかで表される基であり；

nが、0であり；並びに

Zが、下式：

## 【 0 1 5 7】

10

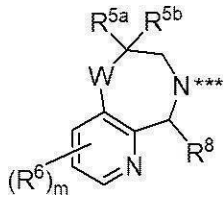
20

30

40

50

## 【化 4 7】

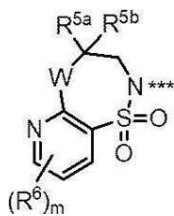


## 【 0 1 5 8 】

(式中、\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、  
 $R^8$ が、メチル基又はエチル基であり、  
 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、  
 或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、  
 $m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、  
 $m$ が、0乃至2の整数であり、及び  
 $W$ が、 $-CH_2-$ 又は酸素原子である。) 10  
 で表される基であるか、又は、下式：

【 0 1 5 9 】 20

## 【化 4 8】

【 0 1 6 0 】 30

(式中、\*\*\*が、Zが結合する炭素原子との結合位置であり、  
 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、  
 或いは、 $R^{5a}$ と $R^{5b}$ が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、  
 $m$ 個の $R^6$ が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、  
 $m$ が、0乃至2の整数であり、及び  
 $W$ が、 $-CH_2-$ 又は酸素原子である。) 40  
 で表される基である、  
 化合物(1)又はその薬学上許容される塩。

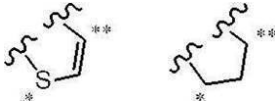
## 【 0 1 6 1 】

## [化合物(1P)]

$R^{1a}$ 及び $R^{1b}$ が、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基であり；  
 $R^2$ が、メチル基であり；  
 $R^3$ が、塩素原子又はメチル基であり；  
 $Y$ が、 $-CH-$ 、 $-CR^4-$ 又は窒素原子であり；  
 $R^4$ が、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基であり；  
 $-V-$ が、下式：

【 0 1 6 2 】 50

## 【化 4 9】



## 【 0 1 6 3】

(式中、\* 及び \*\* は、前記と同義を示す。)

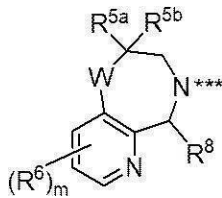
のいずれかで表される基であり；

n が、0 であり；並びに

Z が、下式：

## 【 0 1 6 4】

## 【化 5 0】



## 【 0 1 6 5】

(式中、\*\*\* が、Z が結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>8</sup> が、メチル基又はエチル基であり、

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> が、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基であるか、

或いは、R<sup>5a</sup> と R<sup>5b</sup> が、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、

m 個の R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、塩素原子又はヒドロキシ基であり、

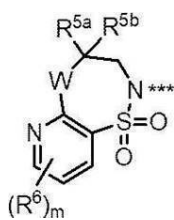
m が、0 又は 1 であり、及び

W が、酸素原子である。)

で表される基であるか、又は、下式：

## 【 0 1 6 6】

## 【化 5 1】



## 【 0 1 6 7】

(式中、\*\*\* が、Z が結合する炭素原子との結合位置であり、

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基又はシクロプロピル基であるか、

或いは、R<sup>5a</sup> と R<sup>5b</sup> が、互いに結合して、シクロプロパン、シクロブタン、オキセタン又はテトラヒドロピランを形成し、

m 個の R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エトキシ基又はトリフルオロメチル基であり、

m が、0 乃至 2 の整数であり、及び

W が、酸素原子である。)

で表される基である、

化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩。

## 【 0 1 6 8】

本発明の化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩の別の好ましい態様は、下式 ( 1 ' )

10

20

30

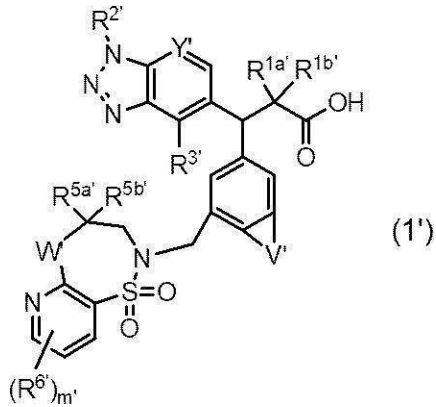
40

50

:

【 0 1 6 9 】

【 化 5 2 】



10

【 0 1 7 0 】

[ 式中、

R<sup>1a</sup> 及び R<sup>1b</sup> は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を示し、R<sup>2</sup> は、メチル基を示し、R<sup>3</sup> は、塩素原子又はメチル基を示し、

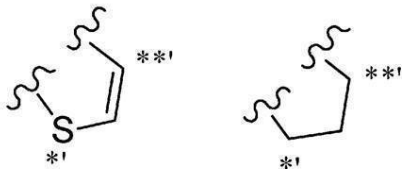
Y' は、-CH-、-CR' 又は窒素原子を示し、

R<sup>4</sup> は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

-V' -は、下式：

【 0 1 7 1 】

【 化 5 3 】



30

【 0 1 7 2 】

( 式中、 \* ' 及び \* \* ' は、ベンゼン環との結合位置を示す。 ) から選択されるいずれかの基を示し、

R<sup>5a</sup> 及び R<sup>5b</sup> は、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基を示すか、或いは、R<sup>5a</sup> 'とR<sup>5</sup>

b は、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、

m' 個の R' は、それぞれ独立して、フッ素原子又は塩素原子を示し、

m' は、0 乃至 2 の整数を示し、並びに

W' は、酸素原子を示す。]

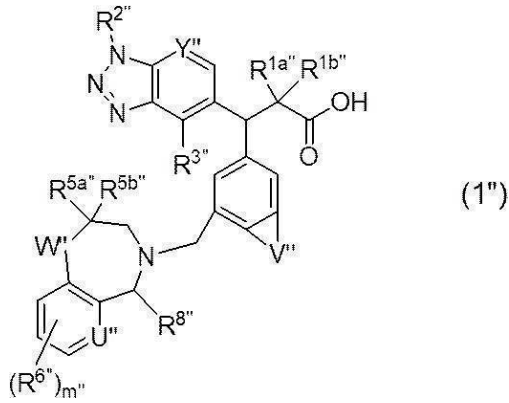
で表される化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩、或いは、下式 ( 1 ' ' ) :

40

【 0 1 7 3 】

50

## 【化54】



10

## 【0174】

[式中、

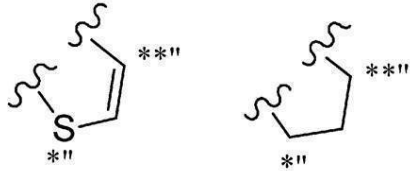
R<sup>1a'</sup>及びR<sup>1b'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はメチル基を示し、R<sup>2'</sup>は、メチル基を示し、R<sup>3'</sup>は、塩素原子又はメチル基を示し、Y<sup>'</sup>は、-CH-、-C(R)-又は窒素原子を示し、R<sup>4'</sup>は、塩素原子、メチル基、シクロプロピル基、ジフルオロメトキシ基又はトリフルオロメトキシ基を示し、

20

-V<sup>'</sup>-は、下式：

## 【0175】

## 【化55】



## 【0176】

(式中、\*<sup>'</sup>及び\*\*<sup>'</sup>は、ベンゼン環との結合位置を示す。)

のいずれかで表される基を示し、

R<sup>5a'</sup>及びR<sup>5b'</sup>は、それぞれ独立して、水素原子又はエチル基を示すか、或いは、R<sup>5a'</sup>及びR<sup>5b'</sup>は、互いに結合して、シクロプロパンを形成し、R<sup>8'</sup>は、メチル基又はエチル基を示し、m<sup>'</sup>個のRは、塩素原子又はヒドロキシ基を示し、m<sup>'</sup>は、0又は1を示し、U<sup>'</sup>は、窒素原子を示し、並びにW<sup>'</sup>は、酸素原子を示す。]

で表される化合物(1)又はその薬学上許容される塩である。

40

## 【0177】

好適な化合物(1)の具体例は、後述する実施例1~112の化合物又はそれらの薬学上許容される塩であり、より好ましくは、

下記群から選択されるいずれかの化合物(1)又はその薬学上許容される塩：

(3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

50

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

10

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

20

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

30

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸、及び

(3S)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

40

であるか、又は

下記群から選択されるいずれかの化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩 :

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル]-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸、

50

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

10

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

20

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、

(3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸、及び

30

(3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

である。

【 0 1 7 8 】

特に好ましくは、

(3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、

40

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸、及び、

(3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸である。

【 0 1 7 9 】

本発明の化合物 ( 1 ) は、分子内に含窒素複素環基等の塩基性基を有するので、一般的

50

に薬学上許容される酸付加塩を形成することができる。そのような酸付加塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸、粘液酸、アジピン酸塩等の有機酸塩；オルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩等を挙げることができ、中でも、ハロゲン化水素酸塩、アリールスルホン酸塩、及び有機酸塩が好ましい。

**【0180】**

本発明の化合物(1)における酸付加塩は、本発明の化合物に付加する酸が、本発明の化合物(1)と任意の割合で組み合わせられて形成され得る酸付加塩を包含する。例えば、塩酸塩は、1塩酸塩、2塩酸塩、3塩酸塩等の形成され得る塩を包含し、フマル酸塩は、1フマル酸塩、1/2フマル酸塩等の形成され得る塩を包含し、コハク酸塩は、1コハク酸塩、2/3コハク酸塩、1/3コハク酸塩等の形成され得る塩を包含する。

**【0181】**

本発明の化合物(1)は、分子内にカルボキシ基を有するので、一般的に薬学上許容される塩基付加塩を形成することができる。そのような塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩等を挙げることができる。

**【0182】**

本発明の化合物(1)は、分子内に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体(すなわち、ジアステレオマー異性体、光学異性体)として存在し得るが、本発明はこれらの内のいずれか1個の立体異性体、及びそれら複数の立体異性体を任意の比率で含む混合物のいずれをも包含するものである。また、コンホメーション又は互変異性による異性体が生成する可能性があるが、このような異性体又はその混合物も本発明の化合物(1)に包含される。

なお、本発明の化合物名において、その化合物の構造中に、不斉中心となる炭素原子を有する場合、その絶対配置をRとS(位置番号と共に記す)によって示す。

また、光学異性体を分離した場合においても、その化合物の構造中に、不斉中心となる炭素原子の立体配置が未決定の場合には、R\*又はS\*によって示す。

また、R\*とS\*を同時に用いることによって、絶対配置が未決定の場合であっても、相対配置を示すことがある。

**【0183】**

本発明の化合物(1)は、同位元素(例えば、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>125</sup>I等)等で標識又は置換された化合物であってもよく、同位元素で標識又は置換された化合物(1)は、治療又は予防剤、研究試薬(例えば、アッセイ試薬)、及び診断剤(例えば、インビボ画像診断剤)として有用である。全ての割合の放射性又は非放射性的同位元素を含有する本発明の化合物は、本発明の範囲に包含される。

**【0184】**

本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても、複数の結晶形の混合物であってもよい。

**【0185】**

本発明の化合物(1)は、無溶媒和物若しくは溶媒和物として存在することもある。溶

10

20

30

40

50

媒和物としては、薬学上許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましい。

【0186】

本発明の化合物(1)は、プロドラッグであってもよい。

【0187】

本発明の化合物(1)のプロドラッグとは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(1)に変換される化合物をいう。化合物(1)のプロドラッグとしては、患者への投与後に容易に加水分解又は代謝される構造を有するものが考えられる。

【0188】

化合物(1)のプロドラッグとしては、例えば、化合物(1)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、化合物(1)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジリメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；化合物(1)がヒドロキシ基を有する場合、該ヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、化合物(1)のヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)が挙げられ；化合物(1)のカルボキシ基が、エステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(1)のカルボキシ基が、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、1-{(エトキシカルボニル)オキシ}エチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、1-{[(シクロヘキシルオキシ)カルボニル]オキシ}エチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。

【0189】

本発明の化合物(1)のプロドラッグは公知の方法によって、化合物(1)から製造することができる。また、化合物(1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁~198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(1)に変化するものも含まれる。さらに、化合物(1)のプロドラッグは、水和物及び非水和物のいずれであってもよい。

【0190】

(本発明の化合物(1)の製造方法)

以下、本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩の代表的な製造方法について説明する。本発明の化合物(1')及び化合物(1'')も、化合物(1)に包含されるため、以下では、化合物(1')及び化合物(1'')の製造方法も含めて、化合物(1)の製造方法と称する。

本発明の化合物(1)は、種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法、並びに後述する参考例、実施例は、一例であり、本発明は、これらに限定して解釈されるべきではない。

【0191】

各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前記した化合物(1)の薬学上許容される塩と同様のものが挙げられる。

原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販されているものを容易に入手して用いることができるか、又は自体公知の方法、或いはそれに準ずる方法に従って製造することができる。また、以下の製造方法において生成する製造中間体は、シリカゲル若しくはアルミナ等を用いたカラムクロマトグラフィー(順相及び逆相を含む)、再結晶、再沈殿、蒸留等の方法で単離精製してもよく、或いは単離精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

【0192】

10

20

30

40

50

本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献、非特許文献、若しくは参考文献の内容は、すべて本明細書の一部としてここに引用し得る。

【0193】

化合物(1)、その薬学上許容される塩及びそれらの製造中間体は、それらの基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC., 1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、第2版、VCH Publishers Inc., 1999年等に記載された方法がある。

【0194】

その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料又は中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、又は、当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

10

【0195】

このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、ホルミル基、カルボニル基、及びカルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、P. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、Wiley, 2014年に記載の保護基がある。

【0196】

保護基、又は当該官能基に容易に転化可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

20

【0197】

このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、又は所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

【0198】

また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料又は中間体の段階で特定の基を導入し、或いは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

【0199】

本発明の化合物(1)は、例えば、下記A法からC法によって製造することができる。A法からC法で用いる製造中間体は、例えば、下記D法からJ法によって製造することができる。

30

【0200】

下記A法からJ法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。また、溶媒、出発原料、試薬等の使用量は、反応の進行状況に応じて適宜決定することができる。

【0201】

また、下記A法からJ法の各工程で使用される製造中間体における複素環上での官能基変換については、自体公知の方法(具体的には、ハロゲン原子をC<sub>1-6</sub>アルキル基又はC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基に変換する反応条件は、例えば、Zou, G.; Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7213、Molander, G. A.; Yun, C. -S. *Tetrahedron* 2002, 58, 1465、Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, Inc.: England, 2004、*Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; de Meijere, A.; Diederich, F.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004等に記載されている方法)若しくはそれに準ずる方法、又は後述する実施例に記載の方法若しくはそれに準ずる方法により行うことができる。

40

【0202】

(A法)

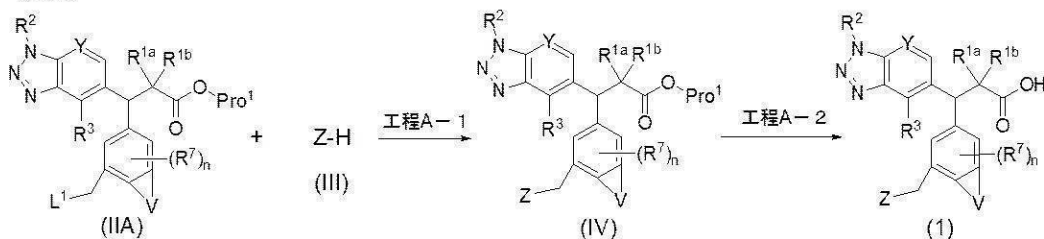
本製造方法は、化合物(IIA)と化合物(III)とを縮合させて化合物(IV)を得た後、化合物(IV)の保護基を除去することにより、化合物(1)を製造する方法である。

50

【0203】

【化56】

(A法)



10

【0204】

(式中、 $L^1$ は、脱離基を示し、 $Pro^1$ は、保護基(好適には、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基等の $C_{1-6}$ アルキル基、又は2-(トリメチルシリル)エチル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

【0205】

(工程A-1)

本工程は、化合物(IIA)と化合物(III)を塩基の存在下又は非存在下、溶媒中で縮合させることにより、化合物(IV)を製造する工程である。

【0206】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

20

【0207】

使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

30

【0208】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、 $-10$ 乃至 $150$ であり、好適には、 $0$ 乃至 $100$ である。

40

【0209】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

【0210】

(工程A-2)

本工程は、化合物(IV)の保護基( $Pro^1$ )を除去することにより、化合物(1)を製造する工程である。

【0211】

本工程は、 $Pro^1$ の種類に応じて、例えば、P. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、Wiley、2014年等に記載されている公知の方法を適切

50

に選択し、それに従って行われる。ここでは、溶媒中、塩基を用いて、 $\text{Pro}^1$ を水素原子に変換する方法（工程A-2-1）、溶媒中、酸を用いて、 $\text{Pro}^1$ を水素原子に変換する方法（工程A-2-2）、又は溶媒中、フッ化物塩を用いて、 $\text{Pro}^1$ を水素原子に変換する方法（工程A-2-3）について説明するが、本工程は、それらに限定されるものではない。

**【0212】**

（工程A-2-1）

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

10

**【0213】**

使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

20

**【0214】**

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-10乃至150であり、好適には10乃至90である。

**【0215】**

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常1分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

30

**【0216】**

（工程A-2-2）

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

40

**【0217】**

使用される酸としては、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン等のルイス酸；トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられる。

**【0218】**

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100乃至150であり、好適には-78乃至100である。

**【0219】**

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、

50

好適には、10分間乃至6時間である。

【0220】

(工程A-2-3)

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

10

【0221】

使用されるフッ化物塩としては、特に限定されないが、例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素ピリジン等が挙げられる。

【0222】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100乃至100であり、好適には、-20乃至60である。

【0223】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

20

【0224】

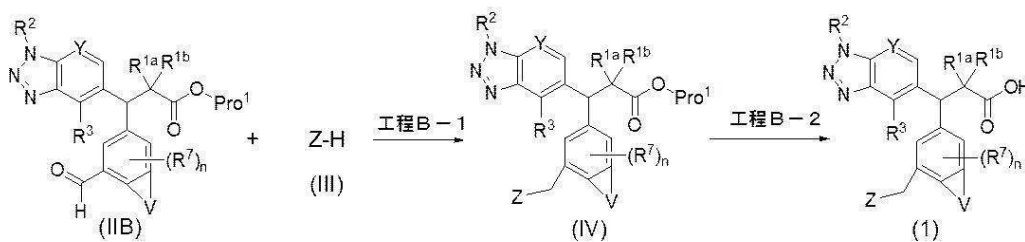
(B法)

本製造方法は、化合物(II B)と化合物(III)による還元的アミノ化反応を経て化合物(IV)を得た後、化合物(IV)の保護基を除去することにより、化合物(1)を製造する方法である。

【0225】

【化57】

(B法)



30

【0226】

(式中、Pro<sup>1</sup>は、保護基(好適には、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は2-(トリメチルシリル)エチル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

40

【0227】

(工程B-1)

本工程は、溶媒中、酸の存在下又は非存在下、添加物の存在下又は非存在下、還元剤を用いて化合物(II B)と化合物(III)との還元的アミノ化反応を行うことにより化合物(IV)を製造する工程である。

【0228】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、

50

1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0229】

使用される還元剤としては、特に限定されないが、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、ピコリンボラン、ピリジンボラン等の還元剤が挙げられる。

## 【0230】

使用し得る酸としては、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン等のルイス酸；酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられる。

10

## 【0231】

使用し得る添加物としては、特に限定されないが、例えば、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム等の無機塩等が挙げられる。

## 【0232】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100 乃至 150 であり、好適には、0 乃至 50 である。

## 【0233】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 168 時間であり、好適には、10 分間乃至 120 時間である。

20

## 【0234】

## (工程 B - 2)

本工程は、化合物(IV)の保護基(Pro<sup>1</sup>)を除去することにより、化合物(1)を製造する工程である。

## 【0235】

本工程は、前記工程 A - 2 と同様の条件下で反応を行うことができる。

## 【0236】

## (C法)

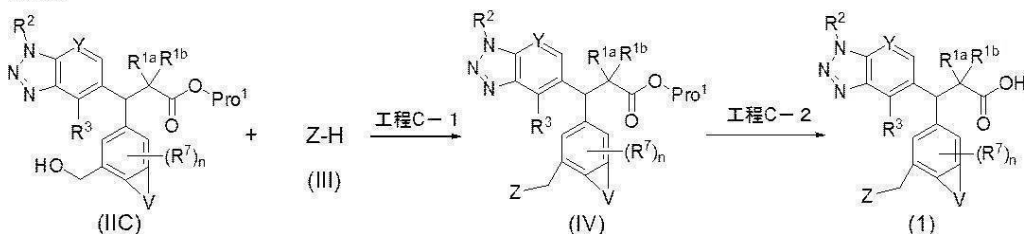
本製造方法は、化合物(IIc)と化合物(III)との光延反応により化合物(IV)を得た後、化合物(IV)の保護基を除去することにより、化合物(1)を製造する方法である。

30

## 【0237】

## 【化58】

## (C法)



40

## 【0238】

(式中、Pro<sup>1</sup>は、保護基(好適には、好適には、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は2-(トリメチルシリル)エチル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

## 【0239】

## (工程 C - 1)

本工程は、溶媒中、化合物(IIc)と化合物(III)との光延反応を行うことにより化合物(IV)を製造する工程である。

## 【0240】

使用される溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素

50

類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエ - テル、ジイソプロピルエ - テル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエ - テル類等が挙げられ、中でも、好適には、ハロゲン化炭化水素類又はエ - テル類であり、より好適には、ジクロロメタン又はテトラヒドロフランである。

【0241】

光延反応に使用される試薬としては、通常、光延反応に使用し得る公知の試薬であれば、特に限定されないが、好適には、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート、ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート等のジ低級アルキルアゾジカルボキシレート類；1, 1' - アゾビス(N, N - ジメチルホルムアミド)、1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジン等のアゾジカルボキサミド類等のアゾ化合物と、トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン類；トリn - ブチルホスフィン等のトリ低級アルキルホスフィン類等のホスフィン類との組合せであり、より好適には、ジ - t e r t - ブチルアゾジカルボキシレート又は1, 1' - (アゾジカルボニル)ジピペリジンと、トリn - ブチルホスフィンとの組合せである。

10

【0242】

反応温度は、原料化合物又は試薬によって異なるが、通常、- 50 乃至100 で行われ、好適には、- 10 乃至60 である。

【0243】

反応時間は、反応温度、原料化合物、反応試薬又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常、10分乃至48時間で、好適には、30分乃至24時間である。

20

【0244】

(工程C - 2)

本工程は、化合物(IV)の保護基(Pro<sup>1</sup>)を除去することにより、化合物(1)を製造する工程である。

【0245】

本工程は、前記工程A - 2と同様の条件下で反応を行うことができる。

【0246】

(D法)

本製造方法は、前記A法～C法に使用する中間体化合物である、化合物(IIA - 1)、化合物(II B - 1)及び化合物(II C - 1)(前記式(II A)、(II B)及び(II C)中のR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、共に水素原子である化合物)を製造する方法である。

30

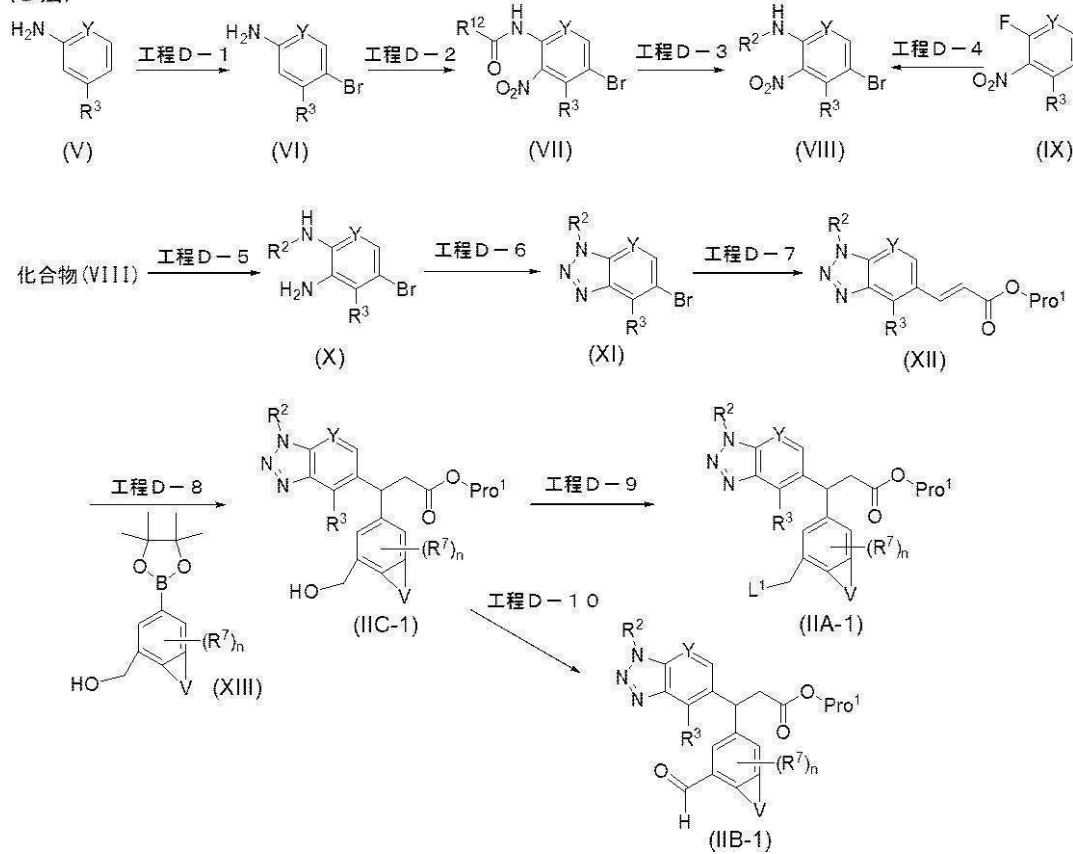
【0247】

40

50

【化59】

(D法)



10

20

【0248】

(式中、R<sup>1 2</sup>は、水素原子、アルキル基又はハロアルキル基を示し、L<sup>1</sup>は、脱離基を示し、Pro<sup>1</sup>は、保護基(好適には、メチル基、エチル基、tert-ブチル基等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は2-(トリメチルシリル)エチル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

30

【0249】

(工程D-1)

本工程は、溶媒中、化合物(V)を化合物(VI)に変換する工程である。ここでは、プロモ化する方法を説明するが、それに限定されるものではない。

【0250】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸類；メタンスルホン酸等のスルホン酸類；硫酸等の鉱酸類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

40

【0251】

使用されるプロモ化剤としては特に限定されないが、例えば、N-プロモスクシンイミド、臭素等が挙げられる。

【0252】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100乃至150であり、好適には、-20乃至50である。

【0253】

50

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 4 8 時間であり、好適には、1 0 分間乃至 2 4 時間である。

【0 2 5 4】

(工程 D - 2 )

本工程は、溶媒中、化合物 (VI) を、アミド化合物に変換 (工程 D - 2 - 1 ) 後、ニトロ基を導入 (工程 D - 2 - 2 ) する (又は、ニトロ基を導入後、アミド化合物に変換することにより、化合物 (VII) に変換する工程である。

【0 2 5 5】

(工程 D - 2 - 1 ) (アミド化合物への変換工程)

ここでは、化合物 (VI) に、溶媒中、適切な酸無水物存在下又は非存在下、ギ酸 ( $R^1$   $^2$  が水素原子に該当する。) を用いる方法 (工程 D - 2 - 1 a )、及び、塩基の存在下又は非存在下、化合物 (VI) とアルキルカルボン酸 ( $R^1$   $^2$  がアルキル基又はハロアルキル基である  $R^1$   $^2$   $CO_2H$  に該当する。) を適切な縮合剤を用いることによりアミド化する方法 (工程 D - 2 - 1 b ) について説明するが、これらに限定されるものではない。

10

【0 2 5 6】

(工程 D - 2 - 1 a )

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

20

【0 2 5 7】

使用し得る酸無水物としては、通常の反応で酸無水物として使用されるものであれば特に限定されないが、無水酢酸等のカルボン酸無水物類を挙げることができる。

【0 2 5 8】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、- 1 0 0 乃至 1 5 0 であり、好適には、0 乃至 5 0 である。

【0 2 5 9】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 4 8 時間であり、好適には、1 0 分間乃至 2 4 時間である。

30

【0 2 6 0】

(工程 D - 2 - 1 b )

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert - ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

40

【0 2 6 1】

使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアル

50

カリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

【0262】

使用される縮合剤としては、アミド結合を形成する縮合剤として使用されるもの（例えば、楠本正一ら、実験科学講座Ⅳ；日本化学会；丸善、1990．や、泉屋信夫ら、ペプチド合成の基礎と実験；丸善、1985．等に記載されている方法）であれば特に限定されないが、好適には、例えば、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)、O - ベンゾトリアゾール - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HBTU)、2 - (1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、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(EDCI)、4 - (2 - {[(シクロヘキシルイミノ)メチレン]アミノ}エチル - 4 - メチルモルホリニウム p - トルエンスルホナート(CMC)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1, 1' - カルボニルビス(1H - イミダゾール)(CDI)、(1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ)(トリピロリジン - 1 - イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、プロモ(トリピロリジン - 1 - イル)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrop)、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチルモルホリニウムクロリド(DMT-MM)、2 - クロロ - 4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン(DMT)等が挙げられる。また、必要に応じて、添加剤として、例えば、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、N, N - ジメチルアミノピリジン等を添加してもよい。

10

20

【0263】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-10 乃至150 であり、好適には、0 乃至100 ある。

【0264】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

【0265】

(工程D - 2 - 2)(ニトロ基導入工程)

本工程は、ニトロ化剤によりニトロ基を導入する工程である。ここでは、化合物(VI)に、溶媒中、適切な酸存在下又は非存在下、適切なニトロ化剤を用いる方法について説明するが、これに限定されるものではない。

30

【0266】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、溶媒を兼ねて酸を使用するのが好ましく、例えば、硫酸等の鉱酸類；複数の溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

【0267】

使用されるニトロ化剤としては、通常の反応でニトロ化剤として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、硝酸等の鉱酸類等が挙げられる。

【0268】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100 乃至150 であり、好適には、-20 乃至50 である。

40

【0269】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

【0270】

(工程D - 3)

本工程は、溶媒中、化合物(VII)を適切な還元剤で還元することにより化合物(VIII)に変換する工程である。

【0271】

50

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒が挙げられる。

【0272】

使用される還元剤としては、通常の反応で還元剤として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソプロピルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム等の金属水素化物類；ボラン等の水素化ホウ素類；トリエチルシラン等の水素化ケイ素類等が挙げられる。

10

【0273】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100乃至150であり、好適には、0乃至80である。

【0274】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

【0275】

(工程D-4)

本工程は、化合物(IX)のフッ素原子を $\text{NHR}^2$ 基に変換(工程D-4-1)後、臭素原子を導入(工程D-4-2)する(又は、臭素原子を導入後、フッ素原子を $\text{NHR}^2$ 基に変換することにより、化合物(VIII)に変換する工程である。工程D-4において、工程D-4-1及び工程D-4-2は、どちらを先に行ってもよく、当業者が適宜その順番を選択することができる。

20

【0276】

(工程D-4-1)

本工程は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、第一級アミン( $\text{R}^2\text{NH}_2$ (式中の $\text{R}^2$ は、前記と同義を示す。))を反応させることにより、フッ素原子を $\text{NHR}^2$ 基に変換する工程である。

30

【0277】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；メタノール、エタノール等のアルコール類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

【0278】

使用され得る塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

40

【0279】

50

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-10 乃至150 であり、好適には、0 乃至100 である。

【0280】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至48 時間であり、好適には、10 分間乃至12 時間である。

【0281】

(工程D-4-2)

本工程は、溶媒中、臭素原子を導入する工程である。本工程は、前記工程D-1 と同様の条件下で反応を行うことができる。

【0282】

(工程D-5)

本工程は、溶媒中、化合物(VIII) のニトロ基をアミノ基に変換することにより化合物(X) を製造する工程である。

【0283】

化合物(VIII) のニトロ基をアミノ基に変換する方法として、以下では、適切な金属及び適切な酸を用いる方法(工程D-5-1)、適切な金属触媒存在下、水素を用いる方法(工程D-5-2)、及び金属水素化物を用いる方法(工程D-5-3) を説明するが、それらに限定されるものではない。

【0284】

(工程D-5-1)

本工程は、溶媒中、酸の存在下、金属を用いて、化合物(VIII) のニトロ基をアミノ基に変換する工程である。

【0285】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

【0286】

使用される酸としては、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、塩酸、硫酸、塩化アンモニウム等の無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン等のルイス酸；酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられる。

【0287】

使用される金属としては、特に限定されないが、例えば、鉄、亜鉛、スズ等が挙げられる。

【0288】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-10 乃至150 であり、好適には、0 乃至100 である。

【0289】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至48 時間であり、好適には、10 分間乃至24 時間である。

【0290】

(工程D-5-2)

本工程は、溶媒中、適切な金属触媒存在下、水素を用いて、化合物(VIII) のニトロ基をアミノ基に変換する工程である。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 9 1 】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert - ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

10

## 【 0 2 9 2 】

使用される金属触媒としては、特に限定されないが、好適には、例えば、パラジウム - 活性炭素、白金 - 活性炭素、ニッケル、オスミウム - 活性炭素等の金属触媒が挙げられる。

## 【 0 2 9 3 】

使用される水素源としては、例えば、水素ガス、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン等が挙げられる。

## 【 0 2 9 4 】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、- 1 0 乃至 1 5 0 であり、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

## 【 0 2 9 5 】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 2 4 時間であり、好適には、1 0 分間乃至 1 2 時間である。

20

## 【 0 2 9 6 】

## ( 工程 D - 5 - 3 )

本工程は、溶媒中、適切な金属水素化物を用いて、化合物 ( VIII ) のニトロ基をアミノ基に変換する工程である。

## 【 0 2 9 7 】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

30

## 【 0 2 9 8 】

使用される金属水素化物としては、特に限定されないが、好適には、例えば、水素化リチウムアルミニウム等を挙げることができる。

## 【 0 2 9 9 】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、- 1 0 乃至 1 5 0 であり、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

## 【 0 3 0 0 】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 2 4 時間であり、好適には、1 0 分間乃至 1 2 時間である。

40

## 【 0 3 0 1 】

## ( 工程 D - 6 )

本工程は、化合物 ( X ) からトリアゾール環を構築することにより化合物 ( XI ) を製造する工程である。以下では、溶媒中、酸の存在下、亜硝酸塩類又は亜硝酸エステル類を用いる方法を説明するが、これに限定されるものではない。

## 【 0 3 0 2 】

すなわち、本工程は、溶媒中、酸の存在下、化合物 ( X ) を亜硝酸塩類又は亜硝酸エステル類と反応させることにより、トリアゾール環を構築する工程である。

## 【 0 3 0 3 】

50

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0304】

使用される酸としては、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、塩酸、硫酸、テトラフルオロホウ酸等の無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン等のルイス酸；酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられる。

## 【0305】

使用される亜硝酸塩類としては、特に限定されないが、例えば、亜硝酸ナトリウム等のアルカリ金属塩類等が挙げられる。

## 【0306】

使用される亜硝酸エステル類としては、特に限定されないが、例えば、亜硝酸イソブチル、亜硝酸tert-ブチル等が挙げられる。

## 【0307】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-20乃至100であり、好適には、-10乃至60である。

## 【0308】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

## 【0309】

## (工程D-7)

本工程は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒存在下、アクリル酸エステル化合物を反応させることにより、化合物(XI)のプロモ基をアクリル酸エステル基(-CH=CH-CO<sub>2</sub>Pro<sup>1</sup>)に変換して、化合物(XII)を製造する工程である。

## 【0310】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0311】

使用され得る塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；ナト

10

20

30

40

50

リウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

【0312】

使用され得る添加剤としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、酸化銀、アルミナ等の金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(*o*-トルイル)ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-PHOS)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(X-PHOS)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)等のホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシド等のホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等の金属塩；臭化テトラブチルアンモニウム等のアンモニウム塩等が挙げられ、これらは任意の比率で組み合わせて使用してもよい。

【0313】

使用される金属触媒としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム、2酢酸パラジウム、2塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、2塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、2塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム、3-クロロピリジン[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾ-2-イリデン]パラジウム、パラジウム-活性炭素等のパラジウム触媒が挙げられる。

【0314】

使用されるアクリル酸エステル化合物としては、特に限定しないが、例えば、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸 *tert*-ブチル等が挙げられる。

【0315】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、0 乃至 150 であり、好適には、20 乃至 120 である。

【0316】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

【0317】

(工程D-8)

本工程は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒を用いて、化合物(XII)と、後述するE法により得られる化合物(XIII)を反応させることにより、化合物(II C-1)を製造する工程である。

【0318】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

【0319】

使用され得る塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミ

ン、N - メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウム *tert* - ブトキシド、カリウム *tert* - ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

【0320】

使用され得る添加剤としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、2, 3 - ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン等のホスフィン類等が挙げられ、異なる種類のホスフィン類を任意の比率で組み合わせて使用してもよい。

10

【0321】

使用される金属触媒としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート、クロロ(1, 5 - シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー等のロジウム触媒等が挙げられる。

【0322】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、0 乃至150 であり、好適には、20 乃至100 である。

20

【0323】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至24 時間であり、好適には、10 分間乃至12 時間である。

【0324】

(工程D - 9)

本工程は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、酸塩化物又は酸無水物を反応することにより、化合物(II C - 1)のヒドロキシ基を脱離基(L<sup>1</sup>)に変換することにより化合物(II A - 1)を製造する工程である。

【0325】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

30

【0326】

使用される酸塩化物又は酸無水物としては、特に限定されないが、好適には、例えば、塩化チオニル等の亜硫酸の酸塩化物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等の置換若しくは非置換のアルキルスルホン酸無水物又はアリールスルホン酸無水物；メタンスルホニルクロリド、p - トルエンスルホニルクロリド等の置換若しくは非置換のアルキルスルホニル塩化物又はアリールスルホニル塩化物；置換若しくは非置換のアルキルリン酸塩化物又はアリールリン酸塩化物等が挙げられる。

40

【0327】

使用され得る塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム

50

等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

【0328】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100 乃至150 であり、好適には、-80 乃至40 である。

【0329】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至24 時間であり、好適には、10 分間乃至6 時間である。

【0330】

(工程D-10)

本工程は、溶媒中、適切な酸化剤を用いて、化合物(II C-1)のヒドロキシ基をホルミル基に変換することにより、化合物(II B-1)を製造する工程である。

10

【0331】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

20

【0332】

使用される酸化剤としては、特に限定されないが、例えば、第四版実験化学講座(21.有機合成IIIアルデヒド・ケトン・キノン)、丸山和博ら、日本化学会、丸善株式会社、1990等に記載されている公知の方法を適切に選択することができ、本工程は、それに従って行われる。代表的な酸化反応例としては、例えば、無水クロム酸、酸化クロム(VI)-ピリジン錯体(Collins試薬)、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、ニクロム酸ピリジニウム(PDC)等のクロム酸を用いる酸化反応；活性化二酸化マンガンを用いる酸化反応；ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水酢酸、五酸化リン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、又はオキザリルクロリドとジメチルスルホキシド(DMSO)を組み合わせて用いる酸化反応；超原子化ヨウ素化合物(Desse-Martin試薬)を用いる酸化反応等が挙げられる。

30

【0333】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100 乃至150 であり、好適には、0 乃至50 である。

【0334】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至24 時間であり、好適には、10 分間乃至6 時間である。

【0335】

(E法)

本製造方法は、前記A法～C法に使用する中間体化合物である、化合物(II A-2)、化合物(II B-2)及び化合物(II C-2)(前記式(II A)、(II B)及び(II C)中のR<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>が、それぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキル基である化合物)を製造する方法である。

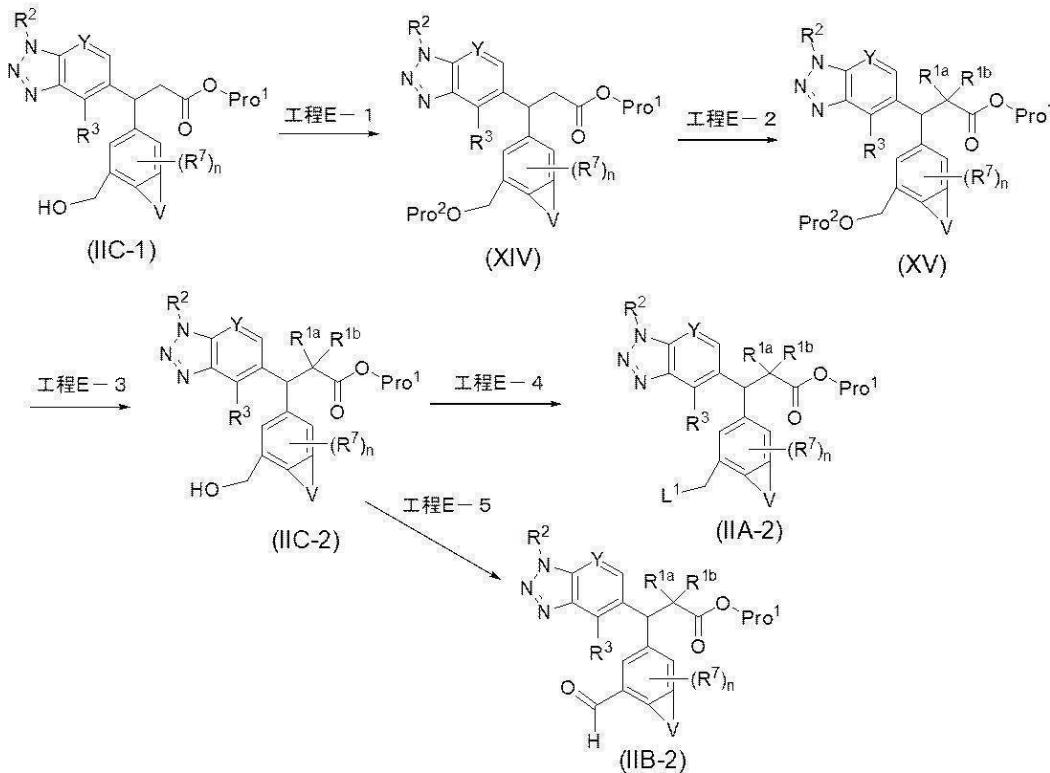
40

【0336】

50

## 【化60】

(E法)



10

20

## 【0337】

(式中、Pro<sup>1</sup>は、保護基(好適には、メチル基、エチル基等のC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は2-(トリメチルシリル)エチル基である。)を示し、Pro<sup>2</sup>は、保護基(好適には、p-メトキシベンジル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

## 【0338】

(工程E-1)

本工程は、化合物(IIC-1)のヒドロキシ基を保護基(Pro<sup>2</sup>)で保護する工程である。ここでは、保護基が、p-メトキシベンジル基であり、酸存在下、適切な保護化試薬を用いる方法を説明するが、それに限定されるわけではない。

30

## 【0339】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

40

## 【0340】

使用される酸としては、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、塩酸、硫酸、テトラフルオロホウ酸等の無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン等のルイス酸；酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、(S)-(+)-樟脳-10-スルホン酸等のスルホン酸類等が挙げられる。

## 【0341】

使用される保護化試薬としては、例えば、4-メトキシベンジル-2,2,2-トリクロロアセトイミダート、2,4,6-トリス(p-メトキシベンジルオキシ)-1,3,

50

5 - トリアジン等が挙げられる。

【0342】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-50乃至150であり、好適には、-20乃至100である。

【0343】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

【0344】

(工程E-2)

本工程は、溶媒中又は無溶媒下にて、適切な塩基、及びC<sub>1-6</sub>アルキルハロゲン化物又はC<sub>1-6</sub>アルキル擬ハロゲン化物を用いることにより、化合物(XIV)のエステル基の 位にC<sub>1-6</sub>アルキル基R<sup>1a</sup>及びR<sup>1b</sup>を順次導入して、化合物(XV)を製造する工程である。

【0345】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

【0346】

使用される塩基としては、特に限定されないが、好適には、例えば、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド類；リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド等の金属アミド類；tert-ブチルリチウム等の有機金属化合物；水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化金属類等が挙げられる。

【0347】

擬ハロゲン化物とは、アルキル化反応において、ハロゲン化物と同様に、置換反応をすることが知られている置換基を示す。当該置換反応が起こることが公知である置換基であるならば特に限定されないが、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基；アセトキシ基等のアシロキシ基等が挙げられる。使用されるアルキルハロゲン化物又はアルキル擬ハロゲン化物は、公知の化合物であるか、又は公知の方法に準じて合成されるものであれば特に制限されない。

【0348】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-80乃至150であり、好適には、-20乃至60である。

【0349】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

【0350】

(工程E-3)

本工程は、保護基(Pro<sup>2</sup>)を除去する工程である。ここでは、Pro<sup>2</sup>が、p-メトキシベンジル基である場合に、溶媒中、適切な酸化剤を用いて除去する方法(工程E-3a)、及びアニソールの存在下又は非存在下、適切な酸を用いて除去する方法(工程E-3b)について説明するが、それらに限定されるものではない。

【0351】

(工程E-3a)(酸化剤を用いる脱保護工程)

10

20

30

40

50

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0352】

使用される酸化剤としては、例えば、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン等が挙げられる。

## 【0353】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-20乃至150であり、好適には、0乃至100である。

## 【0354】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

## 【0355】

(工程E-3b)(酸を用いる脱保護工程)

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0356】

使用される酸としては、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、塩酸、硫酸等の無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシラン等のルイス酸；トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられる。

## 【0357】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100乃至150であり、好適には、-78乃至100である。

## 【0358】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

## 【0359】

(工程E-4)

本工程は、化合物(II C-2)を化合物(II A-2)に変換する工程であり、前記工程D-9に準じて行うことができる。

## 【0360】

(工程E-5)

本工程は、化合物(II C-2)を化合物(II B-2)に変換する工程であり、前記工程D-10に準じて行うことができる。

## 【0361】

(F法)

本製造方法は、前記D法に使用する中間体化合物である化合物(XIII)を化合物(XVI

10

20

30

40

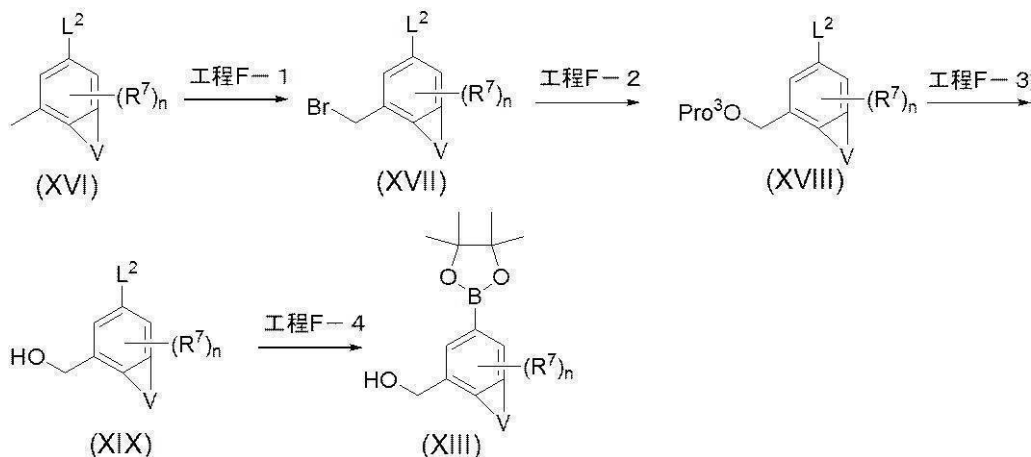
50

)より製造する方法である。

【0362】

【化61】

(F法)



10

【0363】

(式中、 $L^2$ は、脱離基を示し、 $Pro^3$ は、保護基(好適には、アセチル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

20

【0364】

(工程F-1)

本工程は、化合物(XVI)にプロモ基を導入することにより化合物(XVII)を製造する工程である。ここでは、溶媒中、適切な触媒の存在下、プロモ化剤を用いる方法を説明するが、これに限定されるものではない。

【0365】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

30

【0366】

使用される触媒としては、例えば、アゾビスイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤が挙げられる。

【0367】

使用されるプロモ化剤としては、例えば、N-プロモスクシンイミド、N-プロモアセトアミド等が挙げられる。

【0368】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、0乃至200であり、好適には、20乃至150である。

40

【0369】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

【0370】

(工程F-2)

本工程は、化合物(XVII)のプロモ基を保護基( $Pro^3$ )で保護されたヒドロキシ基に変換して、化合物(XVIII)を製造する工程である。ここでは、溶媒中、カルボン酸金属塩類を用いる方法について説明するが、これに限定されるものではない。

50

## 【0371】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0372】

使用されるカルボン酸金属塩類としては、例えば、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。

10

## 【0373】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、0乃至150であり、好適には、20乃至100である。

## 【0374】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

## 【0375】

## (工程F-3)

本工程は、化合物(XVIII)の保護基(Pro<sup>3</sup>)を除去することにより化合物(XIX)を製造する工程であり、前記工程A-2-1に準じて行うことができる。

20

## 【0376】

## (工程F-4)

本工程は、不活性ガス(窒素又はアルゴン)雰囲気下、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、適切な金属触媒とホウ素化合物を用いて、化合物(XIX)の脱離基(L<sup>2</sup>)をボロン酸エステルに変換することにより、化合物(XIII)を製造する工程である。

## 【0377】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

30

## 【0378】

使用されるホウ素化合物としては、ボロン酸エステル合成に通常使用されるものであれば、特に限定されないが、好適には、例えば、ビス(ピナコラト)ジボロン、ピナコールボラン等が挙げられる。

## 【0379】

使用され得る塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化セシウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属酢酸塩類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

40

## 【0380】

50

使用され得る添加剤としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、酸化銀、アルミナ等の金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリ-*tert*-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(*o*-トルイル)ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-1,1'-ビフェニル(S-PHOS)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル(X-PHOS)、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)等のホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシド等のホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等の金属塩；臭化テトラブチルアンモニウム等のアンモニウム塩等が挙げられ、これらは任意の割合で組み合わせて使用してもよい。

10

## 【0381】

使用される金属触媒としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム、2酢酸パラジウム、2塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、2塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、2塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、ビス[1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物、3-クロロピリジン[1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾ-2-イリデン]パラジウム、パラジウム-活性炭素等のパラジウム触媒等が挙げられる。

20

## 【0382】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-10乃至200であり、好適には、0乃至150である。

## 【0383】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

## 【0384】

(G法)

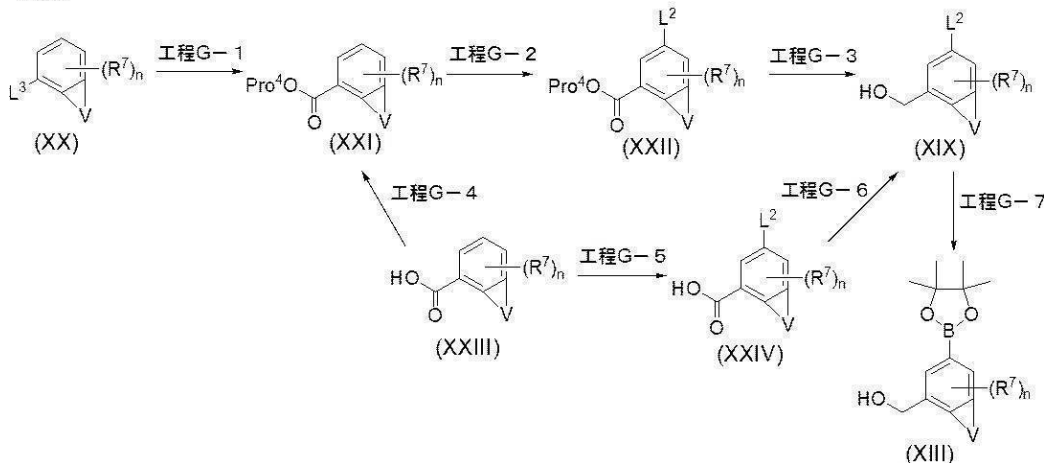
本製造方法は、前記D法に使用する中間体化合物である化合物(XIII)を化合物(XX)より製造する方法である。

30

## 【0385】

【化62】

(G法)



40

## 【0386】

(式中、 $L^3$ は、脱離基を示し、 $Pro^4$ は、保護基(好適には、メチル基、エチル基等の $C_{1-6}$ アルキル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

50

## 【 0 3 8 7 】

( 工 程 G - 1 )

本工程は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、アルコールの存在下、金属触媒を用いて、一酸化炭素を挿入することにより、化合物 (XX) を化合物 (XXI) に変換する工程である。

## 【 0 3 8 8 】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert - ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

10

## 【 0 3 8 9 】

使用され得る塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類；ナトリウムtert - ブトキシド、カリウムtert - ブトキシド等の金属アルコキシド類等が挙げられる。

20

## 【 0 3 9 0 】

使用され得る添加剤は、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、酸化銀、アルミナ等の金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリ - tert - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ (o - トルイル) ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシ - 1, 1' - ビフェニル (S - PHOS)、2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル (X - PHOS)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (BINAP)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (Xantphos) 等のホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシド等のホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム等の金属塩；臭化テトラブチルアンモニウム等のアンモニウム塩；無水酢酸等の酸無水物等が挙げられ、これらは任意の割合で組み合わせて使用してもよい。

30

## 【 0 3 9 1 】

使用される金属触媒としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ビス (トリ - tert - ブチルホスフィン) パラジウム、2 酢酸パラジウム、2 塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、2 塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、2 塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、ビス [1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] パラジウム、3 - クロロピリジン [1, 3 - ビス (2, 6 - ジイソプロピルフェニル) イミダゾ - 2 - イリデン] パラジウム、パラジウム - 活性炭素等のパラジウム触媒が挙げられる。

40

## 【 0 3 9 2 】

使用されるアルコール (Pro<sup>4</sup>OH) としては、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。

50

## 【0393】

使用される一酸化炭素源としては、特に限定されないが、一酸化炭素ガス、ギ酸リチウム、ギ酸2,4,6-トリクロロフェニル等が挙げられる。

## 【0394】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、0乃至150であり、好適には、20乃至120である。

## 【0395】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

## 【0396】

## (工程G-2)

本工程は、化合物(XXI)に脱離基L<sup>2</sup>(好適には、ハロゲン原子又は擬ハロゲン原子団)を導入することにより、化合物(XXII)を製造する工程であり、例えば、L<sup>2</sup>がプロモ基の場合、前記工程D-1に準じて行うことができるが、それに限定されるものではない。

## 【0397】

## (工程G-3)

本工程は、溶媒中、化合物(XXII)を適切な還元剤を用いて還元することにより、化合物(XIX)を製造する工程である。

## 【0398】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0399】

使用される還元剤としては、通常の反応で還元剤として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。

## 【0400】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100乃至150であり、好適には、-78乃至80である。

## 【0401】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

## 【0402】

## (工程G-4)

本工程は、溶媒中、化合物(XXIII)のカルボキシ基をC<sub>1-6</sub>アルキルエステル基に変換することにより化合物(XXI)を製造する工程であり、ここでは、酸存在下、対応するアルコールと縮合する方法を説明するが、これに限定されるものではない。

## 【0403】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、メタノール、エタノール、n-ブタノール等のアルコール類又はそれらアルコール類と有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等を溶媒兼反応剤として用いることができる。

## 【0404】

使用される酸としては、特に限定されないが、例えば、硫酸、塩酸、硝酸等の無機酸類；p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【0405】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、0 乃至200 であり、好適には、20 乃至130 である。

## 【0406】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至24 時間であり、好適には、10 分間乃至6 時間である。

## 【0407】

(工程 G - 5)

本工程は、溶媒中、化合物 (XXIII) に脱離基  $L^2$  (好適には、ハロゲン原子又は擬ハロゲン原子団) を導入することにより、化合物 (XXIV) を製造する工程であり、例えば、 $L^2$  がプロモ基の場合、前記工程 D - 1 に準じて行うことができるが、それに限定されるものではない。

10

## 【0408】

(工程 G - 6)

本工程は、溶媒中、化合物 (XXIV) を適切な還元剤を用いて還元することにより、化合物 (XIX) を製造する工程である。

## 【0409】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類が挙げられる。

20

## 【0410】

使用される還元剤としては、通常の反応で還元剤として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、水素化リチウムアルミニウム、ボラン - テトラヒドロフラン錯体等が挙げられる。

## 【0411】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100 乃至100 であり、好適には、-78 乃至50 である。

## 【0412】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至24 時間であり、好適には、10 分間乃至6 時間である。

30

## 【0413】

(工程 G - 7)

本工程は、化合物 (XIX) の脱離基 ( $L^2$ ) をボロン酸エステルに変換することにより、化合物 (XIII) を製造する工程であり、前記工程 F - 4 に準じて行うことができる。

## 【0414】

(H法)

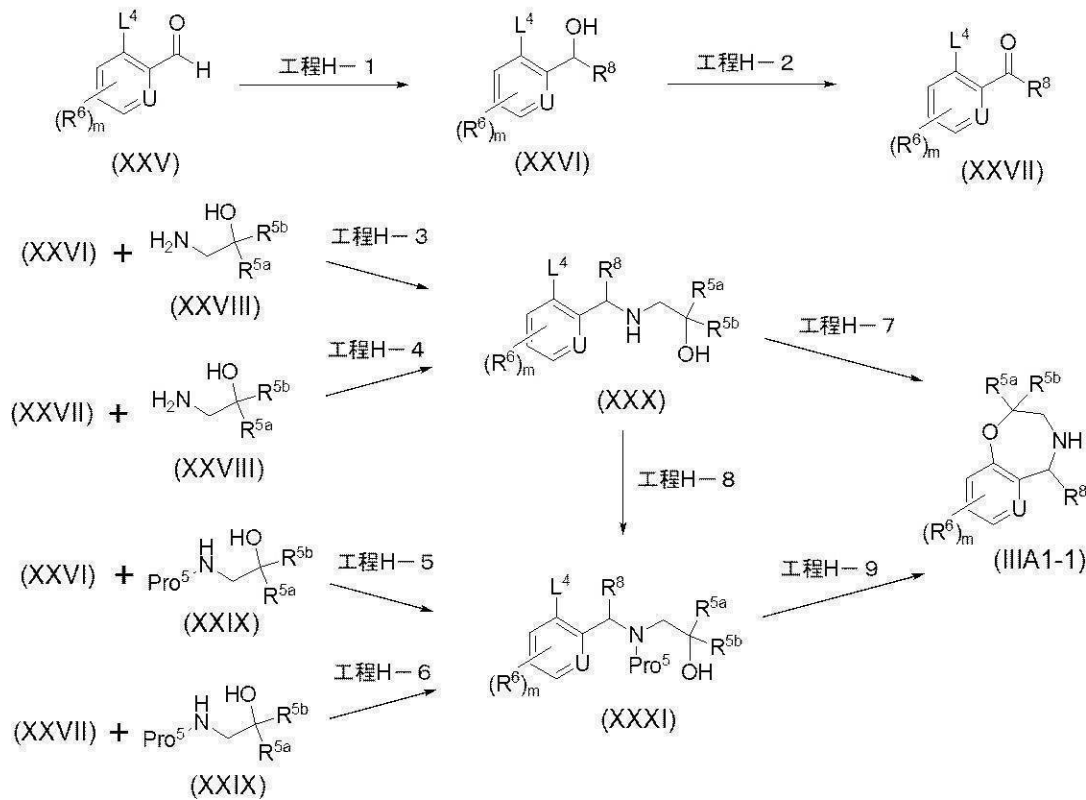
本製造方法は、前記 A 法及び B 法に使用する中間体化合物であり、Z が、前記式 A 1 で表される基である化合物 (III) を製造する方法である。以下では、前記式 A 1 中の基 W が酸素原子である化合物 (III A 1 - 1) を製造する方法を説明するが、これに限定されるものではない。

40

## 【0415】

## 【化 6 3】

(H法)



10

20

## 【0416】

(式中、 $L^4$  は、脱離基(好適には、ハロゲン原子若しくは擬ハロゲン原子団である。)を示し、 $Pro^5$  は、保護基(好適には、*p*-メトキシベンジル基、アリル基又はベンジル基である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

## 【0417】

(工程H-1)

本工程は、溶媒中、適切な有機金属化合物を用いて、化合物(XXV)のホルミル基に対して求核付加反応を行うことにより、置換基 $R^8$ を導入して、化合物(XXVI)を製造する工程である。

## 【0418】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

40

## 【0419】

使用される有機金属試薬としては、例えば、メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物類；メチルマグネシウムプロミド、エチルマグネシウムプロミド等のグリニャール試薬類；ジエチル亜鉛等の有機亜鉛化合物類等が挙げられる。

## 【0420】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、 $-100$  乃至  $100$  であり、好適には、 $-80$  乃至  $50$  である。

## 【0421】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至12時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

50

## 【 0 4 2 2 】

( 工程 H - 2 )

本工程は、化合物 ( XXVI ) のヒドロキシ基をカルボニル基へと酸化する工程であり、前記工程 D - 1 0 に準じて行うことができる。

## 【 0 4 2 3 】

( 工程 H - 3 )

本工程は、化合物 ( XXVI ) と化合物 ( XXVIII ) より化合物 ( XXX ) を製造する工程である。以下では、化合物 ( XXVI ) のヒドロキシ基を脱離基に変換 ( 工程 H - 3 - 1 ) 後、化合物 ( XXVIII ) と縮合 ( 工程 H - 3 - 2 ) する方法について説明するが、これに限定されるものではない。

10

## 【 0 4 2 4 】

( 工程 H - 3 - 1 )

本工程は、前記工程 D - 9 に準じて行うことができる。

## 【 0 4 2 5 】

( 工程 H - 3 - 2 )

本工程は、前記工程 A - 1 に準じて行うことができる。

## 【 0 4 2 6 】

( 工程 H - 4 )

本工程は、化合物 ( XXVII ) と化合物 ( XXVIII ) による還元的アミノ化反応により化合物 ( XXX ) を製造する工程である。以下では、溶媒中、ヒドリド還元剤を用いる方法 ( 工程 H - 4 a ) 、及びイリジウム触媒存在下、ギ酸を用いる方法 ( 工程 H - 4 b ) について説明するが、これらに限定されるものではない。

20

## 【 0 4 2 7 】

( 工程 H - 4 a )

本工程は、前記工程 B - 1 に準じて行われる。

## 【 0 4 2 8 】

( 工程 H - 4 b )

本工程は、溶媒中、イリジウム触媒存在下、ギ酸を用いることにより行うことができる。

## 【 0 4 2 9 】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

30

## 【 0 4 3 0 】

使用されるイリジウム触媒としては、公知の方法として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、クロロ ( ペンタメチルシクロペンタジエニル ) ( 8 - キノリノラート ) イリジウム ( III ) 、クロロ ( ペンタメチルシクロペンタジエニル ) ( 4 - ジメチルアミノ - 8 - キノリノラート ) イリジウム ( III ) 等が挙げられる。

40

## 【 0 4 3 1 】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、 - 2 0 乃至 1 5 0 であり、好適には、0 乃至 1 0 0 である。

## 【 0 4 3 2 】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 2 4 時間であり、好適には、1 0 分間乃至 6 時間である。

## 【 0 4 3 3 】

( 工程 H - 5 )

本工程は、化合物 ( XXVI ) と化合物 ( XXIX ) より化合物 ( XXXI ) を製造する工程で

50

あり、前記工程 H - 3 に準じて行うことができる。

【0434】

(工程 H - 6)

本工程は、化合物 (XXVII) と化合物 (XXIX) による還元的アミノ化反応により化合物 (XXXI) を製造する工程であり、前記工程 H - 4 に準じて行われる。

【0435】

(工程 H - 7)

本工程は、溶媒中、適切な塩基を用いることにより、化合物 (XXX) から化合物 (IIIA 1 - 1) を製造する工程である。

【0436】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N, N - ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

10

【0437】

使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、例えば、トリエチルアミン等の有機塩基類；カリウム *tert* - ブトキシド、ナトリウム *tert* - ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

20

【0438】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、- 100 乃至 150 であり、好適には、0 乃至 80 である。

【0439】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5 分間乃至 24 時間であり、好適には、10 分間乃至 6 時間である。

30

【0440】

(工程 H - 8)

本工程は、化合物 (XXX) の二級アミノ基を保護基 ( $Pro^5$ ) で保護することにより、化合物 (XXXI) を製造する工程であり、 $Pro^5$  の種類に応じて、例えば、P. G. Wuts 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第5版, Wiley, 2014年等に記載されている公知の方法を適切に選択し、それに従って行われる。以下では、 $Pro^5$  が、*p* - メトキシベンジル基である場合について、還元的アミノ化による方法 (工程 H - 8 a)、及び *p* - メトキシベンジルハライド類を用いる方法 (工程 H - 8 b) について説明するが、それらに限定されるものではない。

40

【0441】

(工程 H - 8 a)

本工程は、化合物 (XXX) と *p* - メトキシベンズアルデヒドを用いて還元的アミノ化する工程であり、前記工程 B - 1 に準じて行うことができる。

【0442】

(工程 H - 8 b)

本工程は、溶媒中、適切な塩基存在下、*p* - メトキシベンジルクロリド又は *p* - メトキシベンジルブロミド等を用いることにより、化合物 (XXX) の二級アミノ基を保護する工程である。

50

## 【0443】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

## 【0444】

使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、トリエチルアミン等の有機塩基類；カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；水素化ナトリウム等の金属水素化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

10

## 【0445】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-100 乃至 200 であり、好適には、0 乃至 150 である。

20

## 【0446】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

## 【0447】

## (工程H-9)

本工程は、化合物(XXXI)から化合物(IIIA1-1)を製造する工程であり、溶媒中、適切な塩基を用いて、化合物(XXXI)から7員環を形成(工程H-9-1)した後に、保護基(Pro<sup>5</sup>)を除去する(工程H-9-2)ことにより化合物(IIIA1-1)に変換する工程である。

## 【0448】

## (工程H-9-1)

本工程は、前記工程H-7に準じて行うことができる。

30

## 【0449】

## (工程H-9-2)

本工程は、保護基(Pro<sup>5</sup>)を除去する工程であり、工程E-3に準じて行うことができる。

## 【0450】

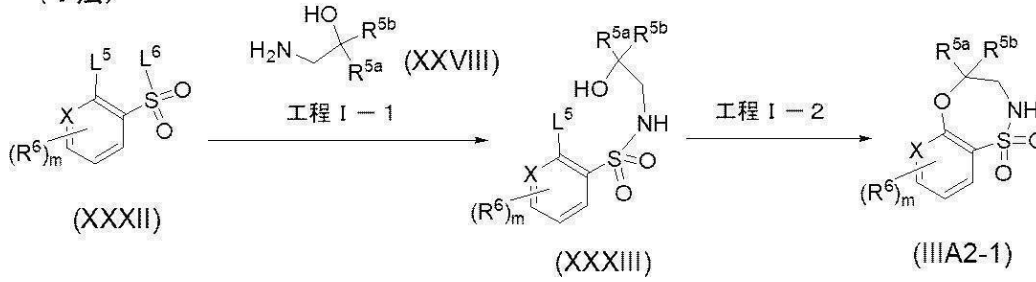
## (I法)

本製造方法は、前記A法及びC法に使用する中間体化合物であり、Zが、前記式A2で表される基である化合物(III)を製造する方法である。以下では、前記式A2中の基Wが酸素原子である化合物(IIIA2-1)を製造する方法を説明するが、これに限定されるものではない。

40

## 【0451】

【化64】  
(I法)



10

【0452】

(式中、L<sup>5</sup>及びL<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、脱離基(好適には、ハロゲン原子若しくは擬ハロゲン原子団である。)を示し、その他の記号は、前記と同意義である。)

【0453】

(工程 I - 1)

本工程は、溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物(XXXII)と化合物(XXVIII)を縮合させることにより、化合物(XXXIII)を製造する工程である。

【0454】

使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピル等のエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；アセトニトリル等のニトリル類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；複数の前記有機溶媒を任意の比率で含む混合溶媒；前記有機溶媒と水を任意の比率で含む混合溶媒等が挙げられる。

20

【0455】

使用される塩基としては、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定されないが、好適には、例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジン等の有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩類；炭酸マグネシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物類；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウム等のリン酸アルカリ金属塩類等が挙げられる。

30

【0456】

反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-80乃至100であり、好適には、-20乃至50である。

【0457】

反応時間は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

40

【0458】

(工程 I - 2)

本工程は、化合物(XXXIII)から化合物(III A2-1)を製造する工程であり、前記工程H-7に準じて行うことができる。

【0459】

(J法)

本製造方法は、前記A法及びC法に使用する中間体化合物であり、Zが、前記式A3で表される基である化合物(III)を製造する方法である。以下では、前記式A3中の基Wが

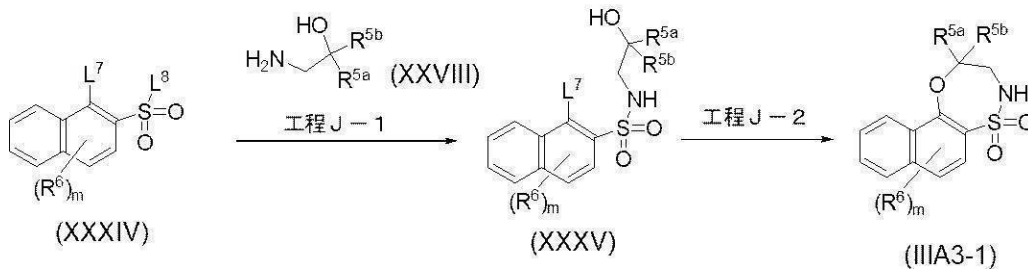
50

酸素原子である化合物 ( III A 3 - 1 ) を製造する方法を説明するが、これに限定されるものではない。

【 0 4 6 0 】

【 化 6 5 】

( J 法 )



10

【 0 4 6 1 】

( 式中、 $L^7$  及び  $L^8$  は、それぞれ独立して、脱離基 ( 好適には、ハロゲン原子若しくは擬ハロゲン原子団である。 ) を示し、その他の記号は、前記と同意義である。 )

【 0 4 6 2 】

( 工程 J - 1 )

本工程は、化合物 ( XXXIV ) と化合物 ( XXVIII ) を縮合させることにより、化合物 ( XXXV ) を製造する工程であり、前記工程 I - 1 に準じて行うことができる。

20

【 0 4 6 3 】

( 工程 J - 2 )

本工程は、化合物 ( XXXV ) から化合物 ( III A 3 - 1 ) を製造する工程であり、前記工程 H - 7 に準じて行うことができる。

【 0 4 6 4 】

上記のような製造方法により得られた化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩は、例えば、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の通常の見離手段により単離、精製することができる。

【 0 4 6 5 】

本発明の化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩が、不斉炭素に基づく光学異性体として存在する場合、通常の見離手段 ( 例えば、分別結晶法、キラルカラムを用いた見離法 ) により個々の光学異性体に見離することができる。また、光学的に純粋な出発物質を用いて、光学異性体を見合成することもできる。さらに、不斉補助基や不斉触媒を利用して各反応を見立体選択的に行うことによっても、光学異性体を見合成することができる。

30

【 0 4 6 6 】

( 本発明の医薬 ( 又は医薬組成物 ) )

本発明の医薬とは、化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩を見有効成分として含有し、酸化ストレス関連疾患の見予防及び / 又は治療のための医薬である。

【 0 4 6 7 】

本発明の医薬は、化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩のみからなる医薬、或いは当該化合物 ( 1 ) 又はその薬学上許容される塩と薬学上許容される担体等を見配合した医薬組成物のいずれでもよい。本発明の医薬は、その薬学的有効量を見投与対象 ( 例えば、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ウマ、ヒツジ、サル等の哺乳動物 ) に見投与することができる。

40

【 0 4 6 8 】

薬学上許容される担体としては、例えば、賦形剤 ( 例えば、デンプン、乳糖、砂糖、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム等 )、結合剤 ( 例えば、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース等 )、滑沢剤 ( 例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等 )、崩壊剤 ( 例えば、カルボキシメチルセルロース、タルク等 )、溶剤 ( 例えば、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコ

50

ール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤; ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子; ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、防腐剤(例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩等)、着色剤(例えば、水溶性食用タール色素(例えば、食用赤色2号及び3号、食用黄色4号及び5号、食用青色1号及び2号等の食用色素)、水不溶性レーキ色素(例えば、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩)、天然色素(例えば、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ)等)、甘味剤(例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、ステビア等)、矯味剤(例えば、ウイキョウ油、ケイヒ油、エチルバニリン、オレンジ油等)、芳香剤等が挙げられる。

10

20

## 【0469】

本発明の医薬(医薬組成物)は、上記諸成分を混合した後、混合物を自体公知の手段に従い、例えば、錠剤、丸剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、ドライシロップ、エリキシル剤等の経口投与用; 又は注射剤(例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等)、外用剤(例えば、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤)、坐剤(例えば、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤、植込剤、マイクロカプセル剤、リポソーム製剤等の非経口投与用の製剤とすることができる。錠剤又は丸剤は、必要に応じて糖衣、又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。非経口投与用の製剤は、例えば、バクテリア保留フィルターによる濾過、殺菌剤の配合、又は放射線照射によって無菌化され得る。また、無菌の固体組成物を使用前に無菌の水又は注射用溶媒に溶解又は懸濁して得られた組成物を非経口投与用の製剤として使用することもできる。

30

## 【0470】

本発明の医薬(医薬組成物)中の本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約0.001乃至100重量%の範囲であり、好ましくは約0.01乃至50重量%の範囲であり、さらに好ましくは約0.01乃至20重量%程度の範囲である。

## 【0471】

本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩の投与量及び投与回数は、症状、投与対象の年齢若しくは性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。投与量は、経口投与の場合、通常成人1回当たり0.001mg/kg乃至100mg/kgであり、静脈投与の場合、通常成人1回当たり0.0001mg/kg乃至10mg/kgである。投与回数は、通常1日1回から6回又は1日1回から7日に1回である。

40

## 【0472】

本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩は、酸化ストレス関連疾患、具体的には、例えば、慢性腎臓病、急性腎炎、慢性腎炎、急性腎不全、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、IgA腎症、糖尿病腎症、痛風腎、腎硬化症、水腎症及び尿細管間質性腎炎からなる群より選択される腎疾患; アルコール性脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、肝線維症及び肝硬変からなる群より選択される肝疾患; 気管支炎、肺炎、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾

50

患、急性肺障害、びまん性汎細気管支炎、間質性肺炎及び喘息からなる群より選択される呼吸器疾患；紫外線及び放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、表皮水泡症、乾癬、アトピー性皮膚炎及び強皮症からなる群より選択される皮膚疾患；心不全、心筋梗塞、動脈硬化及び肺動脈性高血圧症からなる群より選択される心血管系疾患；アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脳梗塞、ポリグルタミン病及び自閉症からなる群より選択される中枢神経系疾患；フリードライヒ運動失調症及びミトコンドリアアミオパチーからなる群より選択されるミトコンドリア病；多発性硬化症、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎及びクローン病からなる群より選択される自己免疫疾患；並びに、アレルギー性結膜疾患、ウィルス性結膜炎、翼状片、角膜感染症、ドライアイ、角膜障害、ぶどう膜炎、ベーチェット病、糖尿病網膜症、網膜剥離、網膜静脈閉塞、中心性漿液性脈絡網膜症、加齢黄斑変性、糖尿病黄斑浮腫、黄斑疾患、網膜色素変性、緑内障及び白内障からなる群より選択される眼疾患

10

からなる群より選択される疾患の予防及び／又は治療用途に有効であり、とりわけ、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される酸化ストレス関連疾患の予防及び／又は治療用途に特に有効である。

#### 【0473】

本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩は、その薬効を損なわない限り、他の薬剤(併用薬)と併用することができる。併用薬は、特に限定されず、例えば、上記例示した、慢性腎臓病、非アルコール性脂肪性肝炎、慢性閉塞性肺疾患、放射線皮膚障害、放射線粘膜障害、心不全、肺動脈性高血圧症、パーキンソン病、フリードライヒ運動失調症、多発性硬化症、加齢黄斑変性、網膜色素変性及び緑内障からなる群より選択される酸化ストレス関連疾患の治療に従来使用されている1種以上の公知の薬剤を好適に用いることができる。

20

#### 【0474】

本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩との併用に好適な他の薬剤(併用薬)としては、これらに限定されないが、例えば、ACE阻害薬(例、エナラプリル等)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(例、オルメサルタン等)、遮断薬(例、カルベジロール等)、アルドステロン拮抗薬(例、スピロノラクトン等)、気管支拡張剤(例、抗コリン薬、テオフィリン等)、ステロイド(例、プレドニゾロン等)、プロスタサイクリン製剤(例、ベラプロスト等)、エンドセリン受容体拮抗薬(例、ボセンタン等)、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬(例、シルデナフィル等)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(例、ベルイシグアト等)、L-ドパ、ドパミン作動薬(例、プラミペキソール等)、カテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)阻害薬(例、エンタカポン等)、モノアミン酸化酵素B(MAO-B)阻害薬(例、セレギリン等)、インターフェロン、コパキソン等が挙げられる。

30

#### 【0475】

併用薬を用いる際には、投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差による投与は、本発明の医薬を先に投与し、併用薬を後に投与してもよいし、併用薬を先に投与し、本発明の医薬を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。また、本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩と併用薬とを組み合わせる含有する単一の製剤(配合剤)として投与することもできる。当該配合剤の製造に用いてもよい薬学上許容される担体としては、前記した本発明の医薬組成物において使用されるものと同様のものが挙げられる。

40

#### 【0476】

併用薬の投与量は、臨床上、通常用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩等と併用薬の配合比は、投与

50

対象（対象の年齢、体重、一般的健康状態、性別、病状の程度等）、投与ルート、疾患の種類、併用薬の種類等に応じて適宜選択することができる。

【0477】

化合物（1）又はその薬学上許容される塩と併用薬の質量比は特に限定されない。

【0478】

また、化合物（1）又はその薬学上許容される塩の治療効果を補完及び／又は増強する併用薬には、上記したメカニズム（すなわち、Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用阻害によるNrf2活性化メカニズム）に基づいて、現在までに見出されているものではなく、今後見出されるものも包含される。

【0479】

本発明の医薬又は医薬組成物は、投与方法等の説明書と共にキットの形態で提供してもよい。キット中に含まれる薬剤は、医薬又は医薬組成物の構成成分の活性を長期間有効に持続し、容器内側に吸着することなく、また、構成成分を変質することのない材質で製造された容器により供給される。例えば、封着されたガラスアンプルは、窒素ガスのような中性で不反応性を示すガスの存在下で封入されたバッファ等を含んでもよい。

また、キットには使用説明書が添付されてもよい。本キットの使用説明は、紙等に印刷されたものであっても、CD-ROM、DVD-ROM等の電磁的に読み取り可能な媒体に保存され、使用者に供給されてもよい。

【0480】

試験例1：FPアッセイ（in vitro）

被験化合物のNrf2とKeap1間の結合に対する阻害活性を蛍光偏光法にて測定した。50 mM Tris-HCl pH.8.0（NACALAI、REF：06938-15）、及び5 mM DTT（SIGMA-ALDRICH、REF：646563-10X.5 mL）からなる溶液を緩衝液として用いた。40 nM GST融合ヒトKeap1（アミノ酸残基：325-642）タンパク質（Protein tech、REF：Ag0779）を含む緩衝液8 μLを黒色384穴プレートに取り（終濃度20 nM）、緩衝液で各濃度に調製した被験化合物溶液4 μLを添加した。一部Keap1を含まない緩衝液を取ったウェルを置き、陰性対照とした。化合物無添加のウェルを陽性対照とした。ここに40 nM FITC標識Nrf2ペプチド（FITC-X-LQLDEETGFLPIQ（X= -Acp）、株式会社ペプチド研究所）を添加した（終濃度10 nM）。2時間室温でインキュベートし、プレートリーダーSPECTRAMAX Paradigm（Molecular devices）にて励起波長485 nm、蛍光波長535 nmの蛍光偏光を測定した。陰性対照の蛍光偏光を100%阻害、陽性対照の蛍光偏光を0%阻害として、被験化合物添加時の阻害率を以下の計算式を用いて算出した。

【0481】

【数1】

阻害率（%）＝ $\left( \frac{\text{（陰性対照の蛍光偏光）}-\text{（被験化合物を添加した場合の蛍光偏光）}}{\text{（陽性対照の蛍光偏光）}-\text{（陰性対照の蛍光偏光）}} \right) \times 100$

【0482】

本試験における、各被験化合物の結果を、阻害率50%を挟む2濃度（μM）の範囲で下記表1に示す（A：阻害率50%濃度（IC<sub>50</sub>） 0.01、B：0.01 < 阻害率50%濃度（IC<sub>50</sub>） 0.03、C：0.03 < 阻害率50%濃度（IC<sub>50</sub>） 0.1）。

【0483】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub>	実施例番号	IC <sub>50</sub>	実施例番号	IC <sub>50</sub>
1	C	38	A	75	A
2	B	39	B	76	A
3	A	40	B	77	A
4	A	41	A	78	B
5	B	42	A	79	C
6	A	43	A	80	B
7	A	44	A	81	B
8	A	45	A	82	B
9	B	46	B	83	C
10	B	47	A	84	C
11	B	48	A	85	B
12	A	49	C	86	C
13	A	50	B	87	A
14	B	51	B	88	B
15	C	52	B	89	A
16	A	53	B	90	B
17	A	54	B	91	B
18	C	55	B	92	B
19	B	56	B	93	A
20	B	57	B	94	A
21	A	58	C	95	A
22	A	59	B	96	A
23	A	60	B	97	A
24	B	61	B	98	A
25	B	62	B	99	A
26	C	63	B	100	A
27	A	64	A	101	A
28	A	65	B	102	A
29	A	66	B	103	A
30	A	67	A	104	B
31	A	68	A	105	B
32	A	69	A	106	A
33	C	70	C	107	B
34	B	71	A	108	C
35	B	72	A	109	C
36	B	73	C	110	C
37	A	74	A	111	A
				112	A

10

20

30

40

## 【0484】

試験例 2 : NAD(P)H:キノンオキシドレダクターゼ-1 (NQO1) 酵素誘導試験 (in vitro)

NQO1アッセイは既報 (Methods in Enzymology 2004; 382: 243-258) を基にして実施した。10% FBS及び1% ペニシリン/ストレプトマイシン含有のD-MEM培地でHepa1c1c7細胞 (マウス肝細胞株、ATCC、cat. No. CRL-2026) を培養 (5% CO<sub>2</sub>、37℃) し、96ウェルプレート (Corning製 REF. 353072) に1×10<sup>4</sup>cells / wellずつ播種した。一部バックグラウンド測定用に、細胞を播種しない培地のみのwellを準備した。翌日、DMSOに溶解した終濃度400 nMの被験化合物 (DMSO終濃度 0.004%) を加えて、さらに約48時間培養した。一部ベース活性測定用に化合物を添加しないwellを準備した

50

## 【 0 4 8 5 】

細胞溶解液（0.8% ジギトニン、2 mM EDTAを含む溶液）、反応溶液（トリス塩酸を25 mM、アルブミンを0.07%、Tween-20を0.01%、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを2 U/mL、フラビンアデニンジヌクレオチドを5 μM、グルコース-6-リン酸を1 μM、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸を30 μM、3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド（MTT）を0.03%、及びメナジオンを50 μM含む溶液）、停止液（ジクマロールを0.3 mM、及びリン酸2水素カリウムを5 mM含む溶液、pHは7.4）を調製した。培地を除去後、細胞溶解液を50 μL添加して、37 °Cで10分インキュベートした後、室温で10分間振盪させた。反応溶液を200 μL添加して、室温で5分間静置した。停止液を50 μL添加して、SpectraMax PLUS384 (Molecular devices) 又はPOWERSCAN HT (DSファーマバイオメディカル)で610 nmの吸光度を測定した。試験結果をエクセルで解析して、400 nM被験化合物添加時のNQO1活性を、化合物非添加時のベースからの倍率として算出した。

10

## 【 0 4 8 6 】

## 【数2】

被験化合物添加時のNQO1活性倍率 = (被験化合物添加時の吸光 - 培地のみの吸光) / (化合物無添加時の吸光 - 培地のみの吸光)

20

## 【 0 4 8 7 】

本試験における各被験化合物の結果を下記表2に示す（A : 5 < NQO1活性倍率、B : 3 < NQO1活性倍率 5）。

## 【 0 4 8 8 】

30

40

50

【表 2】

実施例番号	活性倍率	実施例番号	活性倍率	実施例番号	活性倍率
1	A	38	A	75	A
2	A	39	B	76	A
3	A	40	B	77	A
4	A	41	A	78	A
5	A	42	A	79	A
6	A	43	A	80	A
7	A	44	B	81	B
8	A	45	A	82	A
9	A	46	B	83	A
10	A	47	B	84	A
11	A	48	A	85	A
12	A	49	A	86	A
13	A	50	A	87	A
14	A	51	B	88	A
15	A	52	A	89	A
16	A	53	A	90	A
17	B	54	A	91	A
18	B	55	A	92	A
19	A	56	A	93	A
20	A	57	A	94	A
21	A	58	A	95	A
22	A	59	A	96	A
23	A	60	A	97	A
24	A	61	A	98	A
25	A	62	A	99	A
26	A	63	A	100	A
27	A	64	B	101	A
28	A	65	A	102	A
29	A	66	A	103	A
30	B	67	A	104	A
31	A	68	A	105	A
32	A	69	B	106	A
33	A	70	B	107	A
34	A	71	A	108	A
35	A	72	A	109	A
36	A	73	A	110	A
37	B	74	A	111	B
				112	B

10

20

30

40

## 【0489】

以上の結果から、本発明の化合物(1)又はその薬学上許容される塩は、Keap1とNrf2のタンパク質間相互作用を阻害することで、Nrf2を活性化する作用を有することが確認された。

## 【0490】

試験例3 ラットにおける経口投与後の血漿中薬物濃度測定試験

雄性SDラット(7週齢、日本エスエルシー)に、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁した被験化合物10 mg/2 mL/kgを強制経口投与した。投与0.5、1、2、4、6および24時間後にヘパリンを加えたシリンジを用いて頸静脈より採血した。採血後、遠心分離して得ら

50

れた血漿20 μLに等量のアセトニトリルを添加後、内部標準(IS)溶液を200 μL添加した。攪拌後に、遠心して上清を全量フィルターろ過し、回収したろ液を測定試料とした。また、ブランク血漿に、アセトニトリルで調製した被験化合物溶液を等量添加し、上記と同様に処理した試料を検量線用試料とした。調製した試料を、LC/MS/MSを用いて測定し、血漿中化合物濃度から血中濃度 - 時間曲線下面積(AUC)を求めた。

試験結果を、下表3に示した。

【0491】

【表3】

実施例	最大血漿中濃度 (μM)	AUC0-24 (μM * 時間)
実施例4	0.029	0.050
実施例5	0.006	0.035
実施例7	0.009	0.030
実施例8	0.005	0.023

10

【0492】

実施例化合物中、上記表3に記載の4化合物が、とりわけ全身に暴露がかからない優れた動態を有し、局所投与のための薬剤として優れた薬物動態を示すことが確認された。

【実施例】

20

【0493】

本発明は、以下の実施例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は、通常約10 ~ 約35 を示す。%は、収率についてはmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒については体積%を、その他については重量%を示す。

核磁気共鳴スペクトル(以下<sup>1</sup>H-NMR、共鳴周波数400MHz又は500MHz)は、テトラメチルシランを標準物質として、若しくは使用した重水素化溶媒のケミカルシフト値を基準値として、ケミカルシフト値を 値(ppm)にて記載した。

30

その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット(singlet)

d : ダブルレット(doublet)

dd : ダブルレット オブ ダブルツ(doublet of doublets)

t : トリプレット(triplet)

q : カルテット(quartet)

m : マルチプレット(multiplet)

br : ブロード(broad)

J : カップリング定数(coupling constant)

Hz : ヘルツ(Hertz)

40

CDCl<sub>3</sub> : 重クロロホルム

DMSO-d<sub>6</sub> : 重ジメチルスルホキシド

CD<sub>3</sub>OD : 重メタノール

XPhos : 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル

<sup>1</sup>H-NMR : プロトン核磁気共鳴

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

APCI : 大気圧化学イオン化法

ESI : エレクトロスプレーイオン化法

【0494】

50

下記実施例及び試験例で使用した試薬、溶媒、装置等は、特に言及しない限り、商業的に入手可能である。また、原料化合物は、特に言及しない限り、公知化合物であり、商業的に入手可能であるか、又は自体公知の方法若しくはそれに準ずる方法に従って合成、同定したものを使用した。

【0495】

(実施例1)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0496】

(1a)

(2R)-1-アミノブタン-2-オール

【0497】

(2R)-2-エチルオキシラン(25 mL)のエタノール(100 mL)溶液に28%アンモニア水溶液(100 mL)を加え、室温にて24時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、トルエンを加えて共沸した。標題化合物を含む混合物21.6 gを油状物として得た。

【0498】

(1b)

2,5-ジクロロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ピリジン-3-スルホンアミド

【0499】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(5.10 g)、炭酸水素ナトリウム(2.00 g)、及びテトラヒドロフラン(71 mL)の混合物に水(13 mL)を加え、室温にて5分間撹拌した。次いで、2,5-ジクロロピリジン-3-スルホニルクロリド(3.5 g)を加え、室温にて12時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 75 / 25 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物4.38 g(収率 : 100%)を油状物として得た。

【0500】

(1c)

(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0501】

実施例1(1b)の2,5-ジクロロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ピリジン-3-スルホンアミド(4.38 g)、カリウム tert-ブトキシド(4.93 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100 mL)に溶解し、80 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(100 mL)に注ぎ、1 M塩酸(1.35 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 40 / 60 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物3.18 g(収率 : 83%)を固体として得た。

【0502】

(1d)

5-プロモ-7-メチル-1-ベンゾチオフエン-2-カルボン酸

【0503】

ジイソプロピルアミン(86.7 g)をテトラヒドロフラン(800 mL)に溶解し、-78 °Cにてn-ブチルリチウム(1.6 M n-ヘキサン溶液)(500 mL)を25分かけて滴下後、30分撹拌した。次いで、4-プロモ-1-フルオロ-2-メチルベンゼン(108 g)のテトラヒドロフラン(300 mL)溶液を35分かけて滴下し、-78 °Cにて30分撹拌した。反応混合物に、-78 °CにてN,N-ジメチルホルムアミド(53.3 mL)を加え、10分撹拌後、室温に昇温しながら1時間撹拌した。反応混合物に2 M塩酸(800 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた

10

20

30

40

50

残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(830 mL)に溶解し、炭酸カリウム(86.5 g)及びチオグリコール酸エチル(54.7 mL)を加え、90 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(820 mL)に溶解し、5 M水酸化ナトリウム水溶液(209 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。0 °C下、反応混合物に6 M塩酸(228 mL)を加え、0 °Cにて30分攪拌した。固体をろ取後、水で洗浄した。得られた固体を酢酸エチル(1 L)及びテトラヒドロフラン(1 L)の混合溶媒に溶解後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、残渣を得た。また、ろ取時のろ液を、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。先に得られた残渣を合わせ、n-ヘキサンを加え、固体をろ取することにより、標題化合物120.0 g(収率：78%)を固体として得た。

10

【0504】

(1e)

5-ブromo-7-メチル-1-ベンゾチオフェン

【0505】

実施例1(1d)の5-ブromo-7-メチル-1-ベンゾチオフェン-2-カルボン酸(105 g)を1-メチル-2-ピロリジノン(390 mL)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(289 mL)を加え、190 °Cにて20.5時間攪拌した。0 °C下、反応混合物に3 M塩酸(720 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 95 / 5 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物49.8 g(収率：57%)を油状物として得た。

20

【0506】

(1f)

(5-ブromo-1-ベンゾチオフェン-7-イル)メチル アセテート

【0507】

実施例1(1e)の5-ブromo-7-メチル-1-ベンゾチオフェン(114.2 g)を四塩化炭素(1.0 L)に溶解し、N-ブromosuccinimide(98.5 g)及び2,2'-アゾジイソブチロニトリル(8.26 g)を加え、12時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、不溶物をろ別した。ろ液を水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(535 mL)に溶解し、酢酸カリウム(247 g)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 90 / 10 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物94.4 g(収率：66%)を固体として得た。

30

【0508】

(1g)

(5-ブromo-1-ベンゾチオフェン-7-イル)メタノール

【0509】

実施例1(1f)の(5-ブromo-1-ベンゾチオフェン-7-イル)メチル アセテート(50.2 g)をメタノール(290 mL)及びテトラヒドロフラン(290 mL)の混合溶媒に溶解し、2 M水酸化ナトリウム水溶液(264 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物39.6 g(収率：92%)を固体として得た。

40

【0510】

(1h)

[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール

50

## 【0511】

実施例1(1g)の(5-プロモ-1-ベンゾチオフェン-7-イル)メタノール(2.00 g)を1,4-ジオキササン(25 mL)に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.51 g)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(672 mg)及び酢酸カリウム(2.42 g)を加え、窒素雰囲気下、90 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物2.75 g(収率：定量的)を油状物として得た。

## 【0512】

(1i)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

## 【0513】

実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(500 mg)を1,4-ジオキササン(11.2 mL)及び水(5.6 mL)の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン(0.48 mL)及びエチル (2E)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(423 mg)を加え、90 °C下、5分攪拌した。次いで、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(42 mg)を加え、90 °C下、15分攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 30 / 70(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物276 mg(収率：39%)を固体として得た。

## 【0514】

(1j)

エチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【0515】

実施例1(1i)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(127 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(98 mg)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、トリn-ブチルホスフィン(0.12 mL)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(117 mg)を加え、室温下、14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 40 / 60(V/V) ] にて精製した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 50 / 50(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物155 mg(収率：76%)を固体として得た。

## 【0516】

(1k)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0517】

実施例1(1j)のエチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(155 mg)をテトラヒドロフラン(2.1 mL)及びメタノール(0.71 mL)の混合溶媒に溶解し、1 M水酸化リチウム水

10

20

30

40

50

溶液(0.71 mL)を加え、室温下、15時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム/メタノール = 100/0 - 90/10(V/V) ] にて精製した。得られた残渣に酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物75.3 mg(収率：51%)を固体として得た。

【0518】

(実施例2)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

10

【0519】

(2a)

エチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【0520】

実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフエン-7-イル]メタノール(300 mg)、及びエチル(2E)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(275 mg)を用いて、実施例1(1i)と同様の方法により、標題化合物167 mg(収率：39%)を固体として得た。

20

【0521】

(2b)

エチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0522】

実施例2(2a)のエチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン1,1-ジオキシド(76 mg)を用いて、実施例1(1j)と同様の方法により、標題化合物141 mg(収率：87%)を固体として得た。

30

【0523】

(2c)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0524】

実施例2(2b)のエチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(141 mg)をテトラヒドロフラン(1.8 mL)及びメタノール(0.63 mL)の混合溶媒に溶解し、1 M水酸化リチウム水溶液(0.63 mL)を加え、40 °C下、1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム/メタノール = 100/0 - 90/10(V/V) ] にて精製した。得られた残渣に酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物91.3 mg(収率：68%)を固体として得た。

40

【0525】

(実施例3)

50

3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0526】

(3a)

メチル 1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート

【0527】

4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(31.7 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(750 mL)に溶解し、ギ酸リチウム水和物(52.5 g)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(4.34 g)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(6.87 g)、塩化リチウム(38.2 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(103 mL)及び無水酢酸(56.7 mL)を加え、窒素雰囲気下、80 °Cにて17時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、1 M塩酸及び酢酸エチルを加え、セライトにてろ過し不溶物を除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣(40.4 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(450 mL)に溶解し、炭酸カリウム(31.1 g)及びヨウ化メチル(11.2 mL)を加え、室温下、1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 65 / 35(V/V)、クロロホルム ] にて精製することにより、標題化合物24.9 g(収率：87%)を固体として得た。

【0528】

(3b)

メチル 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート

【0529】

実施例3(3a)のメチル 1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート(21.4 g)をメタノール(330 mL)に溶解後、0 °Cにて、水素化ホウ素ナトリウム(8.51 g)を分割添加し、室温にて20分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をトリフルオロ酢酸(200 mL)に溶解し、トリエチルシラン(30 mL)を加え、室温にて10分撹拌後、トリエチルシラン(30 mL)を加え、室温にて70分撹拌した。反応混合物を重曹(200 g)の水(1 L)懸濁液に加えた後、さらに飽和重曹水を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物の10.0 g(収率：53%)を油状物として得た。

【0530】

(3c)

(6-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール

【0531】

実施例3(3b)のメチル 2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボキシレート(10.0 g)をメタンスルホン酸(100 mL)に溶解し、N-ブromosクシンイミド(10.6 g)を加え、室温にて2時間撹拌した。反応混合物を重曹(200 g)の水(1 L)懸濁液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(210 mL)に溶解し、0 °Cにて、水素化リチウムアルミニウム(2.15 g)を7分かけて分割添加し、0 °Cにて30分撹拌した。反応混合物に水(2.2 mL)、5 M水酸化ナトリウム水溶液(2.2 mL)及び水(6.6 mL)を加え、室温にて25分撹拌後、析出物をろ別した。ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 60 / 40(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物8.13 g(収率：63%)

10

20

30

40

50

を油状物として得た。

【0532】

(3d)

[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール

【0533】

実施例3(3c)の(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール(8.13 g)を用いて、実施例1(1h)と同様の方法により、標題化合物7.85 g(収率：80%)を固体として得た。

【0534】

(3e)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【0535】

エチル (2E)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(3.979 g)、実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(17.7 g)、トリエチルアミン(11.4 mL)及びクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(1.58 g)を1,4-ジオキサン(52 mL)と水(13.6 mL)の混合溶媒に懸濁させて窒素置換し、80度で3時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、減圧濃縮して得られた残渣に酢酸エチルと飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 0 / 100(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物4.651g(収率：73%)を固体として得た。

【0536】

(3f)

エチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0537】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(2.50 g)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(1.70 g)をトルエン(32 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレート(4.40 g)、次いでトリフェニルホスフィン(5.00 g)を加えて、室温にて4時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 50 / 50(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物4.16 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【0538】

(3g)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0539】

実施例3(3f)のエチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(4.16 g)、エタノール(30 mL)、及びテトラヒドロフラン(30 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶

10

20

30

40

50

液(32.6 mL)を加え、室温下、12時間攪拌した。反応液に1 M塩酸(32.6 mL)を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル / メタノール = 50 / 50 / 0 - 0 / 95 / 5 (V/V/V) ] にて精製した。溶出した化合物に酢酸エチル、n-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取り、真空乾燥することにより、標題化合物2.00 g(収率 : 50%)を得た。

【 0 5 4 0 】

(実施例4)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノ酸

10

【 0 5 4 1 】

(4a)

エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

(4b)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【 0 5 4 2 】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(59 g)をキラルHPLC [ カラム : CHIRALPAK IG (50 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : アセトニトリル、温度 : 40 ] に付すことにより、27.5 gのエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率 : 47%)。

20

同様に、27.3 gのエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率 : 46%)。

分析HPLC条件 [ カラム : CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : アセトニトリル、流速 : 1.0 mL/min、温度 : 40 、波長 : 260 nm ] ; 保持時間 : 4.187 min (第1ピーク)、5.087 min (第2ピーク)

30

【 0 5 4 3 】

(4c)

エチル (3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【 0 5 4 4 】

実施例4(4a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(61.7 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(49.4 mg)の混合物に、窒素雰囲気下、ジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(50.5 mg)、テトラヒドロフラン(2.24 mL)、及びトリn-ブチルホスフィン(0.0664 mL)を順次加えて室温にて8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 50 / 50 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物96.5 mg(収率 : 96%)を油状物として得た。

40

【 0 5 4 5 】

(4d)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジ

50

メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0546】

実施例4(4c)のエチル (3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(720 mg)をメタノール(5 mL)とテトラヒドロフラン(5 mL)の混合溶媒に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.2 mL)を加え、室温で24時間撹拌した。反応液に1 M塩酸を加えpHが5-6になるように調整し、反応溶媒を減圧留去した。エタノールを加えて共沸後、得られた残渣をクロロホルムに懸濁し、無水硫酸マグネシウムを加えて10分間撹拌した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム/メタノール = 90/1 - 20/1(V/V) ] により精製した。酢酸エチル、及びn-ヘキサンを加えて固化することにより、標題化合物446 mg(収率：64%)を固体として得た。

10

【0547】

(実施例5)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0548】

(5a)

エチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

20

【0549】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(3.15 g)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(2.31 g)をトルエン(50 mL)に溶解し、窒素雰囲気下にて1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(3.03 g)、次いでトリn-ブチルホスフィン(2.99 mL)を加えて室温にて3時間撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン(10 mL)を加えて、室温下、30分間撹拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 - 4/6(V/V) ] にて精製し、不純物を含む分画は再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 6/4 - 4/6(V/V) ] にて精製した。さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 - 1/1(V/V) ] による精製を二度繰り返して行うことにより、標題化合物3.78 g(収率：74%)を固体として得た。

30

【0550】

(5b)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【0551】

実施例5(5a)のエチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(3.75 g)、エタノール(30 mL)、及びテトラヒドロフラン(60 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)を加え、40 °C下、3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1 M塩酸(33 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた固体をエタノール(100

50

mL)に溶解し、再結晶を行った。析出した固体をろ取りし、少量のエタノールで洗浄後、50にて減圧下、乾燥することにより、標題化合物2.20 g(収率：61%)を固体として得た。

【0552】

(実施例6)

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-((4R)-4-メチル-1,1-ジ  
オキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル)メチル)-2,3-ジヒドロ  
-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0553】

(6a)

4-ブromo-3-フルオロ-N<sup>1</sup>-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

10

【0554】

3-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン(国際公開第2011/021676号)(5.27 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)に溶解し、0にてN-ブromosクシンイミド(4.88 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)溶液を加え、0にて2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にn-ヘキサンを加え、固体をろ取した。得られた固体をエタノール(50 mL)に懸濁し、塩化すず(II)二水和物(10.6 g)を加え、1時間加熱還流した。室温に戻した反応混合物を、別途、水(100 mL)及び酢酸エチル(100 mL)に重曹(15 g)を加えた懸濁液に加え、室温にて0.5時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し不溶物を除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 80 / 20(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物2.95 g(収率：89%)を固体として得た。

20

【0555】

(6b)

5-ブromo-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール

【0556】

実施例6(6a)の4-ブromo-3-フルオロ-N<sup>1</sup>-メチルベンゼン-1,2-ジアミン(2.95 g)をアセトニトリル(27 mL)に溶解し、0にて亜硝酸tert-ブチル(2.4 mL)及び42%テトラフルオロホウ酸(4.3 mL)を滴下し、室温下、30分撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 85 / 15 - 60 / 40(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物620 mg(収率：17%)を固体として得た。

30

【0557】

(6c)

エチル (2E)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート

【0558】

実施例6(6b)の5-ブromo-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール(620 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(8.0 mL)に溶解し、アクリル酸エチル(2.46 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(207 mg)及びトリ(o-トリル)ホスフィン(275 mg)を加え、窒素雰囲気下、100にて13.5時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 85 / 15 - 60 / 40(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物370 mg(収率：43%)を固体として得た。

40

【0559】

(6d)

50

エチル 3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【0560】

実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(481 mg)及び実施例6(6c)のエチル (2E)-3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(370 mg)を用いて、実施例95(95a)と同様の方法により、標題化合物390 mg(収率：84%)を固体として得た。

【0561】

(6e)

エチル 3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0562】

実施例6(6d)のエチル 3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(190 mg)、及び(4R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2015/092713号)(122 mg)を用いて、実施例2(2b)と同様の方法により、標題化合物260 mg(収率：92%)を固体として得た。

【0563】

(6f)

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0564】

実施例6(6e)のエチル 3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(260 mg)を用いて、実施例2(2c)と同様の方法により、標題化合物186 mg(収率：68%)を固体として得た。

【0565】

(実施例7)

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0566】

(7a)

エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

(7b)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【0567】

実施例1(1i)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(120 g)をキラルSFC [カラム：CHIRALPAK AD (50 mm I.D. x 250 mm)、移動相：二酸化炭素/エタノール=60/40 (V/V)] に付すことにより、51.0 gのエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：43%)。

同様に、52.5 gのエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た

10

20

30

40

50

(収率：44%)。

分析SFC条件 [ カラム：CHIRALPAK AD-3 (4.6 mm I.D. x 50 mm)、移動相：二酸化炭素 / エタノール(0.05%ジエチルアミン)=95 / 5 - 60 / 40(V/V)、流速：3.0 mL/min、温度：35、波長：220 nm ] ; 保持時間：2.078 min (第1ピーク)、2.455 min (第2ピーク)

【0568】

(7c)

エチル (3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

10

【0569】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(0.20 g)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(0.141 g)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物0.34 g (収率：定量的)を油状物として得た。

【0570】

(7d)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

20

【0571】

実施例7(7c)のエチル (3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(0.35 g)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物0.24 g (収率：72%)を得た。

【0572】

(実施例8)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【0573】

(8a)

エチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0574】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(0.20 g)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(0.141 g)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物0.32 g (収率：定量的)を油状物として得た。

40

【0575】

(8b)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0576】

実施例8(8a)のエチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-

50

イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(0.34 g)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物0.15 g(収率：46%)を得た。

【0577】

(実施例9)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0578】

(9a)

2,6-ジクロロ-N-{{(2R)-2-ヒドロキシブチル}ピリジン-3-スルホンアミド

10

【0579】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(2.0 g)及び2,6-ジクロロピリジン-3-スルホニルクロリド(1.4 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物1.4 g(収率：82%)を油状物として得た。

【0580】

(9b)

(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0581】

実施例9(9a)の2,6-ジクロロ-N-{{(2R)-2-ヒドロキシブチル}ピリジン-3-スルホンアミド(1.25 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物1.04 g(収率：95%)を固体として得た。

20

【0582】

(9c)

エチル 3-(7-{{(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0583】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(200 mg)及び実施例9(9b)の(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(133 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物172 mg(収率：53%)を固体として得た。

30

【0584】

(9d)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0585】

実施例9(9c)のエチル 3-(7-{{(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(80 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物14 mg(収率：18%)を得た。

40

【0586】

(実施例10)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0587】

(10a)

50

2-クロロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]-5-メチルピリジン-3-スルホンアミド

【0588】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.41 g)及び2-クロロ-5-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド(0.90 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物1.1 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【0589】

(10b)

(4R)-4-エチル-8-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0590】

実施例10(10a)の2-クロロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]-5-メチルピリジン-3-スルホンアミド(1.2 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物0.68 g(収率：65%)を固体として得た。

【0591】

(10c)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0592】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例10(10b)の(4R)-4-エチル-8-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン1,1-ジオキシド(120 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物165 mg(収率：53%)を固体として得た。

【0593】

(10d)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0594】

実施例10(10c)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(165 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物90 mg(収率：57%)を固体として得た。

【0595】

(実施例11)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-エチル-7-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0596】

(11a)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-エチル-7-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0597】

実施例9(9c)のエチル 3-(7-([(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(79 mg)、トリメチルボロキシシ 50%テトラヒドロフラン溶液(0.087 mL)、酢酸パラジウム(2.8 mg)

10

20

30

40

50

、炭酸セシウム(120 mg)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル(5.1 mg)をトルエン(3.0 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、100 にて4時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 0 / 100(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物60 mg(収率 : 78%)を油状物として得た。

【 0 5 9 8 】

(11b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-7-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

10

【 0 5 9 9 】

実施例11(11a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-7-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(60 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物35 mg(収率 : 62%)を固体として得た。

【 0 6 0 0 】

(実施例12)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

20

【 0 6 0 1 】

(12a)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【 0 6 0 2 】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(140 mg)及び(4R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2015/092713号)(80 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物140 mg(収率 : 65%)を固体として得た。

30

【 0 6 0 3 】

(12b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【 0 6 0 4 】

実施例12(12a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(140 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物120 mg(収率 : 90%)を固体として得た。

40

【 0 6 0 5 】

(実施例13)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【 0 6 0 6 】

50

(13a)

5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド

【0607】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(0.72 g)及び5-クロロ-2,4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.50 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物0.70 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【0608】

(13b)

(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0609】

実施例13(13a)の5-クロロ-2,4-ジフルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド(0.35 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物0.22 g(収率：67%)を固体として得た。

【0610】

(13c)

エチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0611】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例13(13b)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(80 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物140 mg(収率：84%)を固体として得た。

【0612】

(13d)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0613】

実施例13(13c)のエチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(140 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物90 mg(収率：67%)を固体として得た。

【0614】

(実施例14)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0615】

(14a)

5-クロロ-2-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド

【0616】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.0 g)及び5-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.56 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物1.3 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【0617】

(14b)

10

20

30

40

50

(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0618】

実施例14(14a)の5-クロロ-2-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド(1.3 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物1.0 g(収率：83%)を固体として得た。

【0619】

(14c)

エチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

10

【0620】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(140 mg)及び実施例14(14b)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(95 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物160 mg(収率：71%)を固体として得た。

【0621】

(14d)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

20

【0622】

実施例14(14c)のエチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(160 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物140 mg(収率：92%)を固体として得た。

【0623】

(実施例15)

3-(7-{[(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【0624】

(15a)

4-クロロ-2-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド

【0625】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.55 g)及び4-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.0 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物1.2 g(収率：98%)を油状物として得た。

【0626】

(15b)

(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

40

【0627】

実施例15(15a)の4-クロロ-2-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド(1.2 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物0.92 g(収率：83%)を固体として得た。

【0628】

(15c)

エチル 3-(7-{[(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾ

50

オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0629】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例15(15b)の(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(75 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物160 mg(収率：99%)を固体として得た。

【0630】

(15d)

3-(7-{[(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0631】

実施例15(15c)のエチル 3-(7-{[(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(160 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物110 mg(収率：72%)を固体として得た。

【0632】

(実施例16)

3-(7-{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0633】

(16a)

3-クロロ-2-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド

【0634】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.55 g)及び5-クロロ-2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.0 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物1.2 g(収率：98%)を油状物として得た。

【0635】

(16b)

(4R)-6-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0636】

実施例16(16a)の3-クロロ-2-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド(1.2 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物0.90 g(収率：81%)を固体として得た。

【0637】

(16c)

エチル 3-(7-{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0638】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(160 mg)及び実施例16(16b)の(4R)-6-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(117 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物250 mg(収率：96%)を固体として得た。

【0639】

10

20

30

40

50

(16d)

3-(7-{{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0640】

実施例16(16c)のエチル 3-(7-{{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(250 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物160 mg(収率：67%)を固体として得た。

【0641】

(実施例17)

3-(7-{{[(4R)-9-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0642】

(17a)

2-クロロ-6-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド

【0643】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.1 g)及び2-クロロ-6-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(0.70 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物0.90 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【0644】

(17b)

(4R)-9-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0645】

実施例17(17a)の2-クロロ-6-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ベンゼンスルホンアミド(0.90 g)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物598 mg(収率：72%)を固体として得た。

【0646】

(17c)

エチル 3-(7-{{[(4R)-9-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0647】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(150 mg)及び実施例17(17b)の(4R)-9-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(110 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物100 mg(収率：41%)を固体として得た。

【0648】

(17d)

3-(7-{{[(4R)-9-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0649】

実施例17(17c)のエチル 3-(7-{{[(4R)-9-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(100 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物65 mg(収率：68%)を固体として得た。

10

20

30

40

50

## 【0650】

(実施例18)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0651】

実施例13(13d)の3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸(400 mg)をエタノール(25 mL)に溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液(3.2 mL)を加え、室温下、48時間 10  
 攪拌した。反応液に1 M塩酸(3.2 mL)を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 60 / 40 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物250 mg(収率：60%)を固体として得た。

## 【0652】

(実施例19)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸 20

## 【0653】

(19a)

エチル 3-(7-{{[(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【0654】

実施例1(1i)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(130 mg)及び実施例9(9b)の(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(65 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物150 mg(収率 30  
 : 93%)を固体として得た。

## 【0655】

(19b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

## 【0656】

実施例19(19a)のエチル 3-(7-{{[(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(150 mg)を用いて 40  
 、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物85 mg(収率：58%)を固体として得た。

## 【0657】

(実施例20)

(3R)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0658】

(20a)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-({トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート 50

## 【0659】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(520 mg)を、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、イミダゾール(110 mg)、トリイソプロピルシリルクロリド(380 mg)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液に水(2.5 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 50 / 50(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物720 mg(収率：99%)を油状物として得た。

## 【0660】

(20b)

tert-ブチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-({トリ(プロパン-2-イル)シリル}オキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

## 【0661】

実施例20(20a)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-({トリ(プロパン-2-イル)シリル}オキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(720 mg)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解し、エタノール(3 mL)、1 M水酸化ナトリウム水溶液(0.30 mL)を加え、室温下、12時間撹拌した。反応混合物に、1 M塩酸(0.30 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、tert-ブチルアルコール(5 mL)に溶解し二炭酸ジ-tert-ブチル(600 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(48 mg)を加え、室温下、3時間撹拌した。反応液を水に注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 60 / 40(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物540 mg(収率：71%)を油状物として得た。

## 【0662】

(20c)

tert-ブチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

## 【0663】

実施例20(20b)のtert-ブチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-({トリ(プロパン-2-イル)シリル}オキシ)メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(540 mg)をテトラヒドロフラン(5 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(2.8 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に、水(3 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 20 / 80(V/V) ] にて精製することにより、

標題化合物283 mg(収率：72%)を固体として得た。

## 【0664】

(20d)

tert-ブチル (3R)-3-(7-({[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【0665】

実施例20(20c)のtert-ブチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(283 mg)及び実施例13(13b)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(73 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により

10

20

30

40

50

、標題化合物140 mg(収率：79%)を固体として得た。

【0666】

(20e)

(3R)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0667】

実施例20(20d)のtert-ブチル (3R)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(140 mg)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加えて室温で2時間攪拌した。反応混合物に重曹水を加えて攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 20 / 80(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物73 mg(収率：57%)を固体として得た。

10

【0668】

(実施例21)

(3S)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

20

【0669】

(21a)

tert-ブチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-({トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【0670】

実施例4(4a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(520 mg)を用いて、実施例20(20a)及び20(20b)と同様の方法により、標題化合物754 mg(収率：98%)を油状物として得た。

30

【0671】

(21b)

tert-ブチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【0672】

実施例21(21a)のtert-ブチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-({トリ(プロパン-2-イル)シリル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(754 mg)を用いて、実施例20(20c)と同様の方法により、標題化合物484 mg(収率：88%)を固体として得た。

40

【0673】

(21c)

tert-ブチル (3S)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0674】

実施例21(21b)のtert-ブチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(110 mg)及び実施例13(13b)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(73 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物145 mg(収率：81%)を固体として得た。

50

## 【0675】

(21d)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0676】

実施例21(21c)のtert-ブチル (3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(145 mg)を用いて、実施例20(20e)と同様の方法により、標題化合物77 mg(収率：58%)を固体として得た。

10

## 【0677】

(実施例22)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0678】

(22a)

エチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

20

## 【0679】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(200 mg)及び実施例13(13b)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(136 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物350 mg(収率：定量的)を固体として得た。

## 【0680】

(22b)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

## 【0681】

実施例22(22a)のエチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(350 mg)、tert-ブタノール(3.0 mL)、及びテトラヒドロフラン(2.0 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加え、室温下、12時間攪拌した。反応液に1 M塩酸(1.5 mL)を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル/メタノール=50/50/0-0/95/5(V/V/V)]にて精製した。溶出した化合物に酢酸エチル、n-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取り、真空乾燥することにより、標題化合物148 mg(収率：44%)を得た。

40

## 【0682】

(実施例23)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0683】

50

(23a)

エチル (3S)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0684】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(200 mg)及び実施例13(13b)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(136 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物330 mg(収率：定量的)を固体として得た。

10

【0685】

(23b)

(3S)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0686】

実施例23(23a)のエチル (3S)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-7-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(350 mg)を用いて、実施例22(22b)と同様の方法により、標題化合物70 mg(収率：21%)を固体として得た。

20

【0687】

(実施例24)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0688】

(24a)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

30

【0689】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(90 mg)及び(4R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2015/092713号)(60 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物130 mg(収率：94%)を固体として得た。

【0690】

(24b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

40

【0691】

実施例24(24a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(130 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物70 mg(収率：56%)を固体として得た。

【0692】

(実施例25)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシ

50

ド-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0693】

(25a)

2-クロロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【0694】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.27 g)及び2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド(1.0 g)を用いて、実施例1(1b)と同様の方法により、標題化合物417 mg(収率：35%)を油状物として得た。

10

【0695】

(25b)

(4R)-4-エチル-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド

【0696】

実施例25(25a)の2-クロロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド(417 mg)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物370 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0697】

(25c)

[(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)メトキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン

【0698】

実施例3(3c)の(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)メタノール(70 g)、イミダゾール(42 g)、ジクロロメタン(800 mL)の混合物にtert-ブチルジメチルクロロシラン(70 g)を加え、15 にて1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、有機層を水で2度、飽和食塩水で1度洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：石油エーテル ] にて精製することにより、標題化合物98 g(収率：93%)を固体として得た。

【0699】

(25d)

tert-ブチル(ジメチル){[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メトキシ}シラン

【0700】

実施例25(25c)の[(6-プロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)メトキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン(49 g)を用いて、実施例1(1h)と同様の方法により、標題化合物51 g(収率：91%)を固体として得た。

【0701】

(25e)

tert-ブチル3-[7-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0702】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(152 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(87 mg)、及び(2R,3R)-ビスジフェニルホスフィノブタン(87 mg)を1,4-ジオキサソラン(27 mL)と水(7.2 mL)の混合溶媒に溶解し、室温下、15分攪拌した。次いで、tert-ブチル (2E)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2018/109646号)(2.22 g)と実施例25(25d)のtert-ブチル(ジメチル){[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メトキシ}シラン(4.73 g)、及び1 M水酸化カリウム水溶液(8.12 mL)を加えた後、50 で4時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

40

50

ウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 60 / 40 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 4.0 g (収率：92%) を油状物として得た。

【 0 7 0 3 】

(25f)

tert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【 0 7 0 4 】

実施例 25(25e)のtert-ブチル 3-[7-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(4.0 g)を用いて、実施例 20(20c)と同様の方法により、標題化合物 3.0 g (収率：95%) を固体として得た。

10

【 0 7 0 5 】

(25g)

tert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【 0 7 0 6 】

実施例 25(25f)のtert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例 25(25b)の(4R)-4-エチル-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(70 mg)を用いて、実施例 3(3f)と同様の方法により、標題化合物 116 mg (収率：70%) を固体として得た。

20

【 0 7 0 7 】

(25h)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【 0 7 0 8 】

実施例 25(25g)のtert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-8-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(116 mg)を用いて、実施例 20(20e)と同様の方法により、標題化合物 75 mg (収率：70%) を固体として得た。

30

【 0 7 0 9 】

(実施例 26)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R)-2-エチル-5,5-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-4H-ナフト[1,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-4-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【 0 7 1 0 】

40

(26a)

1-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ナフタレン-2-スルホンアミド

【 0 7 1 1 】

実施例 1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.10 g)及び1-フルオロナフタレン-2-スルホニルクロリド(0.75 g)を用いて、実施例 1(1b)と同様の方法により、標題化合物 0.90 mg (収率：99%) を固体として得た。

【 0 7 1 2 】

(26b)

(2R)-2-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン 5,5-ジオキシド

【 0 7 1 3 】

50

実施例26(26a)の1-フルオロ-N-[(2R)-2-ヒドロキシブチル]ナフタレン-2-スルホンアミド(900 mg)を用いて、実施例1(1c)と同様の方法により、標題化合物700 mg(収率：83%)を固体として得た。

【0714】

(26c)

tert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R)-2-エチル-5,5-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-4H-ナフト[1,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-4-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0715】

実施例25(25f)のtert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(110 mg)及び実施例26(26b)の(2R)-2-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ナフト[1,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン5,5-ジオキシド(72 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物170 mg(収率：96%)を固体として得た。

【0716】

(26d)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R)-2-エチル-5,5-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-4H-ナフト[1,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-4-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0717】

実施例26(26c)のtert-ブチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R)-2-エチル-5,5-ジオキシド-2,3-ジヒドロ-4H-ナフト[1,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-4-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(180 mg)を用いて、実施例20(20e)と同様の方法により、標題化合物100 mg(収率：61%)を固体として得た。

【0718】

(実施例27)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0719】

(27a)

(4S\*)-4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン 1,1-ジオキシド

【0720】

2-クロロ-N-(2-メチリデンブチル)ピリジン-3-スルホンアミド(国際公開第2018/109643号)(30 g)のトルエン(500 mL)溶液に2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(10 g)を室温にて加え、反応混合物を65 に昇温した。ここに水素化トリブチルすず(70 g)を加え、反応混合物を85 にて16時間攪拌した。反応混合物にフッ化カリウム(50 g)の水(500 mL)溶液を加え、15 で10時間攪拌後、不溶物をろ過により除去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：石油エーテル/酢酸エチル = 20 / 1 - 5 / 1(V/V) ] にて精製し、次いで分取HPLC [ カラム：Phenomenex Luna C18 (100

mm I.D. x 250 mm)、移動相：0.225%ギ酸水溶液 / アセトニトリル = 75 / 25 - 55 / 45 (V/V) ] にて精製することにより標題化合物のラセミ体を得た。これをキラルSFC [ カラム：CHIRALPAK IC (30 mm I.D. x 250 mm)、移動相：二酸化炭素 / 2-プロパノール(0.1%アンモニア水) = 60 / 40(V/V) ] に付すことにより、7.09 gの(4S\*)-4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン 1,1-ジオキシドを第1ピークとして得た(収率：26%)。

分析SFC条件 [ カラム：CHIRALPAK AS-3 (4.6 mm I.D. x 50 mm)、移動相：二酸化炭素 / エタノール(0.05%ジエチルアミン) = 95 / 5 - 60 / 40(V/V)、流速：3 mL/min、温

10

20

30

40

50

度：35、波長：220 nm]；保持時間：1.081 min (第1ピーク)

【0721】

(27b)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0722】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(158 mg)及び実施例27(27a)の(4S\*)-4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン 1,1-ジオキシド(90 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物230 mg(収率：95%)を固体として得た。

10

【0723】

(27c)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0724】

実施例27(27b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(120 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物50 mg(収率：44%)を固体として得た。

20

【0725】

(実施例28)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン-2(3H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0726】

(28a)

(4S\*)-4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン 1,1-ジオキシド

30

【0727】

4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2017/060854号)(16 g)をキラルSFC [カラム：CHIRALPAK AD (30 mm I.D. x 250 mm)、移動相：二酸化炭素/メタノール(0.1%アンモニア水)=70/30(V/V)]に付すことにより、4.8 gの(4S\*)-4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン 1,1-ジオキシドを第1ピークとして得た。

分析SFC条件 [カラム：CHIRALPAK AY-3 (4.6 mm I.D. x 50 mm)、移動相：二酸化炭素/エタノール(0.05%ジエチルアミン)=95/5-60/40(V/V)、流速：3 mL/min、温度：35、波長：220 nm]；保持時間：1.513 min (第1ピーク)

【0728】

40

(28b)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン-2(3H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0729】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(158 mg)及び実施例28(28a)の(4S\*)-4-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン 1,1-ジオキシド(90 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物100 mg(収率：41%)を固体として得た。

50

## 【0730】

(28c)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン-2(3H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

## 【0731】

実施例28(28b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4S\*)-4-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロ-1,2-ベンゾチアゼピン-2(3H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(100 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物85 mg(収率：89%)を固体として得た。

10

## 【0732】

(実施例29)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0733】

(29a)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

20

## 【0734】

実施例95(95a)のエチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(181 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(115 mg)をトルエン(5 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(221 mg)、次いでトリ-n-ブチルホスフィン(0.218 mL)を加えて室温にて25時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈してシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 2 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物270 mg(収率：94%)を固体として得た。

## 【0735】

(29b)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【0736】

実施例29(29a)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(270 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物218 mg(収率：84%)を固体として得た。

40

## 【0737】

(実施例30)

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

## 【0738】

(30a)

4-ブromo-6-クロロ-N,3-ジメチル-2-ニトロアニリン

## 【0739】

4-ブromo-N,3-ジメチル-2-ニトロアニリン(国際公開第2020/165776号) (5.04 g)をN

50

,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、N-クロロスクシンイミド(2.88 g)を加えて、窒素雰囲気下、80 °Cにて2時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で3度、飽和食塩水で1度順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、未精製の標題化合物5.72 g(収率：定量的)を固体として得た。

【0740】

(30b)

4-ブromo-6-クロロ-N<sup>1</sup>,3-ジメチルベンゼン-1,2-ジアミン

【0741】

実施例30(30a)の4-ブromo-6-クロロ-N,3-ジメチル-2-ニトロアニリン(5.84 g)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物2.69 g(収率：52%)を油状物として得た。

10

【0742】

(30c)

5-ブromo-7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール

【0743】

実施例30(30b)の4-ブromo-6-クロロ-N<sup>1</sup>,3-ジメチルベンゼン-1,2-ジアミン(2.69 g)を5M塩酸(50 mL)に懸濁し、窒素雰囲気下、0 °Cにて亜硝酸ナトリウム(1.49 g)の水(6 mL)溶液を20分かけて滴下した。室温にて1時間半攪拌した後、反応混合物を0 °Cまで冷却し、5 M水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)を滴下して中和した。反応混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、未精製の標題化合物2.76 g(収率：98%)を固体として得た。

20

【0744】

(30d)

エチル (2E)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート

【0745】

実施例30(30c)の5-ブromo-7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール(2.76 g)、酢酸パラジウム(II)(238 mg)、トリ(o-トリル)ホスフィン(645 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)の混合物を窒素置換し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(9.1 mL)、次いでアクリル酸エチル(2.3 mL)を加え、90 °Cにて2時間加熱攪拌した。反応混合物にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(485 mg)、トリ(o-トリル)ホスフィン(645 mg)、及びアクリル酸エチル(2.3 mL)を追加し、90 °Cにて3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル及び飽和重曹水を加えて攪拌した後、不溶物を綿栓ろ過した。ろ液の有機層を分液操作にて分取し、水で2度、飽和食塩水で1度順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / ジクロロメタン / 酢酸エチル = 90 / 0 / 10 - 75 / 0 / 25 - 0 / 100 / 0 - 0 / 90 / 10(V/V/V) ] より精製した。得られた固体をn-ヘキサン / 酢酸エチルにてスラリー洗浄することにより、標題化合物2.23 g(収率：75%)を固体として得た。

30

【0746】

(30e)

エチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【0747】

実施例30(30d)のエチル (2E)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(2.00 g)、及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(2.41 g)を1,4-ジオキササン(48 mL)と水(8.4 mL)の混合溶媒に懸濁させて、窒素雰囲気下、ヒドロキシ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(293mg)、次いで1 M水酸化カリウム水溶液(3.

40

50

57 mL)を加えた後、50 ℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、ジクロロメタンで3度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 - 1 / 1 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 1.61 g (収率 : 51%) を固体として得た。

【 0 7 4 8 】

(30f)

エチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

(30g)

エチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【 0 7 4 9 】

実施例 30(30e)のエチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート (1.61 g) をキラル HPLC [ カラム : CHIRALCEL OJ-H (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 50 / 50 (V/V) ] に付すことにより、実施例 30(30f)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート 593 mg を第1ピークとして得た (収率 : 37%)。

また同様にして、実施例 30(30g)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート 537 mg を第2ピークとして得た (収率 : 33%)。

分析 HPLC 条件 [ カラム : CHIRALCEL OJ-H (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 50 / 50 (V/V)、流速 : 1.0 mL/min、温度 : 40 ℃、波長 : 210 nm ] ; 保持時間 : 7.797 min (第1ピーク)、14.150 min (第2ピーク)

【 0 7 5 0 】

(30h)

エチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【 0 7 5 1 】

実施例 30(30f)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート (116 mg) 及び実施例 1(1c)の (4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (76 mg) を用いて、実施例 29(29a)と同様の方法により、標題化合物 186 mg (収率 : 定量的) を固体として得た。

【 0 7 5 2 】

(30i)

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【 0 7 5 3 】

実施例 30(30h)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート (186 mg)、エタノール (2 mL)、及びテトラヒドロフラン (4 mL) の混合物に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、40 ℃ にて 4 時間撹拌した。反応混合物にエタノール (2 mL)、及びテトラヒドロフラン (2 mL) を加え、50 ℃ にて 1 時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1 M 塩酸 (2 mL) 及びジクロロメタンを加えて撹拌した後、フェーズセパレーター (Biotage 社) を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を DIOL シリ

10

20

30

40

50

カゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製し、得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルでスラリー洗浄することにより、標題化合物130 mg(収率：75%)を固体として得た。

【 0 7 5 4 】

(実施例31)

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【 0 7 5 5 】

(31a)

エチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【 0 7 5 6 】

実施例30(30g)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(116 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(75 mg)を用いて、実施例29(29a)と同様の方法により、標題化合物166 mg(収率：92%)を固体として得た。

【 0 7 5 7 】

(31b)

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【 0 7 5 8 】

実施例31(31a)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(166 mg)、エタノール(2 mL)、及びテトラヒドロフラン(4 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、40 にて1時間半撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、1 M塩酸(2 mL)及びジクロロメタンを加えて撹拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルでスラリー洗浄することにより、標題化合物138 mg(収率：87%)を固体として得た。

【 0 7 5 9 】

(実施例32)

(3R)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【 0 7 6 0 】

(32a)

エチル 3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【 0 7 6 1 】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(53 mg)、(2S,3S)-ビスフェニルホスフィノブタン(61 mg)を1,4-ジオキササン(5 mL)と水(2.8 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で10分撹拌した。次いで、実施例55(55g)のエチル (2E)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(441 mg)の1,4-ジオキササン(7.5 mL)溶液、実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフエン-7-イル]メタノール(617 mg)、及び1 M水酸

10

20

30

40

50

化カリウム水溶液(1.45 mL)を加えた後、50 で3時間加熱攪拌した。反応混合物に実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(283 mg)を追加し、50 で30分加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 1 (V/V) ] より精製した。次いでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 2 (V/V) ] より精製した。標題化合物 668 mg (収率 : 99%) (固体) を両エナンチオマーの混合物として得た。

【 0 7 6 2 】

10

(32b)

エチル (3R)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

(32c)

エチル (3S)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【 0 7 6 3 】

実施例32(32a)のエチル 3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(668 mg)をキラルHPLC [ カラム : CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / エタノール=80 / 20 (V/V) ] に付すことにより、515 mgのエチル (3R)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率 : 77%)。

20

同様にして、126 mgのエチル (3S)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率 : 19%)。

分析HPLC条件 [ カラム : CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / エタノール=80 / 20 (V/V)、流速 : 1.0 mL/min、温度 : 40 、波長 : 210 nm ] ; 保持時間 : 10.533 min (第1ピーク)、12.450 min (第2ピーク)

30

【 0 7 6 4 】

(32d)

エチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【 0 7 6 5 】

実施例32(32b)のエチル (3R)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(180 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(119 mg)をトルエン(4 mL)に溶解し、窒素雰囲気下にて1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(143 mg)、次いでトリn-ブチルホスフィン(0.142 mL)を加えて室温にて5時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタン(2 mL)、実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(30 mg)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(30 mg)、次いでトリn-ブチルホスフィン(0.029 mL)を追加して室温下、14時間攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加えて40 に加温して溶解させ、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 1 (V/V) ] にて精製した。さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 2 / 1 - 1 / 1 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物225 mg (収率 : 83%) を固体として得た。

40

50

## 【 0 7 6 6 】

(32e)

(3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロオメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

## 【 0 7 6 7 】

実施例32(32d)のエチル (3R)-3-(7-[[[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル]-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロオメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(223 mg)を用いて、実施例31(31b)と同様の方法により、標題化合物196 mg(収率：91%)を固体として得た。

10

## 【 0 7 6 8 】

(実施例33)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシド-2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

## 【 0 7 6 9 】

(33a)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシド-2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート

20

## 【 0 7 7 0 】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び2,2',3,3',5,6-ヘキサヒドロスピロ[ピラン-4,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン] 1',1'-ジオキシド(米国特許出願公開第2020/0055874号明細書) (70 mg)を用いて、実施例29(29a)と同様の方法により、標題化合物71 mg(収率：43%)を固体として得た。

## 【 0 7 7 1 】

(33b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシド-2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

30

## 【 0 7 7 2 】

実施例33(33a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシド-2,3,5,6-テトラヒドロスピロ[ピラン-4,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート(70 mg)、エタノール(2 mL)、及びテトラヒドロフラン(2 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)を加え、室温にて10時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸(2 mL)及びジクロロメタンを加えて攪拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-90/10(V/V)]にて精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテルでスラリー洗浄することで標題化合物30.5 mg(収率：46%)を固体として得た。

40

## 【 0 7 7 3 】

(実施例34)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(4,4-ジメチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

## 【 0 7 7 4 】

(34a)

50

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(4,4-ジメチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート

【0775】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(130 mg)及び4,4-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2018/109643号)(80 mg)を用いて、実施例29(29a)と同様の方法により、標題化合物195 mg(収率：98%)を固体として得た。

【0776】

(34b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(4,4-ジメチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

【0777】

実施例34(34a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(4,4-ジメチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート(195 mg)を用いて、実施例33(33b)と同様の方法により、標題化合物68 mg(収率：37%)を固体として得た。

【0778】

(実施例35)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

【0779】

(35a)

2-クロロ-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ピリジン-3-スルホンアミド

【0780】

1-(アミノメチル)シクロブタノール(477 mg)をテトラヒドロフラン(25 mL)及び水(5 mL)の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム(652 mg)、次いで2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド(1.00 g)を加え、室温下、4時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にジクロロメタンを加えて攪拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去することにより、標題化合物1.26 g(収率：97%)を高粘性油状物として得た。

【0781】

(35b)

2',3'-ジヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン] 1',1'-ジオキシド

【0782】

実施例35(35a)の2-クロロ-N-[(1-ヒドロキシシクロブチル)メチル]ピリジン-3-スルホンアミド(1.26 g)、カリウム tert-ブトキシド(1.53 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、80 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、1 M塩酸(14 mL)を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、エタノールでスラリー洗浄することにより、標題化合物716 mg(収率：65%)を固体として得た。

【0783】

(35c)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート

10

20

30

40

50

## 【 0 7 8 4 】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(130 mg)及び実施例35(35b)の2',3'-ジヒドロスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]1',1'-ジオキシド(80 mg)を用いて、実施例29(29a)と同様の方法により、標題化合物150 mg(収率：74%)を固体として得た。

## 【 0 7 8 5 】

(35d)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

10

## 【 0 7 8 6 】

実施例35(35c)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[シクロブタン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート(150 mg)を用いて、実施例33(33b)と同様の方法により、標題化合物70 mg(収率：49%)を固体として得た。

## 【 0 7 8 7 】

(実施例36)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[オキサセタン-3,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

20

## 【 0 7 8 8 】

(36a)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[オキサセタン-3,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート

## 【 0 7 8 9 】

実施例3(3e)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(130 mg)及び2',3'-ジヒドロスピロ[オキサセタン-3,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]1',1'-ジオキシド(米国特許出願公開第2020/0055874号明細書)(85 mg)を用いて、実施例29(29a)と同様の方法により、標題化合物191 mg(収率：94%)を固体として得た。

30

## 【 0 7 9 0 】

(36b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[オキサセタン-3,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパン酸

## 【 0 7 9 1 】

実施例36(36a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{7-[(1',1'-ジオキシドスピロ[オキサセタン-3,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}プロパノエート(191 mg)を用いて、実施例33(33b)と同様の方法により、標題化合物92 mg(収率：50%)を固体として得た。

40

## 【 0 7 9 2 】

(実施例37)

(3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【 0 7 9 3 】

(37a)

50

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【0794】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(50.1 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(57.2 mg)を窒素雰囲気下にて1,4-ジオキサン(22 mL)と水(5.5 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で15分撹拌した。次いで、実施例49(49a)のエチル(2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(765 mg)と実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(1.05 g)、1 M水酸化カリウム水溶液(2.68 mL)を加えた後、50 で4.5時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(1 mL)と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-40/60(V/V)]にて精製することにより、標題化合物807 mg(収率：59%)(油状物)を両エナンチオマーの混合物として得た。

10

【0795】

(37b)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0796】

実施例37(37a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(538 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(263 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、ジアステレオマーを含む標題化合物725 mg(収率：99%)をアモルファスとして得た。

20

【0797】

(37c)

エチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

30

(37d)

エチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0798】

実施例37(37b)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(724 mg)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=20/80(V/V)、温度：40 ]に付すことにより、413 mgのエチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：57%)。

40

同様に、55.1 mgのエチル(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：7.6%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=20/80(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 、波長：210 nm

50

]; 保持時間: 26.540 min (第1ピーク)、37.953 min (第2ピーク)

【0799】

(37e)

(3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0800】

実施例37(37c)のエチル (3R)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(193 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物141 mg(収率: 76%)を固体として得た。

10

【0801】

(実施例38)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【0802】

(38a)

エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

20

【0803】

実施例4(4a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(930 mg)と2,4,6-トリス(p-メトキシベンジルオキシ)-1,3,5-トリアジン(1.43 g)と(S)-(+)-樟脳-10-スルホン酸(88.6 mg)の混合物に、1,2-ジクロロエタン(15.8 mL)を加え、80 °C下、8時間撹拌した。反応液に飽和重曹水と水を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒: n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物1.02 g(収率: 75%)を油状物として得た。

30

【0804】

(38b)

2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0805】

実施例38(38a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(652 mg)とテトラヒドロフラン(2.0 mL)とエタノール(2.0 mL)の混合物に、1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.00 mL)を加え、60 °Cにて3.5時間撹拌した。反応液に5 M塩酸(0.762 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド(6.3 mL)、2-(トリメチルシリル)エタノール(0.364 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.500 mL)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート(965 mg)を順次加え、室温下、2時間撹拌した。続いて反応液に4-ジメチルアミノピリジン(31.0 mg)を追加し、室温で2時間撹拌した。続いて反応液に4-ジメチルアミノピリジン(31.0 mg)を追加し、室温で1時間撹拌し、終夜静置した。反応液に水を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮

40

50

して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物587 mg(収率 : 79%)を油状物として得た。

【 0 8 0 6 】

(38c)

2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[4-メトキシベンジル]オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルプロパノエート

【 0 8 0 7 】

実施例38(38b)の2-(トリメチルシリル)エチル(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[4-メトキシベンジル]オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(315 mg)とテトラヒドロフラン(3.0 mL)の混合物に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(約1.0 M テトラヒドロフラン溶液)(4.13 mL)を加えた後、0 で15分間攪拌した。続いて反応液にヨウ化メチル(0.100 mL)を加え、反応液を室温下、1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和重曹水を順次加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 60 / 40 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物311 mg(収率 : 96%)をアモルファスとして得た。

【 0 8 0 8 】

(38d)

2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[4-メトキシベンジル]オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート

【 0 8 0 9 】

実施例38(38c)の2-(トリメチルシリル)エチル(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[4-メトキシベンジル]オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-メチルプロパノエート(310 mg)に、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド(約1.0 M テトラヒドロフラン溶液)(4.13 mL)を0 で加えた後、室温まで昇温し、30分間攪拌した。反応液を0 に冷却し、ヨウ化メチル(0.321 mL)を滴下した。反応液を室温まで昇温し、50分間攪拌した。反応液を0 に冷却した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて攪拌後、室温に昇温して酢酸エチルで抽出した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 50 / 50(V/V) ] にて精製し、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 20 / 80(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物172 mg(収率 : 48%)を油状物として得た。

【 0 8 1 0 】

(38e)

2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-2,2-ジメチルプロパノエート

【 0 8 1 1 】

実施例38(38d)の2-(トリメチルシリル)エチル(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[4-メトキシベンジル]オキシ]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート(172 mg)とジクロロメタン(4.0 mL)と蒸留水(0.40 mL)の混合物に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(40.0 mg)を加えて、0 下、1時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、飽和重曹水と水を加えて攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物60.4 mg(収率 : 49%)を油状物として得た。

【 0 8 1 2 】

10

20

30

40

50

(38f)

2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート

【0813】

実施例38(38e)の2-(トリメチルシリル)エチル(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-2,2-ジメチルプロパノエート(60.4 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(35.4 mg)の混合物に、窒素雰囲気下、ジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(40.0 mg)、テトラヒドロフラン(2.45 mL)、及びトリn-ブチルホスフィン(0.0488 mL)を順次加えて、室温下、3時間撹拌した。反応液にジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(12.9 mg)とトリn-ブチルホスフィン(0.0250 mL)を順次加え、室温で1時間撹拌した後、終夜静置した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 50 / 50(V/V) ] にて精製し、さらにNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 60 / 40(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物66.5 mg(収率：74%)をアモルファスとして得た。

【0814】

(38g)

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【0815】

実施例38(38f)の2-(トリメチルシリル)エチル(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート(66.5 mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(0.90 mL)の混合物に対し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 M テトラヒドロフラン溶液)(0.0512 mL)を加え、室温下、1時間、40 にて1時間撹拌した。反応液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 M テトラヒドロフラン溶液)(0.0512 mL)を追加し、40 下、1.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1 M クエン酸水溶液を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製した。さらに酢酸エチル / n-ヘキサン混合溶媒にてスラリー精製を行うことにより、標題化合物48.7 mg(収率：85%)を固体として得た。

【0816】

(実施例39)

(3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0817】

(39a)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【0818】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(34.1 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(38.9 mg)の混合物に対し、窒素雰囲気下、1,4-ジオキサソ(5.00 mL)と1 M水酸化カリウム水溶液(1.82 mL)を加え、室温で15分撹拌することによ

10

20

30

40

50

り触媒溶液を調製した。次いで、実施例49(49a)のエチル (2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(520 mg)と実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(794 mg)と1,4-ジオキサン(10.0 mL)と水(3.6 mL)の混合物を別の容器に用意し、窒素雰囲気下、50 で3分攪拌したところに、先に調製した触媒溶液を加えた。反応液を窒素雰囲気下、50 で2時間加熱攪拌した後、実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(250 mg)を追加し、50 で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(0.9 mL)と飽和食塩水と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-30/70(V/V)]にて精製する

ことにより、標題化合物653 mg(収率：83%)(アモルファス)を両エナンチオマーの混合物として得た。

【0819】

(39b)

エチル (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

(39c)

エチル (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0820】

実施例39(39a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(538 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(263 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、725 mgのジアステレオマー混合物を得た。得られた混合物のうち714 mgをキラールHPLC [カラム：CHIRAL ART amylose SA (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=75/25(V/V)、温度：40 ]に付すことにより、286 mgのエチル (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：43%)。

同様に、100 mgのエチル (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：15%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRAL ART amylose-SA (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=75/25(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 、波長：254 nm] ; 保持時間：6.703 min (第1ピーク)、7.563 min (第2ピーク)

【0821】

(39d)

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0822】

実施例39(39b)のエチル (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-

10

20

30

40

50

インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(286 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物59.7 mg(収率：22%)を固体として得た。

【0823】

(実施例40)

(3S)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0824】

実施例39(39c)のエチル (3S)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(100 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物69.0 mg(収率：72%)を固体として得た。

【0825】

(実施例41)

(3S)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0826】

実施例37(37d)のエチル (3S)-3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(55.1 mg)、エタノール(1.5 mL)、及びテトラヒドロフラン(1.5 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(1.5 mL)を加え、50 °C下、1時間撹拌した。反応液を室温に冷却して、2 M塩酸(1.05 mL)を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム/メタノール = 100/0 - 90/10(V/V) ] にて精製した。さらに酢酸エチル/n-ヘキサン混合溶媒にてスラリー精製を行うことにより、標題化合物36.8 mg(収率：70%)を固体として得た。

【0827】

(実施例42)

(3R)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキソスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0828】

(42a)

エチル (3R)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキソスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0829】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(147 mg)及び8'-クロロ-2',3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン] 1',1'-ジオキソ(米国特許出願公開第2020/0055874号明細書)(97.3 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物231 mg(収率：97%)をアモルファスとして得た。

【0830】

(42b)

(3R)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキソスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4

10

20

30

40

50

,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0831】

実施例42(42a)のエチル (3R)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキシスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(231 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物184 mg(収率:83%)を固体として得た。

【0832】

(実施例43)

(3S)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキシスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0833】

(43a)

エチル (3S)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキシスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0834】

実施例4(4a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(136 mg)及び8'-クロロ-2',3'-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン] 1',1'-ジオキシド(米国特許出願公開第2020/0055874号明細書)(86.5 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物226 mg(収率:定量的)を油状物として得た。

【0835】

(43b)

(3S)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキシスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0836】

実施例43(43a)のエチル (3S)-3-{7-[(8'-クロロ-1',1'-ジオキシスピロ[シクロプロパン-1,4'-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン]-2'(3'H)-イル)メチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(226 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物182 mg(収率:84%)を固体として得た。

【0837】

(実施例44)

(3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0838】

(44a)

エチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0839】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(35.8 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(41.1 mg)を窒素雰囲気下にて1,4-ジオキサン(16 mL)と水(4.0 mL)の混合溶媒に溶解し室温で15分攪拌した。次いで、実施例67(67d)のエチル (2E)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(500 mg)

10

20

30

40

50

と実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(792 mg)、1 M水酸化カリウム水溶液(1.92 mL)を加えた後、40 で2時間、50 で2.5時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(1 mL)と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-20/80(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 807 mg(収率：90%)(油状物)を両エナンチオマーの混合物として得た。

【0840】

(44b)

エチル (3R)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

10

(44c)

エチル (3S)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0841】

実施例44(44a)のエチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(590 mg)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=65/35(V/V)、温度：40 ]に付すことにより、427 mgのエチル (3R)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベン

20

ゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：72%)。同様にして、128 mgのエチル (3S)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：22%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=60/40(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 、波長：254 nm] ; 保持時間：7.683 min (第1ピーク)、10.510 min (第2ピーク)

【0842】

(44d)

エチル (3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

30

【0843】

実施例44(44b)のエチル (3R)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(136 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(83.2 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物を含む混合物277 mg(収率：64%)を固体として得た。

【0844】

(44e)

(3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノ酸

40

【0845】

実施例44(44d)のエチル (3R)-3-(7-[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(277 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物88.1 mg(収率：51%)を固体として得た。

【0846】

50

(実施例45)

(3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0847】

(45a)

エチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【0848】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(20.0 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(22.4 mg)を、窒素雰囲気下、1,4-ジオキサン(8.7 mL)と水(2.1 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で15分撹拌した。次いで、実施例54(54f)のエチル(2E)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(350 mg)と実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(462 mg)、1 M水酸化カリウム水溶液(1.05 mL)を加えた後、50 °Cで2時間、60 °Cで1時間加熱撹拌した。反応液にビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(44.0 mg)、及び(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(40.0 mg)を追加し、60 °Cで2時間撹拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(1 mL)と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ-〔展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-40/60(V/V)〕にて精製することにより、標題化合物 396 mg(収率：66%)(アモルファス)を両エナンチオマーの混合物として得た。

【0849】

(45b)

エチル (3R)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

(45c)

エチル (3S)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【0850】

実施例45(45a)のエチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(396 mg)をキラルHPLC〔カラム：CHIRALCEL OZ-H(20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=80/20(V/V)、温度：40 °C〕に繰り返し付すことにより、190 mgのエチル (3R)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：48%)。

同様に、46.3 mgのエチル (3S)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：12%)。

分析HPLC条件〔カラム：CHIRALCEL OZ-H(4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=80/20(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 °C、波長：254 nm〕；保持時間：7.677 min(第1ピーク)、9.333 min(第2ピーク)

【0851】

(45d)

エチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキソド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【0852】

10

20

30

40

50

実施例45(45b)のエチル (3R)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(189 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(95.6 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物を含む混合物277 mg(収率：73%)をアモルファスとして得た。

【0853】

(45e)

(3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

10

【0854】

実施例45(45d)のエチル (3R)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(277 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物143 mg(収率：72%)を固体として得た。

【0855】

(実施例46)

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

20

【0856】

(46a)

エチル (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【0857】

実施例45(45c)のエチル (3S)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(46.3 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(27.1 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物を含む混合物66.5 mg(収率：65%)をアモルファスとして得た。

30

【0858】

(46b)

(3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0859】

実施例46(46a)のエチル (3S)-3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(66.5 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物22.0 mg(収率：51%)を固体として得た。

40

【0860】

(実施例47)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0861】

(47a)

50

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【0862】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(167 mg)及び実施例10(10b)の(4R)-4-エチル-8-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(102 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物247 mg(収率：94%)を油状物として得た。

【0863】

(47b)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【0864】

実施例47(47a)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-エチル-8-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(247 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物177 mg(収率：75%)を固体として得た。

【0865】

(実施例48)

(3R)-3-(7-{{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0866】

(48a)

エチル (3R)-3-(7-{{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0867】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(146 mg)及び実施例16(16b)の(4R)-6-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(92.0 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物245 mg(収率：95%)を油状物として得た。

【0868】

(48b)

(3R)-3-(7-{{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0869】

実施例48(48a)のエチル (3R)-3-(7-{{[(4R)-6-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(245 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物216 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0870】

(実施例49)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5

10

20

30

40

50

]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0871】

(49a)

エチル (2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート

【0872】

実施例30(30d)のエチル (2E)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(27.9 mg)とシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム(17.7 mg)、炭酸カリウム(41.4 mg)、及びXPhos(9.8 mg)をシクロペンチルメチルエーテル(30 mL)と水(0.20 mL)混合溶媒に溶解し、酢酸パラジウム(II)(2.3 mg)を加え、窒素雰囲気下、100 にて4時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 - 70/30(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 28.0 mg(収率：98%)を固体として得た。

10

【0873】

(49b)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

20

【0874】

実施例49(49a)のエチル (2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(152 mg)及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(232 mg)を用いて、実施例54(54g)と同様の方法により、標題化合物 182 mg(収率：76%)を油状物として得た。

【0875】

(49c)

エチル 3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

30

【0876】

実施例49(49b)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(40.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(30.4 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物61.0 mg(収率：99%)を油状物として得た。

【0877】

(49d)

3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【0878】

実施例49(49c)のエチル 3-(7-{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(61.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物56.0 mg(収率：96%)を固体として得た。

【0879】

50

(実施例50)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0880】

(50a)

エチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0881】

エチル (2E)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号) (220 mg)を1,4-ジオキサン(4.0 mL)と水(1.3 mL)の混合溶媒に溶解し、90 に加熱した後、実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(348 mg)、トリエチルアミン(0.499 mL)、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(121 mg)を1時間ごと3回に分けて加え、さらに2時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-40/60(V/V)]にて精製することにより、標題化合物164 mg(収率：47%)を油状物として得た。

【0882】

(50b)

エチル 3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0883】

実施例50(50a)のエチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(52.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(37.3 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物68.0 mg(収率：84%)を固体として得た。

【0884】

(50c)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0885】

実施例50(50b)のエチル 3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(68.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物47.0 mg(収率：72%)を固体として得た。

【0886】

(実施例51)

3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【0887】

(51a)

エチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-

10

20

30

40

50

2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【0888】

実施例30(30e)のエチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(49.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(34.8 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物75.8 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0889】

(51b)

3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

10

【0890】

実施例51(51a)のエチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(75.8 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物30.0 mg(収率：45%)を固体として得た。

【0891】

(実施例52)

20

3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0892】

(52a)

エチル (2E)-3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート

【0893】

実施例30(30d)のエチル (2E)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(226 mg)とヘキサシアノ鉄(II)酸カリウム三水和物(341 mg)、酢酸カリウム(20.4 mg)、及びtBuXPhos(CAS Registry number: 564483-19-8)(35.4 mg)を1,4-ジオキサン(2.0 mL)と水(2.0 mL)混合溶媒に溶解し、tBuXPhos Pd G1(CAS Registry number: 1142811-12-8)(2.3 mg)を加え、窒素雰囲気下、90 °Cにて8時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5 - 80/20(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 92.0 mg(収率：42%)を固体として得た。

30

【0894】

(52b)

40

エチル 3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【0895】

実施例52(52a)のエチル (2E)-3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(100 mg)及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフエン-7-イル]メタノール(215 mg)を用いて、実施例50(50a)と同様の方法により、標題化合物 109 mg(収率：68%)を油状物として得た。

【0896】

(52c)

50

エチル 3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【0897】

実施例52(52b)のエチル 3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(50.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(36.3 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物78.0 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0898】

(52d)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【0899】

実施例52(52c)のエチル 3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-シアノ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(78.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物41.0 mg(収率：55%)を固体として得た。

【0900】

(実施例53)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0901】

(53a)

N-[4-ブロモ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ホルムアミド

【0902】

無水酢酸(5.11 mL)とギ酸(5.10 mL)を混合し、60 にて2時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。この混合物を、0 に冷却した4-ブロモ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)アニリン(国際公開第2015/180685号)(2.29 g)のジクロロメタン(45 mL)溶液に加え、室温で6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-80/20(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 2.36 g(収率：93%)を固体として得た。

【0903】

(53b)

N-[4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]ホルムアミド

【0904】

実施例53(53a)のN-[4-ブロモ-5-メチル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ホルムアミド(2.79 g)と濃硫酸(9.9 mL)の混合物に、0 にて69%硝酸(1.19 mL)を加え、0 で3時間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-80/20(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 2.70 g(収率：84%)を固体として得た。

【0905】

(53c)

4-ブロモ-N,3-ジメチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン

10

20

30

40

50

## 【 0 9 0 6 】

実施例53(53b)のN-[4-ブromo-3-メチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)フェニル]ホルムアミド(2.70 g)を用いて、実施例54(54c)と同様の方法により、標題化合物 1.55 g(収率：60%)を固体として得た。

## 【 0 9 0 7 】

(53d)

4-ブromo-N<sup>1</sup>,3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

## 【 0 9 0 8 】

実施例53(53c)の4-ブromo-N,3-ジメチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメチル)アニリン(1.55 g)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物 1.07 g(収率：76%)を油状物として得た。

10

## 【 0 9 0 9 】

(53e)

5-ブromo-1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール

## 【 0 9 1 0 】

実施例53(53d)の4-ブromo-N<sup>1</sup>,3-ジメチル-6-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.07 g)を用いて、実施例54(54e)と同様の方法により、標題化合物 933 mg(収率：84%)を固体として得た。

## 【 0 9 1 1 】

(53f)

エチル (2E)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート

20

## 【 0 9 1 2 】

実施例53(53e)の5-ブromo-1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール(933 mg)を用いて、実施例54(54f)と同様の方法により、標題化合物 912 mg(収率：92%)を固体として得た。

## 【 0 9 1 3 】

(53g)

エチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

30

## 【 0 9 1 4 】

実施例53(53f)のエチル (2E)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(313 mg)及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(435 mg)を用いて、実施例54(54g)と同様の方法により、標題化合物 408 mg(収率：86%)を油状物として得た。

## 【 0 9 1 5 】

(53h)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

40

## 【 0 9 1 6 】

実施例53(53g)のエチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(47.8 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(31.6 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物67.0 mg(収率：93%)を油状物として得た。

## 【 0 9 1 7 】

(53i)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5

50

]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0918】

実施例53(53h)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(67.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物54.0 mg(収率：84%)を固体として得た。

【0919】

(実施例54)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0920】

(54a)

N-[4-ブロモ-5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ホルムアミド

【0921】

無水酢酸(2.74 mL)とギ酸(2.73 mL)を混合し60 にて2時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。この混合物を、0 に冷却した4-ブロモ-5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン(国際公開第2015/180685号)(2.61 g)のジクロロメタン(48 mL)溶液に加え、室温下、18時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物の粗生成物 2.73 g(収率：95%)を固体として得た。

【0922】

(54b)

N-[4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ホルムアミド

【0923】

実施例54(54a)のN-[4-ブロモ-5-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ホルムアミド(2.66 g)と濃硫酸(8.9 mL)の混合物に、0 にて69%硝酸(1.07 mL)を加え、0 で2時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、標題化合物の粗生成物 2.97 g(収率：97%)を固体として得た。

【0924】

(54c)

4-ブロモ-N,3-ジメチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメトキシ)アニリン

【0925】

実施例54(54b)のN-[4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ホルムアミド(2.48 g)のテトラヒドロフラン(36 mL)溶液に、0 にてボラン-テトラヒドロフラン(0.9 Mテトラヒドロフラン溶液)(23.8 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を0 まで冷却し、メタノールを加えた後、60 で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 95 / 5 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 2.35 g(収率：99%)を固体として得た。

【0926】

(54d)

4-ブロモ-N<sup>1</sup>,3-ジメチル-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン

【0927】

実施例54(54c)の4-ブロモ-N,3-ジメチル-2-ニトロ-6-(トリフルオロメトキシ)アニリン(2.35 g)と鉄粉(1.99 g)をエタノール(14 mL)と水(7.1 mL)に混合し、塩化アンモニウ

10

20

30

40

50

ム(3.86 g)を加え、80 にて4時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和重曹水、セライトを加え4時間撹拌した。混合物をセライトでろ過し、不溶物を除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 95 / 5(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 1.27 g(収率：60%)を油状物として得た。

【0928】

(54e)

5-プロモ-1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール

【0929】

42%テトラフルオロホウ酸(1.27 mL)と亜硝酸 tert-ブチル(0.755 mL)をアセトニトリル(8.5 mL)に溶解し0 に冷却した。そこに、別途、実施例54(54d)の4-プロモ-N<sup>1</sup>,3-ジメチル-6-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1,2-ジアミン(1.27 g)と42%テトラフルオロホウ酸(1.27 mL)をアセトニトリル(8.5 mL)に溶解したものを、20分かけて滴下し、さらに0 で2時間、室温で2時間撹拌した。反応混合物に5 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 10 / 90(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 10.9 g(収率：83%)を固体として得た。

【0930】

(54f)

エチル (2E)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート

【0931】

実施例54(54e)の5-プロモ-1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール(310 mg)とアクリル酸エチル(0.326 mL)、トリエチルアミン(0.832 mL)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)に溶解し、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラジウム(0)(25.5 mg)を加え、窒素雰囲気下、90 にて4時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製

することにより、標題化合物 313 mg(収率：95%)を油状物として得た。

【0932】

(54g)

エチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【0933】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(35.2 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(20.1 mg)、及び(2R,3R)-ビスジフェニルホスフィノブタン(20.1 mg)を1,4-ジオキササン(7.5 mL)と水(1.9 mL)の混合溶媒に溶解し室温で15分撹拌した。次いで、実施例54(54f)のエチル (2E)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(310 mg)と実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(410 mg)、1 M水酸化カリウム水溶液(0.941 mL)を加えた後、50 で4時間加熱撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 50 / 50(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 369 mg(収率：79%)を油状物として得た。

10

20

30

40

50

## 【0934】

(54h)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

## 【0935】

実施例54(54g)のエチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(40.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(25.6 mg)をトルエン(2.0 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、トリフェニルホスフィン(42.5 mg)、次いでジ-tert-ブチル アゾジカルボキシレート(38.1 mg)を加えた後、50 で4時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物59.0 mg(収率：99%)を油状物として得た。

10

## 【0936】

(54i)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

20

## 【0937】

実施例54(54h)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(59.0 mg)、メタノール(1.0 mL)、及びテトラヒドロフラン(1.0 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(0.400 mL)を加え、室温にて8時間撹拌した。反応液に1 M塩酸(0.400 mL)を加えて撹拌後、減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水を加え、クロロホルム / 2-プロパノール = 3 / 1(V/V)で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル / メタノール = 30 / 70 / 0 - 0 / 100 / 0 - 0 / 90 / 10(V/V/V) ] にて精製し、固体に酢酸エチル、n-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取り、真空乾燥することにより、標題化合物45.0 mg(収率：79%)を固体として得た。

30

## 【0938】

(実施例55)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

## 【0939】

(55a)

4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルアニリン

40

## 【0940】

2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルアニリン(1.73 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、0 にてN-ブromosクシンイミド(1.81 g)を加え、室温で24時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 80 / 20(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 2.30 g(収率：91%)を油状物として得た。

## 【0941】

(55b)

50

N-[4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルフェニル]ホルムアミド

【0942】

実施例55(55a)の4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルアニリン(2.30 g)を用いて、実施例54(54a)と同様の方法により、標題化合物の粗生成物 2.37 g(収率：93%)を固体として得た。

【0943】

(55c)

N-[4-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-2-ニトロフェニル]ホルムアミド

【0944】

実施例55(55b)のN-[4-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)-5-メチルフェニル]ホルムアミド(2.31 g)を用いて、実施例54(54b)と同様の方法により、標題化合物の粗生成物 2.42 g(収率：97%)を固体として得た。

10

【0945】

(55d)

4-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-N,3-ジメチル-2-ニトロアニリン

【0946】

実施例55(55c)のN-[4-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-3-メチル-2-ニトロフェニル]ホルムアミド(2.48 g)を用いて、実施例54(54c)と同様の方法により、標題化合物 1.76 g(収率：74%)を固体として得た。

【0947】

20

(55e)

4-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-N<sup>1</sup>,3-ジメチルベンゼン-1,2-ジアミン

【0948】

実施例55(55d)の4-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-N,3-ジメチル-2-ニトロアニリン(1.76 g)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物 980 mg(収率：62%)を油状物として得た。

【0949】

(55f)

5-ブロモ-7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール

【0950】

30

実施例55(55e)の4-ブロモ-6-(ジフルオロメトキシ)-N<sup>1</sup>,3-ジメチルベンゼン-1,2-ジアミン(980 mg)を用いて、実施例54(54e)と同様の方法により、標題化合物 845 mg(収率：83%)を固体として得た。

【0951】

(55g)

エチル (2E)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート

【0952】

実施例55(55f)の5-ブロモ-7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール(292 mg)を用いて、実施例54(54f)と同様の方法により、標題化合物 310 mg(収率：定量的)を油状物として得た。

40

【0953】

(55h)

エチル 3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【0954】

実施例55(55g)のエチル (2E)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(310 mg)及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(432 mg)を用いて、実施例54(54g)と同様の方法により、標題化合物 308 mg(収率：65%)を

50

油状

物として得た。

【0955】

(55i)

エチル 3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【0956】

実施例55(55h)のエチル 3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(40.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(26.5 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物58.0 mg(収率：96%)を油状物として得た。

【0957】

(55j)

3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0958】

実施例55(55i)のエチル 3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(58.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物49.0 mg(収率：88%)を固体として得た。

【0959】

(実施例56)

3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【0960】

(56a)

2-メチル-1-(3-メチル-2-ニトロアニリノ)プロパン-2-オール

【0961】

1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン(1.00 g)、炭酸カリウム(1.35 g)のエタノール(13 mL)溶液に、1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(1.83 mL)を加え、70 °Cで24時間攪拌した。反応液を室温に戻し減圧濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-80/20(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 750 mg(収率：52%)を固体として得た。

【0962】

(56b)

1-(4-ブromo-3-メチル-2-ニトロアニリノ)-2-メチルプロパン-2-オール

【0963】

実施例56(56a)の2-メチル-1-(3-メチル-2-ニトロアニリノ)プロパン-2-オール(750 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.3 mL)溶液に、0 °CにてN-ブromosクシンイミド(607 mg)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-80/20(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 1.01 g(収率：100%)を固体として得た。

10

20

30

40

50

【 0 9 6 4 】

(56c)

1-(2-アミノ-4-ブロモ-3-メチルアニリノ)-2-メチルプロパン-2-オール

【 0 9 6 5 】

実施例56(56b)の1-(4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロアニリノ)-2-メチルプロパン-2-オール(1.01 g)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物 810 mg(収率：89%)を固体として得た。

【 0 9 6 6 】

(56d)

1-(5-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 10

【 0 9 6 7 】

実施例56(56c)の1-(2-アミノ-4-ブロモ-3-メチルアニリノ)-2-メチルプロパン-2-オール(810 mg)を用いて、実施例54(54e)と同様の方法により、標題化合物 589 mg(収率：70%)を固体として得た。

【 0 9 6 8 】

(56e)

エチル (2E)-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート

【 0 9 6 9 】

実施例56(56d)の1-(5-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(284 mg)を用いて、実施例54(54f)と同様の方法により、標題化合物 297 mg(収率：98%)を固体として得た。

【 0 9 7 0 】

(56f)

エチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート 20

【 0 9 7 1 】

実施例56(56e)のエチル (2E)-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(297 mg)及び実施例1hの[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)-1-ベンゾチオフエン-7-イル]メタノール(426 mg)を用いて、実施例50(50a)と同様の方法により、標題化合物 148 mg(収率：32%)を油状物として得た。

【 0 9 7 2 】

(56g)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【 0 9 7 3 】

実施例56(56f)のエチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(46.9 mg)及び実施例1cの(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(28.9 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物59.0 mg(収率：83%)を固体として得た。

【 0 9 7 4 】

(56h)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸 40

【 0 9 7 5 】

実施例56(56g)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒド

50

ロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(58.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物30.2 mg(収率：53%)を固体として得た。

【0976】

(実施例57)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパン酸

【0977】

(57a)

3-メチル-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-2-ニトロアニリン

【0978】

1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン(1.00 g)、炭酸カリウム(2.70 g)のエタノール(13 mL)溶液に、3-メチルスルホニルプロパン-1-アミン塩酸塩(1.41 g)を加え、70 °Cで48時間撹拌した。反応液を室温に戻し減圧下濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-50/50(V/V)]にて精製することにより、標題化合物410 mg(収率：23%)を固体として得た。

【0979】

(57b)

4-プロモ-3-メチル-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-2-ニトロアニリン

【0980】

実施例57(57a)の3-メチル-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-2-ニトロアニリン(410 mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)溶液に、0 °CにてN-プロモスクシンイミド(273 mg)を加え、室温で18時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-20/80(V/V)]にて精製することにより、標題化合物528 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0981】

(57c)

4-プロモ-3-メチル-N<sup>1</sup>-[3-(メチルスルホニル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジアミン

【0982】

実施例57(57b)の4-プロモ-3-メチル-N-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-2-ニトロアニリン(528 mg)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物404 mg(収率：84%)を固体として得た。

【0983】

(57d)

5-プロモ-4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール

【0984】

実施例57(57c)の4-プロモ-3-メチル-N<sup>1</sup>-[3-(メチルスルホニル)プロピル]ベンゼン-1,2-ジアミン(404 mg)を用いて、実施例54(54e)と同様の方法により、標題化合物210 mg(収率：50%)を固体として得た。

【0985】

(57e)

エチル (2E)-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパ-2-エノエート

【0986】

10

20

30

40

50

実施例57(57d)の5-プロモ-4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール(210 mg)を用いて、実施例54(54f)と同様の方法により、標題化合物221 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0987】

(57f)

エチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパノエート

【0988】

実施例57(57e)のエチル (2E)-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパ-2-エノエート(221 mg)及び実施例1hの[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(274 mg)を用いて、実施例50(50a)と同様の方法により、標題化合物106 mg(収率：33%)を油状物として得た。

【0989】

(57g)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパノエート

【0990】

実施例57(57f)のエチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパノエート(53.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(32.4 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物78.3 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【0991】

(57h)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパン酸

【0992】

実施例57(57g)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{4-メチル-1-[3-(メチルスルホニル)プロピル]-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパノエート(78.3 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物49.0 mg(収率：65%)を固体として得た。

【0993】

(実施例58)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパン酸

【0994】

(58a)

N,N-ジメチル-N'-(3-メチル-2-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジアミン

【0995】

1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン(1.00 g)、炭酸カリウム(2.70 g)のエタノール(13 mL)溶液に、N,N-ジメチルエチレンジアミン(3.51 mL)を加え、70 で24時間撹拌した。反応液を室温に戻し、減圧濃縮後、残渣に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 95/5 - 80/20(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物1.30 g(収率：90%)を油状物とし

10

20

30

40

50

て得た。

【 0 9 9 6 】

(58b)

N'-(4-プロモ-3-メチル-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン

【 0 9 9 7 】

実施例58(58a)のN,N-ジメチル-N'-(3-メチル-2-ニトロフェニル)エタン-1,2-ジアミン(1.28 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5.7 mL)溶液に、0 にてN-プロモスクシンイミド(1.04 g)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 70 / 30 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 983 mg(収率 : 57%)を固体として得た。

10

【 0 9 9 8 】

(58c)

4-プロモ-N<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【 0 9 9 9 】

実施例58(58b)のN'-(4-プロモ-3-メチル-2-ニトロフェニル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(983 mg)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物 509 mg(収率 : 58%)を固体として得た。

【 1 0 0 0 】

20

(58d)

2-(5-プロモ-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン

【 1 0 0 1 】

実施例58(58c)の4-プロモ-N<sup>1</sup>-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン(506 mg)を用いて、実施例54(54e)と同様の方法により、標題化合物 416 mg(収率 : 79%)を油状物として得た。

【 1 0 0 2 】

(58e)

エチル (2E)-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパ-2-エノエート

30

【 1 0 0 3 】

実施例58(58d)の2-(5-プロモ-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン(403 mg)を用いて、実施例54(54f)と同様の方法により、標題化合物 329 mg(収率 : 77%)を固体として得た。

【 1 0 0 4 】

(58f)

エチル 3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【 1 0 0 5 】

実施例58(58e)のエチル (2E)-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパ-2-エノエート(151 mg)及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(290 mg)を用いて、実施例50(50a)と同様の方法により、標題化合物 96.0 mg(収率 : 41%)を油状物として得た。

40

【 1 0 0 6 】

(58g)

エチル 3-(7-[[ (4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパノエート

【 1 0 0 7 】

50

実施例58(58f)のエチル 3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(37.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(25.0 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物56.4 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【1008】

(58h)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパン酸

10

【1009】

実施例58(58g)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-4-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル}プロパノエート(56.4 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物36.0 mg(収率：66%)を固体として得た。

【1010】

(実施例59)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

20

【1011】

(59a)

エチル 3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【1012】

エチル (2E)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(2.5 g)、及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(4.4 g)を用いて、実施例3(3e)と同様の方法により、標題化合物2.4 g(収率：58%)を固体として得た。

30

【1013】

(59b)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート

【1014】

実施例59(59a)のエチル 3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(41.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(31.5 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物64.0 mg(収率：98%)を固体として得た。

40

【1015】

(59c)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【1016】

実施例59(59b)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イ

50

ル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート(64.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物60.0 mg(収率：98%)を固体として得た。

【1017】

(実施例60)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【1018】

(60a)

N-(4-ブromo-3-メチル-2-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【1019】

4-ブromo-3-メチル-2-ニトロアニリン(1.00 g)、及びトリエチルアミン(0.660 mL)のジクロロメタン(22 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸無水物(0.662 mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-90/10(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 1.02 g(収率：72%)を固体として得た。

【1020】

(60b)

4-ブromo-3-メチル-2-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリン

【1021】

実施例60(60a)のN-(4-ブromo-3-メチル-2-ニトロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(960 mg)のテトラヒドロフラン(29 mL)溶液に、0 にてボラン-テトラヒドロフラン(0.9 M テトラヒドロフラン溶液)(22.6 mL)を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を0 に冷却し、メタノールを加えた後、60 で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5-80/20(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 89.0 mg(収率：10%)を固体として、また実施例60(60c)の4-ブromo-3-メチル-N<sup>1</sup>-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン-1,2-ジアミン306 mg(収率：37%)を固体として得た。

【1022】

(60c)

4-ブromo-3-メチル-N<sup>1</sup>-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

【1023】

実施例60(60b)の4-ブromo-3-メチル-2-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリン(96.0 mg)を用いて、実施例54(54d)と同様の方法により、標題化合物 64 mg(収率：74%)を固体として得た。

【1024】

(60d)

5-ブromo-4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール

【1025】

実施例60(60c)の4-ブromo-3-メチル-N<sup>1</sup>-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゼン-1,2-ジアミン(392 mg)を用いて、実施例54(54e)と同様の方法により、標題化合物 204 mg(収率：50%)を固体として得た。

【1026】

(60e)

エチル (2E)-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート

10

20

30

40

50

## 【1027】

実施例60(60d)の5-プロモ-4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール(204 mg)を用いて、実施例54(54f)と同様の方法により、標題化合物 199 mg(収率：92%)を固体として得た。

## 【1028】

(60f)

エチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

## 【1029】

実施例60(60e)のエチル (2E)-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(195 mg)及び実施例1hの[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(271 mg)を用いて、実施例54(54g)と同様の方法により、標題化合物 296 mg(収率：85%)を油状物として得た。

10

## 【1030】

(60g)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

## 【1031】

実施例60(60f)のエチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(48.0 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(31.7 mg)を用いて、実施例54(54h)と同様の方法により、標題化合物72.9 mg(収率：定量的)を油状物として得た。

20

## 【1032】

(60h)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

## 【1033】

実施例60(60g)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[4-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(72.9 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物63.0 mg(収率：90%)を固体として得た。

30

## 【1034】

(実施例61)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

40

## 【1035】

(61a)

(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

(61b)

(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

## 【1036】

実施例62(62a)の(2R)-1-{{1-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル}アミノ}ブタン-2-オール(380 mg)のジメチルスルホキシド(9 mL)溶液にカリウム tert-ブトキシド(401 mg)を加え、窒素雰囲気下、80 にて15分間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、反応

50

混合物にジクロロメタン及び飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで2度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 100 / 0 - 80 / 20(V/V) ] にて二度繰り返して精製し、先に溶出した化合物として、実施例61(61a)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 98 mg(収率：28%)を高粘性油状物として得た。また、後に溶出した化合物として実施例61(61b)の(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 60 mg(収率：17%)を高粘性油状物として得た。

【1037】

(61c)

エチル 3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1038】

実施例1(1i)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(380 mg)のジクロロメタン(5 mL)溶液に塩化チオニル(0.135 mL)を加えて、室温にて40分撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をトルエンで共沸することにより、標題化合物397 mg(収率：定量的)を高粘性油状物として得た。

【1039】

(61d)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-((2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【1040】

実施例61(61a)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(40 mg)、実施例61(61c)のエチル 3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(102 mg)、アセトニトリル(2 mL)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.178 mL)の混合物を窒素雰囲気下、85 °Cにて5時間撹拌した。反応混合物にジクロロメタン及び水を加えて撹拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 1 / 2(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物65 mg(収率：54%)を固体として得た。

【1041】

(61e)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-((2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1042】

実施例61(61d)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-((2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(65 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物31.7 mg(収率：51%)を固体として得た。

【1043】

(実施例62)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-((2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1044】

(62a)

10

20

30

40

50

(2R)-1-{{1-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル}アミノ}ブタン-2-オール

【1045】

1-(3-フルオロピリジン-2-イル)エタン-1-オン(2.04 g)及び実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(3.39 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液にギ酸(2.77 mL)を水冷しながら加え、クロロ(ペンタメチルシクロペンタジエニル)(4-ジメチルアミノ-8-キノリノラート)イリジウム(III) (81 mg)を加えて、窒素雰囲気下、60 °Cにて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、反応溶媒を減圧下、留去し、得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 - 1 / 2(V/V) ] にて二度精製することにより、ジアステレオマー混合物の標題化合物1.53 g(収率：49%)を油状物として得た。

10

【1046】

(62b)

tert-ブチル(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート

【1047】

実施例62(62a)の(2R)-1-{{1-(3-フルオロピリジン-2-イル)エチル}アミノ}ブタン-2-オール(1.85 g)をジメチルスルホキシド(30 mL)に溶解し、カリウム tert-ブトキシド(1.97 g)を加えて室温にて40分間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水(25 mL)、水(25 mL)、及び酢酸エチル(50 mL)を順次加え、二炭酸ジ-tert-ブチル(3.8 g)を加えて室温にて30分間撹拌した。反応液を酢酸エチル/n-ヘキサンで希釈し、水で3度、飽和食塩水で1度、順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 - 1 / 1(V/V) ] にて二度精製した。後に溶出した化合物として標題化合物tert-ブチル (2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート 1.21 g (収率：48%)を油状物として得た。また、先に溶出した化合物として、異性体のtert-ブチル (2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート 990 mg(収率：39%)を油状物として得た。

20

【1048】

(62c)

(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩

30

【1049】

実施例62(62b)のtert-ブチル (2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレートのメタノール(7 mL)溶液に、4 M 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(7 mL)を加えて、室温下、90分間撹拌した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をジエチルエーテルでスラリー洗浄し、50 °Cにて減圧下乾燥することにより、標題化合物1.07 g(収率：98%)を固体として得た。

【1050】

(62d)

エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

40

【1051】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(1.00 g)のジクロロメタン(12 mL)溶液に塩化チオニル(0.354 mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、トルエンを加えて共沸した。得られた残渣をアセトニトリル(10 mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4 mL)、実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(653 mg)を加え、80 °Cにて2日間撹拌し、室温まで冷却した。反応混合物にジクロロメタン及び水を加え

50

て攪拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 3 / 1 - 1 / 1(V/V) ] を二度繰り返して精製することにより、標題化合物 1.38 g(収率：96%)を固体として得た。

【 1 0 5 2 】

(62e)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【 1 0 5 3 】

実施例62(62d)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(1.38 g)、エタノール(10 mL)、及びテトラヒドロフラン(10 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加え、室温下、4時間攪拌した。反応液に1 M塩酸(10 mL)及びジクロロメタンを加えて攪拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣にn-ヘキサン/酢酸エチルを加え、超音波処理した。固体をろ取りし、50 にて真空乾燥することにより、標題化合物 1.25 g(収率：95%)を固体として得た。

【 1 0 5 4 】

(実施例63)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【 1 0 5 5 】

(63a)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【 1 0 5 6 】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(65 mg)及び実施例61(61a)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(25 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物 52 mg(収率：69%)を固体として得た。

【 1 0 5 7 】

(63b)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【 1 0 5 8 】

実施例63(63a)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(52 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物 29.7 mg(収率：60%)を固体として得た。

【 1 0 5 9 】

(実施例64)

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【 1 0 6 0 】

10

20

30

40

50

(64a)

エチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【1061】

実施例30(30f)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(170 mg)のジクロロメタン(2 mL)溶液に塩化チオニル(0.0555 mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、ジクロロメタンを加えて共沸した。得られた残渣をアセトニトリル(4 mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.525 mL)、実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(122 mg)を加え、90 °Cにて7時間攪拌し、室温にて冷却した。反応混合物にジクロロメタン及び飽和重曹水を加えて攪拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 4 / 1 - 1 / 1 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物219 mg(収率 : 93%)を固体として得た。

【1062】

(64b)

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1063】

実施例64(64a)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(211 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物188 mg(収率 : 93%)を固体として得た。

【1064】

(実施例65)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1065】

(65a)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【1066】

実施例4(4b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(154 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(104 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物218 mg(収率 : 80%)を油状物として得た。

【1067】

(65b)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1068】

実施例65(65a)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イ

10

20

30

40

50

ル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(218 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物185 mg(収率：89%)を固体として得た。

【1069】

(実施例66)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1070】

(66a)

エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

10

【1071】

実施例4(4a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(144 mg)のジクロロメタン(2.0 mL)溶液に塩化チオニル(0.0531 mL)を加え、室温にて30分間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、トルエンを加えて共沸した。アセトニトリル(3.9 mL)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.510 mL)、実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(97.0 mg)を加え、85 °Cにて11時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物に水及び飽和食塩水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 50 / 50(V/V) ] とシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 70 / 30 - 20 / 80(V/V) ] にて順次精製し、標題化合物192 mg(収率：79%)を油状物として得た。

20

【1072】

(66b)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

30

【1073】

実施例66(66a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(192 mg)、エタノール(2.0 mL)、及びテトラヒドロフラン(2.0 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.0 mL)を加え、50 °Cにて1.5時間、つづいて室温で2.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、2 M塩酸(1 mL)を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 85 / 15(V/V) ] にて精製した。さらに酢酸エチル / n-ヘキサン混合溶媒にてスラリー精製を行うことで標題化合物116 mg(収率：74%)を固体として得た。

40

【1074】

(実施例67)

(3R)-3-(7-{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1075】

(67a)

4-ブromo-N,3,6-トリメチル-2-ニトロアニリン

【1076】

50

2,5-ジメチルアニリン(25.1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(207 mL)に溶解後、0にて、N-プロモスクシンイミド(38.6 g)を17分かけて分割添加し、0にて15分撈拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(690 mL)に溶解し、トリエチルアミン(43.3 mL)を加えた後、0下、トリフルオロ酢酸無水物(35.0 mL)を11分かけて滴下し、室温下、25分撈拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を1 M塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を濃硫酸(150 mL)に溶解後、氷塩浴にて冷却下、69%濃硝酸(13.6 mL)を5分かけて滴下し、室温にて45分撈拌した。反応混合物を氷水に加え、析出物をろ取後、水で洗浄した。得られた固体をクロロホルムに溶解し、飽和重曹水を加えた後、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にtert-ブチルメチルエーテル及びn-ヘキサンを加え、超音波処理後、固体をろ取した。60%水素化ナトリウム(7.40 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(310 mL)に懸濁し、0にて、先の反応で得られた固体を10分かけて分割添加後、室温にて18分撈拌した。0下、反応混合物にヨウ化メチル(11.5 mL)を4分かけて滴下し、室温にて50分、50にて5分、室温にて80分撈拌した。0にて、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(510 mL)に溶解し、5 M水酸化ナトリウム水溶液(154 mL)を加え、20分加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、減圧濃縮後、水を加え、クロロホルム及びメタノールの混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物24.1 g(収率：45%)を固体として得た。

10

【1077】

(67b)

4-プロモ-N<sup>1</sup>,3,6-トリメチルベンゼン-1,2-ジアミン

【1078】

実施例67(67a)の4-プロモ-N,3,6-トリメチル-2-ニトロアニリン(24.1 g)を酢酸(280 mL)に溶解し、亜鉛末(30.4 g)を9分かけて分割添加し、室温にて14分撈拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライトにてろ過し不溶物を除去した。ろ液に飽和食塩水及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル / クロロホルム = 90 / 10 / 5 - 50 / 50 / 5 (V/V/V) ] にて精製することにより、標題化合物16.5 g(収率：77%)を油状物として得た。

30

【1079】

(67c)

5-プロモ-1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール

【1080】

実施例67(67b)の4-プロモ-N<sup>1</sup>,3,6-トリメチルベンゼン-1,2-ジアミン(16.5 g)をジクロロメタン(144 mL)に溶解後、氷塩浴にて冷却し、亜硝酸 tert-ブチル(10.4 mL)を5分かけて滴下後、42%テトラフルオロホウ酸(23.0 mL)を7分かけて滴下し、室温にて28分撈拌した。反応混合物を飽和重曹水に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物13.5 g(収率：78%)を固体として得た。

40

【1081】

(67d)

エチル (2E)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート

50

## 【 1 0 8 2 】

実施例67(67c)の5-プロモ-1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール(13.5 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(187 mL)に溶解後、アクリル酸エチル(61.2 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(48.9 mL)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(5.15 g)及びトリ(o-トリル)ホスフィン(6.85 g)を加え、窒素雰囲気下、100 ℃にて11時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチル、メタノール及びテトラヒドロフランの混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル / クロロホルム = 90 / 10 / 10 - 40 / 60 / 20 (V/V/V) ] にて精製することにより、標題化合物6.10 g(収率 : 84%)を固体として得た。

10

## 【 1 0 8 3 】

(67e)

エチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【 1 0 8 4 】

実施例67(67d)のエチル (2E)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(6.10 g)及び実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(11.6 g)を用いて、実施例1(1i)と同様の方法により、標題化合物6.89 g(収率 : 69%)を固体として得た。

## 【 1 0 8 5 】

(67f)

エチル 3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【 1 0 8 6 】

実施例67(67e)のエチル 3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(151 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(93.9 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物182 mg(収率 : 85%)を油状物として得た。

30

## 【 1 0 8 7 】

(67g)

エチル (3R)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

(67h)

エチル (3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【 1 0 8 8 】

実施例67(67f)のエチル 3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(182 mg)をキラルHPLC [ カラム : CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 50 / 50(V/V)、温度 : 40 ℃ ] に付すことにより、79.9 mgのエチル (3R)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率 : 44%)。

40

同様にして、79.7 mgのエチル (3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-

50

(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：44%)。

分析HPLC条件 [ カラム：CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール=50 / 50(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 °C、波長：254 nm ] ; 保持時間：8.813 min (第1ピーク)、11.010 min (第2ピーク)

【1089】

(67i)

(3R)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

10

【1090】

実施例67(67g)のエチル (3R)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(79.9 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物54.3 mg(収率：71%)を固体として得た。

【1091】

(実施例68)

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

20

【1092】

実施例67(67h)のエチル (3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(79.7 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物59.8 mg(収率：79%)を固体として得た。

【1093】

(実施例69)

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【1094】

(69a)

エチル (3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1095】

実施例44(44c)のエチル (3S)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(128 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(83.6 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物156 mg(収率：71%)を油状物として得た。

40

【1096】

(69b)

(3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1097】

実施例69(69a)のエチル (3S)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4,7-トリメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(156 mg)を用いて、

50

実施例41と同様の方法により、標題化合物121 mg(収率：82%)を固体として得た。

【1098】

(実施例70)

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1099】

(70a)

エチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

10

【1100】

実施例30(30g)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(160 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(115 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物211 mg(収率：95%)を固体として得た。

【1101】

(70b)

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

20

【1102】

実施例70(70a)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(210 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物185 mg(収率：92%)を固体として得た。

【1103】

(実施例71)

(3R<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

30

【1104】

(71a)

エチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【1105】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(33.4 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(20.0 mg)、及び(2R,3R)-ビスジフェニルホスフィノブタン(20.0 mg)の混合物に、窒素雰囲気下にて1,4-ジオキサン(5.00 mL)、及び1 M水酸化カリウム水溶液(1.78 mL)を加え、室温下、15分攪拌することにより触媒溶液を調製した。次いで、実施例30(30d)のエチル (2E)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(500 mg)、実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(735 mg)、1,4-ジオキサン(10.0 mL)及び水(3.6 mL)の混合物を別の容器に用意し、窒素雰囲気下、50 で3分攪拌したところに、先に調製した触媒溶液を加えた。反応液を窒素雰囲気下、50 で4.5時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(0.9 mL)と飽和食塩水と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[展開溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-20/80(V/V)]にて精製することにより、

40

50

標題化合物を含む混合物943 mg(収率：90%)をアモルファスとして得た。

【1106】

(71b)

エチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【1107】

実施例71(71a)のエチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(475 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(294 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物446 mg(収率：67%)を油状物として得た。

10

【1108】

(71c)

エチル (3R<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

(71d)

エチル (3S<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

20

【1109】

実施例71(71b)のエチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(446 mg)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=90/10(V/V)、温度：40 ]に付すことにより、198 mgのエチル (3R<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：44%)。

30

同様にして、196 mgのエチル (3S<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：44%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=85/15(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40、波長：254 nm] ; 保持時間：10.090 min (第1ピーク)、11.303 min (第2ピーク)

【1110】

(71e)

(3R<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

40

【1111】

実施例71(71c)のエチル (3R<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(198 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物160 mg(収率：85%)を固体として得た。

【1112】

(実施例72)

50

(3S<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【 1 1 1 3 】

実施例71(71d)のエチル (3S<sup>\*</sup>)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(196 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物134 mg(収率：72%)を固体として得た。

【 1 1 1 4 】

(実施例73)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【 1 1 1 5 】

(73a)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【 1 1 1 6 】

実施例61(61b)の(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(26 mg)及び実施例61(61c)のエチル 3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(68 mg)を用いて、実施例61(61d)と同様の方法により、標題化合物64 mg(収率：81%)を固体として得た。

【 1 1 1 7 】

(73b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【 1 1 1 8 】

実施例73(73a)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5R)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(64 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物36.1 mg(収率：59%)を固体として得た。

【 1 1 1 9 】

(実施例74)

(3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【 1 1 2 0 】

(74a)

エチル (3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

(74b)

エチル (3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【 1 1 2 1 】

エチル (2E)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号) (11.0 g)、及びクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジ

10

20

30

40

50

ウム(I) (3.1 g)に1,4-ジオキササン(200 mL)を加えて窒素置換し、60 で溶解させた。ここに実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(16.0 g)、次いで1 M水酸化カリウム水溶液(41.4 mL)を加えて60 で5時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：石油エーテル/酢酸エチル = 10 / 1 - 1 / 1(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物のラセミ体を得た。これをキラルSFC [ カラム：CHIRALPAK AD (30 mm I.D. x 250 mm)、移動相：二酸化炭素/メタノール(0.1%アンモニア水)=60 / 40(V/V) ] に付すことにより、2.8 gのエチル (3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：16%)。

10

同様にして2.96 gのエチル (3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：16%)。

分析SFC条件 [ カラム：CHIRALPAK AD-3 (4.6 mm I.D. x 50 mm)、移動相：二酸化炭素/メタノール(0.05%ジエチルアミン)=95 / 5 - 60 / 40(V/V)、流速：3 mL/min、温度：35 、波長：220 nm ] ; 保持時間：1.823 min (第1ピーク)、2.271 min (第2ピーク)

【 1 1 2 2 】

(74c)

エチル (3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

20

【 1 1 2 3 】

実施例74(74a)のエチル (3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(150 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(97 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物166 mg(収率：79%)を固体として得た。

【 1 1 2 4 】

(74d)

(3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

30

【 1 1 2 5 】

実施例74(74c)のエチル (3S)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(166 mg)、エタノール(3 mL)、及びテトラヒドロフラン(3 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(3 mL)を加え、40 にて1時間撹拌した。反応液に1 M塩酸(3 mL)及びジクロロメタンを加えて撹拌した後、フェーズセパレーター(Biotage社)を通して有機層を分取した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルを加え、超音波処理した。固体をろ取り、50 にて真空乾燥することにより、標題化合物128 mg(収率：81%)を固体として得た。

40

【 1 1 2 6 】

(実施例75)

(3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【 1 1 2 7 】

(75a)

エチル (3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-

50

エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【1128】

実施例74(74b)のエチル (3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(200 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(123 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物194 mg(収率：69%)を固体として得た。

【1129】

(75b)

(3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【1130】

実施例75(75a)のエチル (3R)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(194 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物193 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【1131】

(実施例76)

(3S)-3-(7-[(2R,5R\*)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1132】

(76a)

1-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-1-オール

【1133】

3-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド(7.4 g)のテトラヒドロフラン(100 mL)溶液に、-70 °Cにて3 M エチルマグネシウムプロミド(40 mL)を滴下した。反応混合物を15 °Cにて12時間攪拌後、水を加え、酢酸エチルで3度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：石油エーテル/酢酸エチル = 30 / 1 - 20 / 1(V/V) ]にて精製することにより、標題化合物3.5 g(収率：38%)を油状物として得た。

【1134】

(76b)

1-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-1-オン

【1135】

実施例76(76a)の1-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-1-オール(4 g)をジクロロメタン(80 mL)に溶解し、40 °Cにて二酸化マンガン(11.2 g)を加えて酸素ガスを三度通した後、40 °Cにて12時間攪拌した。反応混合物をろ過し、得られたろ液を減圧濃縮することにより、未精製の標題化合物3.8 gを油状物として得た。

【1136】

(76c)

(2R)-1-[[1-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロピル]アミノ]ブタン-2-オール

【1137】

実施例76(76b)の1-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロパン-1-オン(3.8 g)のジクロロエタン(50 mL)溶液に、15 °Cで(2R)-1-アミノブタン-2-オール(3.8 g)及びオルトチタン酸テトライソプロピル(7.60 mL)を加え、2時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.6 g)を加え、70 °Cで12時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反

10

20

30

40

50

応混合物に水酸化ナトリウム(1 g)の水(50 mL)溶液を加え、さらに水(500 mL)で希釈し、ジクロロメタンで3度抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 50 / 1 - 30 / 1 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物 1 g (収率：18%) を油状物として得た。

【 1 1 3 8 】

(76d)

(2R,5R<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩 (76e)

(2R,5S<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩 10

【 1 1 3 9 】

実施例76(76c)の(2R)-1-{{[1-(3-フルオロピリジン-2-イル)プロピル]アミノ}ブタン-2-オール(0.8 g)のジメチルスルホキシド(8 mL)溶液に、カリウム tert-ブトキシド(800 mg)を加え、90 °Cで12時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチルで2度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2度洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：ジクロロメタン/メタノール = 50 / 1 - 30 / 1 (V/V) ] にて精製した。先に溶出した化合物を分取HPLC [ カラム：Phenomenex Luna C18 (30 mm I.D. x 75 mm)、移動相：0.05%塩酸/アセトニトリル=94 / 6 - 74 / 26 (V/V) ] に付すことにより、実施例76(76d)の(2R,5R<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩 131 mg (収率：13%) を固体として得た。 20

後に溶出した化合物についても同様にして、実施例76(76e)の(2R,5S<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩 120 mg (収率：12%) を固体として得た。

【 1 1 4 0 】

(76f)

エチル (3S)-3-(7-{{[(2R,5R<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【 1 1 4 1 】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例76(76d)の(2R,5R<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(68 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物102 mg (収率：70%) を固体として得た。 30

【 1 1 4 2 】

(76g)

(3S)-3-(7-{{[(2R,5R<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸 40

【 1 1 4 3 】

実施例76(76f)のエチル (3S)-3-(7-{{[(2R,5R<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(102 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物72.9 mg (収率：75%) を固体として得た。

【 1 1 4 4 】

(実施例77)

(3S)-3-(7-{{[(2R,5S<sup>\*</sup>)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸 50

## 【 1 1 4 5 】

(77a)

エチル (3S)-3-(7-[[{(2R,5S\*)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

## 【 1 1 4 6 】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例76(76e)の(2R,5S\*)-2,5-ジエチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン二塩酸塩(68 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物104 mg(収率：71%)を固体として得た。

10

## 【 1 1 4 7 】

(77b)

(3S)-3-(7-[[{(2R,5S\*)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【 1 1 4 8 】

実施例77(77a)のエチル (3S)-3-(7-[[{(2R,5S\*)-2,5-ジエチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(104 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物82.4 mg(収率：83%)を固体として得た。

20

## 【 1 1 4 9 】

(実施例78)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-[[{(2R,5S\*)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

## 【 1 1 5 0 】

(78a)

(2R)-1-[[1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル]アミノ]ブタン-2-オール

## 【 1 1 5 1 】

実施例1(1a)の(2R)-1-アミノブタン-2-オール(1.67 g)のジクロロメタン(30 mL)溶液に、1-(6-クロロ-3-フルオロ-2-ピリジル)エタノン(1.00 g)、酢酸(1.65 mL)、及び硫酸ナトリウム(818 mg)を加え、室温にて2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.88 g)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 80 / 20 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物572 mg(収率：40%)を固体として得た。

30

## 【 1 1 5 2 】

(78b)

(2R)-1-[[1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル](4-メトキシベンジル)アミノ]ブタン-2-オール

## 【 1 1 5 3 】

実施例78(78a)の(2R)-1-[[1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル]アミノ]ブタン-2-オール(572 mg)のジクロロメタン(25 mL)溶液にp-アニスアルデヒド(0.423 mL)、酢酸(0.199 mL)を加え、室温にて30分攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(737 mg)を加え、室温にて3日間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 40 / 60(V/V) ] にて精製することにより、標題

40

50

化合物436mg(収率：51%)を油状物として得た。

【1154】

(78c)

(2R,5S<sup>\*</sup>)-7-クロロ-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

(78d)

(2R,5R<sup>\*</sup>)-7-クロロ-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

【1155】

カリウムtert-ブトキシド(108 mg)のテトラヒドロフラン(4 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に0 にて、実施例78(78b)の(2R)-1-[[1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル](4-メトキシベンジル)アミノ]ブタン-2-オール(322 mg)のテトラヒドロフラン(2 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)溶液を加え、0 にて1時間撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 90 / 10 - 85 / 15(V/V) ] にて精製した。先に溶出した化合物として、実施例78(78c)の(2R,5S<sup>\*</sup>)-7-クロロ-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 159 mg(収率：52%)を油状物として得た。また、後に溶出した化合物として、実施例78(78d)の(2R,5R<sup>\*</sup>)-7-クロロ-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 60 mg(収率：20%)を油状物として得た。

【1156】

(78e)

(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール

【1157】

実施例78(78c)の(2R,5S<sup>\*</sup>)-7-クロロ-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(156 mg)の1,4-ジオキサン(5 mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (21 mg)、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ビピラゾール(23 mg)、及び水酸化セシウム一水和物(227 mg)を加え、100 にて6時間撹拌し、室温まで冷却した。反応混合物に飽和食塩水とクロロホルムを加え、超音波処理し、セライトろ過して不溶物を除去した。ろ液をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 20 / 80 - 0 / 100(V/V)、ジクロロメタン / メタノール = 100 / 0 - 95 / 5(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物125 mg(収率：85%)をアモルファスとして得た。

【1158】

(78f)

エチル (3R)-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1159】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(100 mg)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、塩化チオニル(0.035 mL)を加えて、室温にて2時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去することにより、未精製の標題化合物111 mg(収率：定量的)をアモルファスとして得た。

【1160】

(78g)

10

20

30

40

50

(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩

【 1 1 6 1 】

実施例78(78e)の(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール(30.0 mg)にアニソール(0.100 mL)を加え、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加えて溶解させた。マイクロウェーブ照射下、120にて30分撪拌した。室温に戻し、トルエンを加えて2回共沸させて溶媒を留去した。酢酸エチル(0.8 mL)を加えて溶解させ、4 M塩酸-酢酸エチル溶液(0.3 mL)を加えて、室温にて5分撪拌した。析出した無色固体をろ取り、ジイソプロピルエーテルで洗淨することにより、標題化合物24 mg(収率：定量的)を固体として得た。

10

【 1 1 6 2 】

(78h)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【 1 1 6 3 】

実施例78(78g)の(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(24.0 mg)及び実施例78(78f)のエチル (3R)-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(61 mg)のアセトニトリル(3 mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.134 mL)を加え、85にて6時間撪拌し、室温まで冷却した。反応混合物に水を加え、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 60 / 40 - 0 / 100(V/V)、ジクロロメタン / メタノール = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物40 mg(収率：68%)を油状物として得た。

20

【 1 1 6 4 】

(78i)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

30

【 1 1 6 5 】

実施例78(78h)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(40.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物16 mg(収率：42%)を固体として得た。

【 1 1 6 6 】

(実施例79)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{[(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

40

【 1 1 6 7 】

(79a)

(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール

【 1 1 6 8 】

実施例78(78d)の(2R,5R<sup>\*</sup>)-7-クロロ-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(92.0 mg)を用いて、実施例78(78e)と同様の方法により、標題化合物19 mg(収率：22%)を油状物として得た。

50

【 1 1 6 9 】

(79b)

(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩

【 1 1 7 0 】

実施例79(79a)の(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール(19.0 mg)のトリフルオロ酢酸(1 mL)溶液にアニソール(0.063 mL)を加え、マイクロウェーブ照射下、120 °Cにて30分撹拌した。室温まで冷却し、トルエンを加えて2回共沸させた。得られた残渣を酢酸エチル(0.8 mL)に溶解し、4 M塩化水素 - 酢酸エチル溶液(0.3 mL)を加えて、室温にて5分撹拌した。減圧下、溶媒を留去することにより、標題化合物15mg(収率：定量的)を固体として得た。

10

【 1 1 7 1 】

(79c)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【 1 1 7 2 】

実施例79(79b)の(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(15.0 mg)及び実施例78(78f)のエチル (3R)-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(50 mg)のアセトニトリル(3 mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.084 mL)を加え、85 °Cにて6時間撹拌し、室温まで冷却した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 60 / 40 - 0 / 100(V/V)、ジクロロメタン / メタノール = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物40 mg(収率：68%)を油状物として得た。

20

【 1 1 7 3 】

(79d)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

30

【 1 1 7 4 】

実施例79(79c)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5R<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(24.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物14 mg(収率：61%)を固体として得た。

【 1 1 7 5 】

(実施例80)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

40

【 1 1 7 6 】

(80a)

(2R)-1-{(E)-[1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチリデン]アミノ}プロパン-2-オール

【 1 1 7 7 】

1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エタノン(国際公開第2014/166906号) (12.

50

5 g)及び(2R)-1-アミノプロパン-2-オール(6.8 mL)をクロロホルム(100 mL)に溶解し、硫酸マグネシウム(86.0 g)を加えた。反応混合物を60 °Cで12時間加熱攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物にジクロロメタン(100 mL)を加えて希釈後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮することにより、未精製の標題化合物16.61 gを油状物として得た。

【1178】

(80b)

(2R)-1-{{1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル}アミノ}プロパン-2-オール

【1179】

実施例80(80a)の(2R)-1-{{(E)-[1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチリデン]アミノ}プロパン-2-オール(16.87 g)のメタノール(100 mL)溶液に、20 °Cにて水素化ホウ素ナトリウム(3.58 g)をゆっくりと加え、20 °Cにて2時間攪拌した。反応混合物を10 °Cにて減圧濃縮し、一部溶媒が残った残渣に酢酸エチル及び水を加え、酢酸エチルで3度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、分取HPLC [カラム：Phenomenex Luna C18 (100 mm I.D. x 250 mm)、移動相：0.225%ギ酸水溶液 / アセトニトリル=99 / 1 - 79 / 21(V/V)]にて精製することにより、標題化合物5 g(収率：29%)を油状物として得た。

【1180】

(80c)

(2R)-7-クロロ-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

【1181】

実施例80(80b)の(2R)-1-{{1-(6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル}アミノ}プロパン-2-オール(5 g)のジメチルスルホキシド(180 mL)溶液に、カリウム tert-ブトキシド(1.0 Mテトラヒドロフラン溶液)(29 mL)を加え、窒素雰囲気下、20 °Cで12時間攪拌した。反応混合物を水(200 mL)で希釈し、酢酸エチルで3度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で2度洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧下、溶媒を留去することにより、未精製の標題化合物4.57 gを油状物として得た。

【1182】

(80d)

tert-ブチル (2R,5S)-7-クロロ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート

【1183】

実施例80(80c)の(2R)-7-クロロ-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(4.07 g)のジクロロメタン(80 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(6.25 g)及びトリエチルアミン(6.91 g)を加え、20 °Cにて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：石油エーテル / 酢酸エチル = 100 / 0 - 5 / 1(V/V)]より精製した。後に溶出した化合物として、標題化合物tert-ブチル (2R,5S)-7-クロロ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート 3.2 g(収率：53%)を油状物として得た。また、先に溶出した化合物として、異性体のtert-ブチル (2R,5R)-7-クロロ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート 2 g(収率：33%)を油状物として得た。

【1184】

(80e)

tert-ブチル (2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート

【1185】

実施例80(80d)のtert-ブチル (2R,5S)-7-クロロ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート(3.6 g)の1,4-ジオキサソラン(50 mL)溶液に、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ビピラゾール(612 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(468 mg)及び水酸化セシウム-

10

20

30

40

50

水和物(5.2 g)を加え、窒素雰囲気下、100 ℃にて12時間撹拌した。反応混合物に水を加え、4 M塩酸を加えて中和した後、反応混合物を酢酸エチルで3度抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、分取HPLC [カラム：Phenomenex Luna C18 (70 mm I.D. x 250 mm)、移動相：0.225%ギ酸水溶液 / アセトニトリル=72 / 28 - 42 / 58(V/V)]にて精製することにより、標題化合物1.4 g(収率：41%)を固体として得た。

【1186】

(80f)

(2R,5S)-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール塩酸塩

10

【1187】

実施例80(80e)のtert-ブチル (2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート(1.4 g)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、4 M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(10 mL)を加えて20 ℃にて12時間撹拌した後、減圧下、溶媒を留去し、乾燥することにより、標題化合物1.09 g(収率：99%)を固体として得た。

【1188】

(80g)

エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

20

【1189】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(120 mg)及び実施例80(80f)の(2R,5S)-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール塩酸塩(80 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物151 mg(収率：88%)を固体として得た。

【1190】

(80h)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

30

【1191】

実施例80(80g)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(151 mg)を用いて、実施例62(62e)と同様の方法により、標題化合物118 mg(収率：82%)を固体として得た。

【1192】

(実施例81)

(3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(7-{(2R,5S\*)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

40

【1193】

(81a)

エチル (3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート

【1194】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボレート(300 mg)と(2S,3S)-(-)-ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン(346 mg)を1,4-ジオキサン(5 mL)と水(1 mL)の混合溶媒に溶解し、5分間撹拌した。これを別途調製した実施例1(1h)の[5-(4,4,5,5-テトラメチ

50

ル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-ベンゾチオフェン-7-イル]メタノール(7.1 g)とエチル(2E)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート(国際公開第2015/092713号)(4.0 g)の1,4-ジオキサン(60 mL)と水(10 mL)の混合溶液に室温で加え、1 M水酸化カリウム水溶液(16 mL)を加えた後に50 °Cまで昇温し、2時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、塩化アンモニウム水溶液、及び酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 (V/V) ] により精製し、標題化合物の両エナンチオマー混合物6.1 g(収率 : 91%)を固体として得た。これをキラルHPLC [ カラム : CHIRALCEL OZ-H (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / エタノール = 70 / 30 (V/V) ] に付すことにより、4.0 gのエチル (3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率 : 66%)。

分析HPLC条件 [ カラム : CHIRALCEL OZ-H (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / エタノール = 70 / 30 (V/V)、流速 : 1.0 mL/min、温度 : 40 °C、波長 : 254 nm ] ; 保持時間 : 10.10 min (第1ピーク)

【 1 1 9 5 】

(81b)

エチル (3R)-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート

【 1 1 9 6 】

実施例81(81a)のエチル (3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(80.0 mg)のジクロロメタン(2 mL)溶液に塩化チオニル(0.028 mL)を加え、室温にて2時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去することにより、標題化合物111 mg(収率 : 定量的)を油状物として得た。

【 1 1 9 7 】

(81c)

エチル (3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(7-(((2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【 1 1 9 8 】

実施例78(78g)の(2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(44.0 mg)及び実施例81(81b)のエチル (3R)-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート(85 mg)のアセトニトリル(3 mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.246 mL)を加え、85 °Cにて6時間撹拌し、室温まで冷却した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 60 / 40 - 0 / 100 (V/V)、ジクロロメタン / メタノール = 100 / 0 - 90 / 10 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物89 mg(収率 : 82%)を油状物として得た。

【 1 1 9 9 】

(81d)

(3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(7-(((2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノ酸

【 1 2 0 0 】

実施例81(81c)のエチル (3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(7-(((2R,5S<sup>\*</sup>)-2-エチル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-

10

20

30

40

50

f)[1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(89.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物46 mg(収率：54%)を固体として得た。

【1201】

(実施例82)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1202】

(82a)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート

【1203】

実施例80(80f)の(2R,5S)-2,5-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(50.0 mg)及び実施例78(78f)のエチル (3R)-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(101 mg)のアセトニトリル(3 mL)懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.297 mL)を加え、85 °Cにて12時間攪拌し、室温まで冷却した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下、溶媒を留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 60/40 - 0/100(V/V)、ジクロロメタン/メタノール = 100/0 - 90/10(V/V)]にて精製することにより、標題化合物96 mg(収率：76%)を油状物として得た。

【1204】

(82b)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1205】

実施例82(82a)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-7-ヒドロキシ-2,5-ジメチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(96.0 mg)を用いて、実施例54(54i)と同様の方法により、標題化合物86 mg(収率：94%)を固体として得た。

【1206】

(実施例83)

(3R)-3-(7-{{(2R,5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1207】

(83a)

2-[(2R)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【1208】

2-(2-シクロプロピル-2-オキシエチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(Angew. Chem. Int. Ed. (2020), 59(34), 14265-14269)(10.0 g)をテトラヒドロフラン(87 mL)に懸濁させ、窒素雰囲気下、室温にて(-)-B-クロロジソピノカンフェイルボラン(1.7 M n-ヘキサン溶液)(77 mL)を14分かけて滴下し、室温にて37時間攪拌した。反応混合物に2 M塩酸を加え、室温にて20分攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル

10

20

30

40

50

= 90 / 10 - 50 / 50 (V/V) ] にて精製した。得られた残渣を酢酸エチル(3.6V/W)及びn-ヘキサン(2.0V/W)の混合溶媒にて再結晶することにより、標題化合物4.79 g(収率：48%)を固体として得た。

【 1 2 0 9 】

(83b)

2-[(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シクロプロピルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

【 1 2 1 0 】

実施例83(83a)の2-[(2R)-2-シクロプロピル-2-ヒドロキシエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(4.79 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(69 mL)に溶解し、イミダゾール(2.82 g)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(4.69 g)を加え、室温にて30分撹拌した。反応混合物にイミダゾール(2.82 g)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(4.69 g)を追加し、室温にて30分撹拌後、さらにイミダゾール(705 mg)及びtert-ブチルジメチルクロロシラン(1.56 g)を加え、室温にて30分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 90 / 10 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物9.38 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【 1 2 1 1 】

(83c)

(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シクロプロピルエタンアミン

【 1 2 1 2 】

実施例83(83b)の2-[(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シクロプロピルエチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(9.38 g)をエタノール(130 mL)に溶解し、ヒドラジーン水和物(6.0 mL)を加え、80 にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、不溶物をろ別後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をDIOLシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100 (V/V)、クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 95 / 5 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物3.90 g(収率：85%)を油状物として得た。

【 1 2 1 3 】

(83d)

(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シクロプロピル-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン

【 1 2 1 4 】

実施例83(83c)の(2R)-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-2-シクロプロピルエタンアミン(3.55 g)及び4-メトキシベンズアルデヒド(1.85 mL)をジクロロメタン(64 mL)に溶解し、無水硫酸マグネシウム(3.86 g)及び酢酸(0.18 mL)を加え、室温にて1時間撹拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(6.80 g)を加え、室温にて15時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 95 / 5 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物4.55 g(収率：89%)を油状物として得た。

【 1 2 1 5 】

(83e)

1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル メタンシルホナート

【 1 2 1 6 】

1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エタノール(国際公開第2012/139425号)(3.08 g)をジクロロメタン(55 mL)に溶解し、トリエチルアミン(3.90 mL)を加えた後、0 にて、メタンシルホニルクロリド(1.63 mL)を加え、0 にて30分撹拌した。反応混合物

10

20

30

40

50

に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去することにより、標題化合物4.54 g(収率：定量的)を油状物として得た。

【1217】

(83f)

(2R)-N-[1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル]-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-シクロプロピル-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン

【1218】

実施例83(83d)の(2R)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-シクロプロピル-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン(4.87 g)及び実施例83(83e)の1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチルメタンスルホナート(4.75 g)をアセトニトリル(48 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.05 mL)を加え、38時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 92 / 8(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物5.89 g(収率：76%)を油状物として得た。

【1219】

(83g)

(1R)-2-[[1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル](4-メトキシベンジル)アミノ]-1-シクロプロピルエタノール

【1220】

実施例83(83f)の(2R)-N-[1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル]-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]-2-シクロプロピル-N-(4-メトキシベンジル)エタンアミン(5.89 g)をテトラヒドロフラン(22 mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 Mテトラヒドロフラン溶液)(22 mL)を加え、40℃にて14時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物4.18 g(収率：83%)を油状物として得た。

【1221】

(83h)

(2R, 5S<sup>\*</sup>)-7-プロモ-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

(83i)

(2R, 5R<sup>\*</sup>)-7-プロモ-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン

【1222】

60%水素化ナトリウム(1.10 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(65 mL)に懸濁し、アルゴン雰囲気下、60℃にて実施例83(83g)の(1R)-2-[[1-(6-プロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル](4-メトキシベンジル)アミノ]-1-シクロプロピルエタノール(4.18 g)のテトラヒドロフラン(65 mL)溶液を40分かけて滴下し、60℃にて2時間撹拌した。反応混合物に60%水素化ナトリウム(733 mg)を加え、60℃にて1時間撹拌後、60%水素化ナトリウム(183 mg)を加え、60℃にてさらに1時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 85 / 15(V/V) ] にて精製し、先に溶出した化合物である実施例83(83i)の(2R, 5R<sup>\*</sup>)-7-プロモ-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 1.36 g(収率：37%)を油状物として得た。また、後に溶出した化合物である実施例83(83h)の(2R, 5S<sup>\*</sup>)-7-プロモ-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒド

10

20

30

40

50

ロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 792 mg(収率：21%)を油状物として得た。

【1223】

(83j)

(2R, 5S<sup>\*</sup>)-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール

【1224】

実施例83(83h)の(2R, 5S<sup>\*</sup>)-7-プロモ-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(790 mg)を1,4-ジオキサソ(14 mL)に溶解し、水酸化セシウム-水和物(987 mg)、5-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1',3',5'-トリフェニル-1'H-1,4'-ピピラゾール(99 mg)及びビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(56 mg)を加え、窒素雰囲気下、100 °Cにて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100(V/V)、クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 95 / 5(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物493 mg(収率：74%)を固体として得た。

【1225】

(83k)

(2R, 5S<sup>\*</sup>)-2-シクロプロピル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩

【1226】

実施例83(83j)の(2R, 5S<sup>\*</sup>)-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール(490 mg)をトリフルオロ酢酸(14 mL)に溶解し、アニソール(1.6 mL)を加え、18時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、トルエンを加えて共沸した。得られた残渣を酢酸エチル(14 mL)に溶解し、1 M塩化水素-酢酸エチル溶液(4.3 mL)を加え、室温にて30分攪拌した。固体をろ取することにより、標題化合物を含む混合物402 mgを固体として得た。

【1227】

(83l)

エチル (3R)-3-(7-((2R, 5S<sup>\*</sup>)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1228】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(369 mg)をジクロロメタン(3.6 mL)に溶解し、ジメチルスルホキシド(0.32 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.47 mL)を加えた後、0 °Cにて、三酸化硫黄-ピリジン錯体(430 mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、残渣504 mgを得た。得られた残渣(252 mg)をジクロロメタン(1.8 mL)に溶解し、実施例83(83k)の(2R, 5S<sup>\*</sup>)-2-シクロプロピル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(139 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.094 mL)、酢酸2滴及び無水硫酸マグネシウム(108 mg)を加え、室温にて20分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(238 mg)を加え、室温にて64.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100(V/V)、クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 95 / 5(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物223 mg(収率：71%)を油状物として得た。

【1229】

(83m)

10

20

30

40

50

(3R)-3-(7-{{(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【 1 2 3 0 】

実施例 83(83I)のエチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(220 mg)を用いて、実施例 2(2c)と同様の方法にて、標題化合物 108 mg(収率：86%)を固体として得た。

【 1 2 3 1 】

(実施例 84)

(3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【 1 2 3 2 】

(84a)

(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール

【 1 2 3 3 】

実施例 83(83i)の(2R, 5R\*)-7-ブromo-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン(1.30 g)を用いて、実施例 83(83j)と同様の方法にて、標題化合物 922 mg(収率：84%)を固体として得た。

【 1 2 3 4 】

(84b)

(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩

【 1 2 3 5 】

実施例 84(84a)の(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-4-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール(920 mg)を用いて、実施例 83(83k)と同様の方法にて、標題化合物を含む混合物 801 mgを固体として得た。

【 1 2 3 6 】

(84c)

エチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【 1 2 3 7 】

実施例 84(84b)の(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(139 mg)を用いて、実施例 83(83I)と同様の方法にて、標題化合物 202 mg(収率：49%)を油状物として得た。

【 1 2 3 8 】

(84d)

(3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【 1 2 3 9 】

実施例 84(84c)のエチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(200 mg)をテトラヒドロフラン(1.3 mL)及びメタノール(0.65 mL)の混合溶媒に溶解し、1 M水酸化リチウム水溶液(0.65 mL)を加え、40 にて4.5時間攪拌した。反応混合物に1 M水

10

20

30

40

50

酸化リチウム水溶液(0.65 mL)を加え、40 °Cにて1.5時間、60 °Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に1 M塩酸を加え、酢酸エ

チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100(V/V)、クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 95 / 5(V/V) ] にて精製した。得られた残渣に、酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、固体をろ取することにより、標題化合物137 mg(収率 : 73%)を固体として得た。

【 1 2 4 0 】

(実施例85)

(3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【 1 2 4 1 】

(85a)

エチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート

【 1 2 4 2 】

実施例81(81a)のエチル (3R)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(369 mg)をジクロロメタン(3.6 mL)に溶解し、ジメチルスルホキシド(0.32 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.47 mL)及び三酸化硫黄-ピリジン錯体(430 mg)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、残渣447 mgを得た。得られた残渣(211 mg)をジクロロメタン(1.8 mL)に溶解し、実施例84(84b)の(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(131 mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.089 mL)、酢酸2滴及び無水硫酸マグネシウム(102 mg)を加え、室温にて30分攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(225 mg)を加え、35 °Cにて2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100(V/V)、クロロホルム / メタノール = 100 / 0 - 90 / 10(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物145 mg(収率 : 56%)を油状物として得た。

【 1 2 4 3 】

(85b)

(3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【 1 2 4 4 】

実施例85(85a)のエチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5R\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート(143 mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の方法にて、標題化合物122 mg(収率 : 89%)を固体として得た。

【 1 2 4 5 】

(実施例86)

(3R)-3-(7-{{(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメ

10

20

30

40

50

チル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【1246】

(86a)

エチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート

【1247】

実施例83(83k)の(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-オール 塩酸塩(131 mg)を用いて、実施例85(85a)と同様の方法にて、標題化合物172 mg(収率：66%)を油状物として得た。

【1248】

(86b)

(3R)-3-(7-{{(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【1249】

実施例86(86a)のエチル (3R)-3-(7-{{(2R, 5S\*)-2-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパノエート(170 mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の方法にて、標題化合物111 mg(収率：69%)を固体として得た。

【1250】

(実施例87)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'S\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1251】

(87a)

1-{{ビス(4-メトキシベンジル)アミノ}メチル}シクロプロパノール

【1252】

エチル グリシナート 塩酸塩(64.1 g)をアセトニトリル(920 mL)に懸濁し、炭酸カリウム(191 g)、4-メトキシベンジルクロリド(125 mL)及びヨウ化ナトリウム(6.88 g)を加え、50 にて4時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、不溶物をろ別し、酢酸エチルで洗浄後、ろ液を減圧濃縮し、残渣158.8 gを得た。得られた残渣91.7 gをテトラヒドロフラン(370 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、オルトチタン酸テトライソプロピル(19.0 mL)を加えた後、0 にて、エチルマグネシウムプロミド(1 Mテトラヒドロフラン溶液)(800 mL)を50分かけて滴下し、室温にて35分攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライトにてろ過し不溶物を除去した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、水及び酢酸エチルで順次洗浄した。ろ液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 - 80/20(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物70.2 g(収率：81%)を油状物として得た。

【1253】

(87b)

1-{{(4-メトキシベンジル)アミノ}メチル}シクロプロパノール

【1254】

20%水酸化パラジウム-活性炭素(3.5 g)を少量の酢酸エチルに懸濁し、実施例87(87a)の1-{{ビス(4-メトキシベンジル)アミノ}メチル}シクロプロパノール(69.5 g)のメタノール(1.9 L)溶液及び酢酸(210 mL)を加え、室温、常圧下にて40分、50 、常圧下にて10

10

20

30

40

50

5分接触水素添加した。反応混合物を室温に戻し、セライトを加える過し不溶物を除去した後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、トルエンを加えて共沸した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 0 / 100(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物42.0 g(収率：76%)を固体として得た。

【 1 2 5 5 】

(87c)

1-([1-(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル](4-メトキシベンジル)アミノ)メチルシクロプロパノール

【 1 2 5 6 】

1-(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エタノール(国際公開第2012/139425号)(1.35 g)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.71 mL)を加え、0 にて、メタンスルホニルクロリド(0.71 mL)を滴下し、0 にて15分撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をアセトニトリル(31 mL)に溶解し、実施例87(87b)の1-([4-メトキシベンジル)アミノ]メチル)シクロプロパノール(1.59 g)、及び炭酸カリウム(2.13 g)を加え、50 にて17時間撹拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物338 mg(収率：13%)を油状物として得た。

【 1 2 5 7 】

(87d)

7'-ブロモ-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]

【 1 2 5 8 】

60%水素化ナトリウム(900 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(53 mL)に懸濁し、アルゴン雰囲気下、60 にて実施例87(87c)の1-([1-(6-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-イル)エチル](4-メトキシベンジル)アミノ)メチル)シクロプロパノール(3.24 g)のテトラヒドロフラン(43 mL)溶液を15分かけて滴下し、60 にて30分撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物2.64 g(収率：90%)を油状物として得た。

【 1 2 5 9 】

(87e)

4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール

【 1 2 6 0 】

実施例87(87d)の7'-ブロモ-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン](2.54 g)を用いて、実施例83(83j)と同様の方法により、標題化合物1.70 g(収率：80%)を固体として得た。

【 1 2 6 1 】

(87f)

(5'S\*)-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール

(87g)

(5'R\*)-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール

【 1 2 6 2 】

実施例87(87e)の4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シク

10

20

30

40

50

ロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール(1.5 g)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IF (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=70/30(V/V)] に付すことにより、683 mgの(5'S\*)-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オールを第1ピークとして得た(収率：46%)。

同様に、709 mgの(5'R\*)-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オールを第2ピークとして得た(収率：47%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALPAK IF (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/エタノール=70/30(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40、波長：254 nm] ; 保持時間：5.910 min (第1ピーク)、8.600 min (第2ピーク)

10

【1263】

(87h)

(5'S\*)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール

【1264】

実施例87(87f)の(5'S\*)-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール(683 mg)、トリフルオロ酢酸(10 mL)及びアニソール(2 mL)の混合物を90 にて5時間半攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、トルエンを加えて共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-90/10(V/V)] にて精製することにより、標題化合物316 mg(収率：73%)を固体として得た。

20

【1265】

(87i)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'S\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【1266】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(540 mg)及び実施例87(87h)の(5'S\*)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール(226 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物477 mg(収率：73%)を油状物として得た。

30

【1267】

(87j)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'S\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノ酸

【1268】

実施例87(87i)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'S\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(477 mg)のエタノール(10 mL)溶液に、1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.39 mL)を加え、60 にて3時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸(2.39 mL)と水を加え、減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=100/0-90/10(V/V)] にて精製した。溶出した化合物に酢酸エチル、n-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取し、真空乾燥することにより、標題化合物344 mg(収率：76%)を固体として得た。

40

【1269】

(実施例88)

50

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'R\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【1270】

(88a)

(5'R\*)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール

【1271】

実施例87(87g)の(5'R\*)-4'-(4-メトキシベンジル)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール(709 mg)、トリフルルオ酢酸(10 mL)及びアニソール(2 mL)の混合物を90 にて10時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去し、トルエンを加えて共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール = 100/0 - 90/10(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物424 mg(収率：95%)を固体として得た。

【1272】

(88b)

エチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'R\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【1273】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(348 mg)及び実施例88(88a)の(5'R\*)-5'-メチル-4',5'-ジヒドロ-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-7'-オール(146 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物306 mg(収率：72%)を油状物として得た。

【1274】

(88c)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'R\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【1275】

実施例88(88b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(5'R\*)-7'-ヒドロキシ-5'-メチル-3'H-スピロ[シクロプロパン-1,2'-ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン]-4'(5'H)-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(306 mg)を用いて、実施例87(87j)と同様の方法により、標題化合物169 mg(収率：58%)を固体として得た。

【1276】

(実施例89)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【1277】

(89a)

2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート

【1278】

実施例38(38e)の2-(トリメチルシリル)エチル(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]-2,2-ジメチルプロパノエート(48.4 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,

10

20

30

40

50

5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(31.2 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物50.9 mg(収率：78%)を油状物として得た。

【1279】

(89b)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【1280】

実施例89(89a)の2-(トリメチルシリル)エチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノエート(50.0 mg)とN,N-ジメチルホルムアミド(1.50 mL)の混合物に対し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 M テトラヒドロフラン溶液)(0.0770 mL)を加え、40にて8時間攪拌した。反応液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 M テトラヒドロフラン溶液)(0.0210 mL)を追加し、40にて0.5時間攪拌した後、室温で終夜静置した。反応液に1 M クエン酸水溶液と飽和食塩水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100(V/V) ] にて精製することにより標題化合物32.4 mg(収率：76%)を油状物として得た。

【1281】

(実施例90)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-{{(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1H-インドール-6-イル)プロパン酸

【1282】

(90a)

tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1283】

tert-ブチル 6-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(Journal of Medicinal Chemistry (2013), 56(11), 4465-4481)(3.81 g)を1,4-ジオキサン(58 mL)に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン(4.45 g)、酢酸カリウム(2.29 g)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.477 g)を加え、窒素雰囲気下、70で4時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 97 / 3 - 82 / 18(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物1.64 g(収率：38%)を固体として得た。

【1284】

(90b)

tert-ブチル6-[1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソピロピル]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1285】

エチル (2E)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(0.400 g)と実施例90(90a)のtert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.28 g)を1,4-ジオキサン(2.96 mL)と水(0.785 mL)の混合溶媒に溶解し、トリエチルアミン(0.369 mL)、及びクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(80 mg)を加え、80で4時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 50 / 50(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物677 mg(収率：84%)を油状物として得た。

【 1 2 8 6 】

(90c)

tert-ブチル6-[1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-1-カルボキシレート

【 1 2 8 7 】

実施例90(90b)のtert-ブチル 6-[1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(150 mg)及び(4R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2015/092713号)(100 mg)をトルエン(2.4 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)(160 mg)、次いでトリn-ブチルホスフィン(0.29 mL)、及びテトラヒドロフラン(2.4 mL)を加えて室温にて12時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンで希釈後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 9 / 1 - 1 / 1(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物170 mg(収率：53%)を固体として得た。

【 1 2 8 8 】

(90d)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)プロパノエート

【 1 2 8 9 】

実施例90(90c)のtert-ブチル 6-[1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-1-カルボキシレート(170 mg)を1,4-ジオキサン(2 mL)に溶解し、4 M塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(2 mL)を加え、室温で16時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：酢酸エチル / メタノール = 10 / 0 - 9 / 1(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物103 mg(収率：71%)を固体として得た。

【 1 2 9 0 】

(90e)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)プロパン酸

【 1 2 9 1 】

実施例90(90d)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)プロパノエート(103 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物80 mg(収率：82%)を固体として得た。

【 1 2 9 2 】

(実施例91)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【 1 2 9 3 】

10

20

30

40

50

(91a)

(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)メタノール

【1294】

5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸(5.20 g)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、0 にてボラン-テトラヒドロフラン(0.9 Mテトラヒドロフラン溶液)(28 mL)を加え、0 にて3時間攪拌した。反応混合物に0 にてメタノールを加え、室温に戻した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮することにより、標題化合物4.83 g(収率：99%)を固体として得た。

【1295】

10

(91b)

[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)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール

【1296】

実施例91(91a)の(5-プロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)メタノール(4.83 g)を用いて、実施例1(1h)と同様の方法により、標題化合物5.64 g(収率：97%)を油状物として得た。

【1297】

(91c)

エチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート

【1298】

20

実施例91(91b)の[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)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール(5.64 g)及びエチル (2E)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(2.00 g)を用いて、実施例90(90b)と同様の方法により、標題化合物1.51 g(収率：47%)を固体として得た。

【1299】

(91d)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1300】

30

実施例91(91c)のエチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート(90 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(60 mg)をトルエン(1.1 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、1,1'-アゾビス(N,N-ジメチルホルムアミド)(78 mg)、次いでトリn-ブチルホスフィン(0.14 mL)、及びテトラヒドロフラン(1.1 mL)を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1-2/8(V/V)]にて精製することにより、標題化合物150 mg(収率：定量的)を固体として得た。

【1301】

40

(91e)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1302】

実施例91(91d)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフ

50

ラン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(150 mg)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物70 mg(収率：49%)を固体として得た。

【1303】

(実施例92)

3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1304】

(92a)

メチル 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート

【1305】

5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボン酸(5.28 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(45.0 mL)溶液に炭酸カリウム(4.51 g)及びヨウ化メチル(1.6 mL)を加え、100にて1.5時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去することにより、標題化合物5.61 g(収率：定量的)を固体として得た。

【1306】

(92b)

(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-7-イル)メタノール

【1307】

実施例92(92a)のメチル 5-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-カルボキシレート(5.08 g)を四塩化炭素(150 mL)に溶解し、N-プロモスクシンイミド(3.52 g)及び2,2'-アゾジイソプロチロニトリル(325 mg)を加え、90分加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン(80 mL)に溶解し、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(5.9 mL)を滴下後、室温にて14時間撹拌した。反応混合物に水を加え、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を1 M塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(80 mL)に溶解し、0にて、水素化リチウムアルミニウム(750 mg)を加え、0にて30分撹拌した。反応混合物に水(0.8 mL)、1 M水酸化ナトリウム水溶液(0.8 mL)、水(2.4 mL)を順に加え、室温にて25分撹拌した。反応混合物をセライトにてろ過し不溶物を除去した後、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 50 / 50(V/V) ]にて精製することにより、標題化合物4.12 g(収率：92%)を固体として得た。

【1308】

(92c)

[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)-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール

【1309】

実施例92(92b)の(5-ブロモ-1-ベンゾフラン-7-イル)メタノール(4.12 g)を用いて、実施例1(1h)と同様の方法により、標題化合物4.91 g(収率：99%)を油状物として得た。

【1310】

(92d)

エチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート

【1311】

実施例92(92c)の[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)-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール(0.82 g)及びエチル(2E)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ

10

20

30

40

50

トリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(736 mg)を用いて、実施例95(95a)と同様の方法にて、標題化合物550 mg(収率：44%)を固体として得た。

【1312】

(92e)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1313】

実施例92(92d)のエチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート(100 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(76 mg)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解し、トリn-ブチルホスフィン(0.090 mL)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(92 mg)を加え、室温にて18時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 80/20 - 30/70(V/V)]にて精製した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(1.9 mL)及びメタノール(0.62 mL)の混合溶媒に溶解し、1 M水酸化リチウム水溶液(0.62 mL)を加え、室温にて20時間撹拌した。反応混合物に2 M塩酸(6 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶出溶媒：クロロホルム/メタノール = 100/0 - 97/3(V/V)]にて精製した。得られた残渣に酢酸エチル及びn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物81 mg(収率：53%)を固体として得た。

【1314】

(実施例93)

(3S<sup>\*</sup>)-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-ヒドロキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1315】

(93a)

エチル 5-プロモ-2-ホルムアミド-4-メチルベンゾエート

【1316】

ギ酸(15.5 mL)に無水酢酸(13.8 mL)を加え、室温にて15分撹拌後、エチル 2-アミノ-5-プロモ-4-メチルベンゾエート(国際公開第2015/060373号)(30.2 g)のジクロロメタン(235 mL)溶液を加え、室温にて40分撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、標題化合物29.9 g(収率：89%)を固体として得た。

【1317】

(93b)

エチル 5-プロモ-2-ホルムアミド-4-メチル-3-ニトロベンゾエート

【1318】

発煙硝酸(104 mL)に、0 にて、実施例93(93a)のエチル5-プロモ-2-ホルムアミド-4-メチルベンゾエート(29.9 g)を分割添加し、0 にて20分撹拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去することにより、標題化合物35.1 g(収率：定量的)を固体として得た。

【1319】

(93c)

[5-プロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]メタノール

【1320】

10

20

30

40

50

実施例93(93b)のエチル 5-ブロモ-2-ホルムアミド-4-メチル-3-ニトロベンゾエート(35.1 g)をテトラヒドロフラン(260 mL)に溶解し、0 にて、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(29.6 mL)を滴下し、0 にて14時間攪拌した。反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 100 / 0 - 80 / 20(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物17.8 g(収率：51%)を油状物として得た。

【 1 3 2 1 】

(93d)

[3-アミノ-5-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)フェニル]メタノール

10

【 1 3 2 2 】

実施例93(93c)の[5-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)-3-ニトロフェニル]メタノール(17.8 g)をメタノール(265 mL)に溶解し、オスミウム-活性炭素(661 mg)のトルエン懸濁液を加え、0 にて、ヒドラジーン-水和物(66 mL)を加え、13.5時間加熱還流した。反応混合物を室温に戻し、オスミウム-活性炭素(661 mg)のトルエン懸濁液及びヒドラジーン-水和物(66 mL)を追加し、2時間加熱還流した。反応混合物にセライトを加え、セライトにてろ過し不溶物を除去した後、酢酸エチルで洗浄した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、標題化合物11.7 g(収率：90%)を固体として得た。

【 1 3 2 3 】

20

(93e)

(5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-7-イル)メタノール

【 1 3 2 4 】

実施例93(93d)の[3-アミノ-5-ブロモ-4-メチル-2-(メチルアミノ)フェニル]メタノール(11.7 g)をジクロロメタン(240 mL)に溶解し、0 にて、42%テトラフルオロホウ酸(11.4 mL)を加えた後、亜硝酸 tert-ブチル(6.29 mL)を滴下し、0 にて30分攪拌した。減圧下、反応混合物を約半分まで濃縮し、不溶物をろ取後、水で洗浄し、固体とろ液を得た。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、標題化合物9.4 gを固体として得た。また、ろ液をクロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホルムを加え、固体をろ取し、先に得られた標題化合物9.4 gと合わせ、標題化合物10.6 g(収率：87%)を固体として得た。

30

【 1 3 2 5 】

(93f)

5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-7-カルバルデヒド

【 1 3 2 6 】

実施例93(93e)の(5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-7-イル)メタノール(5.0 g)をジメチルスルホキシド(13.9 mL)に溶解し、ジクロロメタン(100 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(17.3 mL)及び三酸化硫黄-ピリジン錯体(17.3 g)を加え、室温にて30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1 M塩酸及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去し、標題化合物4.8 g(収率：97%)を固体として得た。

40

【 1 3 2 7 】

(93g)

5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-7-オール

【 1 3 2 8 】

実施例93(93f)の5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-7-カルバルデヒド(4.8 g)をジクロロメタン(189 mL)に溶解し、3-クロロ過安息香酸(10.0 g)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和重曹水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にクロロホ

50

ルムを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物1.67 g(収率：37%)を固体として得た。

【1329】

(93h)

7-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール

【1330】

実施例93(93g)の5-ブromo-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-7-オール(1.67 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)に溶解し、炭酸カリウム(2.86 g)及びベンジルブロミド(1.24 mL)を加え、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にn-ヘキサンを加え、超音波処理した。固体をろ取することにより、標題化合物2.11 g(収率：定量的)を固体として得た。

10

【1331】

(93i)

tert-ブチル (2E)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート

【1332】

実施例93(93h)の7-(ベンジルオキシ)-5-ブromo-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール(2.11 g)及びアクリル酸 tert-ブチル(10.0 mL)を用いて、実施例6(6c)と同様の方法により、標題化合物2.56 g(収率：98%)を固体として得た。

20

【1333】

(93j)

tert-ブチル 3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【1334】

実施例93(93i)のtert-ブチル (2E)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(1.27 g)を1,4-ジオキササン(22 mL)に溶解し、実施例1(1h)の[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)-1-ベンゾチオフエン-7-イル]メタノール(1.10 g)、水(11 mL)及びトリエチルアミン(0.93 mL)を加え、90 °Cにて5分撹拌した。次いで、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(83 mg)を加え、90 °Cにて35分撹拌後、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(42 mg)を追加し、90 °Cにて25分撹拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物1.14 g(収率：52%)を固体として得た。

30

【1335】

(93k)

tert-ブチル 3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート

【1336】

実施例93(93j)のtert-ブチル 3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(1.44 g)をジクロロメタン(6 mL)に溶解し、塩化チオニル(0.32 mL)を加え、室温にて30分撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、クロロホルムを加えて共沸した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 0 / 100(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物720 mg(収率：58%)を固体として得た。

40

【1337】

(93l)

tert-ブチル 3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-

50

-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

【1338】

実施例93(93k)のtert-ブチル 3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(クロロメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(720 mg)をアセトニトリル(6 mL)に溶解し、実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(340 mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.13 mL)を加え、90 °Cにて6時間攪拌後、実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(34 mg)を追加し、90 °Cにてさらに19時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチルを加え、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 100 / 0 - 75 / 25 (V/V) ] にて精製することにより、標題化合物884 mg(収率 : 89%)を固体として得た。

10

【1339】

(93m)

tert-ブチル (3S\*)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

(93n)

tert-ブチル (3R\*)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート

20

【1340】

実施例93(93l)のtert-ブチル 3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(757 mg)をキラルHPLC [ カラム : CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 50 / 50 (V/V)、温度 : 40 °C ] に付すことにより、366 mgのtert-ブチル (3S\*)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率 : 48%)。

30

同様にして、342 mgのtert-ブチル (3R\*)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率 : 45%)。

分析HPLC条件 [ カラム : CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相 : n-ヘキサン / 2-プロパノール = 50 / 50 (V/V)、流速 : 1.0 mL/min、温度 : 40 °C、波長 : 254 nm ] ; 保持時間 : 7.063 min (第1ピーク)、11.193 min (第2ピーク)

40

【1341】

(93o)

(3S\*)-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(7-ヒドロキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1342】

実施例93(93m)のtert-ブチル (3S\*)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパノエート(150 mg)とジクロロメタン(2.5 mL)の混合物に、三臭化ホウ素(約1 M ジクロロメタン溶液)(1

50

.00 mL)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液に水を加えて攪拌後、酢酸エチル/メタノール = 19 / 1(V/V)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム/メタノール = 100 / 0 - 95 / 5(V/V) ] にて精製した。さらに酢酸エチルにてスラリー精製を行うことにより、標題化合物59.1 mg(収率：50%)を固体として得た。

【 1 3 4 3 】

(実施例94)

(3R<sup>\*</sup>)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-(7-ヒドロキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

10

【 1 3 4 4 】

実施例93(93n)のtert-ブチル (3R<sup>\*</sup>)-3-[7-(ベンジルオキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパノエート(150 mg)を用いて、実施例93(93o)と同様の方法にて、標題化合物73.6 mg(収率：61%)を固体として得た。

【 1 3 4 5 】

(実施例95)

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

20

【 1 3 4 6 】

(95a)

エチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【 1 3 4 7 】

実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(302 mg)及びエチル (2E)-3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(国際公開第2015/092713号)(295 mg)を1,4-ジオキサソ(5.0 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.31 mL)及び水(2.5 mL)を加え、90 にて10分攪拌した。次いで、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(27 mg)を加え、90 にて20分攪拌した。反応混合物を室温に戻し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル = 50 / 50 - 20 / 80(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物0.32 g(収率：58%)を油状物として得た。

30

【 1 3 4 8 】

(95b)

エチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

40

【 1 3 4 9 】

実施例95(95a)のエチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(149 mg)、及び(4R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(国際公開第2015/092713号)(75.7 mg)を用いて、実施例2(2b)と同様の方法により、標題化合物191 mg(収率：定量的)を油状物として得た。

【 1 3 5 0 】

(95c)

50

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1351】

実施例95(95b)のエチル 3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-5,1,2-ベンゾオキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(191 mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の方法により、標題化合物99 mg(収率：58%)を固体として得た。

【1352】

(実施例96)

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1353】

(96a)

エチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

(96b)

エチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【1354】

実施例71(71a)のエチル 3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(426 mg)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール=70 / 30(V/V)、温度：40 ]に付すことにより、157 mgのエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：37%)。

同様にして、167 mgのエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：39%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALPAK IG (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール=70 / 30(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40、波長：254 nm] ; 保持時間：10.233 min (第1ピーク)、12.433 min (第2ピーク)

【1355】

(96c)

エチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【1356】

実施例96(96a)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(157 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(116 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物235 mg(収率：95%)を油状物として得た。

【1357】

(96d)

(3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

10

20

30

40

50

## 【 1 3 5 8 】

実施例96(96c)のエチル (3S)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(235 mg)、エタノール(3.0 mL)、及びテトラヒドロフラン(2.0 mL)の混合物に1 M水酸化ナトリウム水溶液(2.00 mL)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液に2 M塩酸(1.00 mL)を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣に再びエタノール(3.0 mL)とテトラヒドロフラン(2.0 mL)と2 M水酸化ナトリウム水溶液(2.00 mL)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に2 M塩酸(2.00 mL)、飽和食塩水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒 : n-ヘキサン / 酢酸エチル = 50 / 50 - 0 / 100(V/V) ] にて精製した。さらに酢酸エチル / n-ヘキサン混合溶媒にてスラリー精製を行うことにより、標題化合物141 mg(収率 : 62%)を固体として得た。

10

## 【 1 3 5 9 】

(実施例97)

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

## 【 1 3 6 0 】

(97a)

エチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

## 【 1 3 6 1 】

実施例96(96b)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(147 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(108 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物234 mg(収率 : 定量的)を固体として得た。

20

30

## 【 1 3 6 2 】

(97b)

(3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

## 【 1 3 6 3 】

実施例97(97a)のエチル (3R)-3-(7-クロロ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(234 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物121 mg(収率 : 54%)を固体として得た。

40

## 【 1 3 6 4 】

(実施例98)

(3R)-3-(7-{{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

## 【 1 3 6 5 】

(98a)

エチル 3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

50

## 【 1 3 6 6 】

実施例55(55g)のエチル (2E)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(600 mg)及び実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(793 mg)を用いて、実施例95(95a)と同様の方法により、標題化合物769 mg(収率：87%)を油状物として得た。

## 【 1 3 6 7 】

(98b)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

10

## 【 1 3 6 8 】

実施例98(98a)のエチル 3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(711 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(318 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物783 mg(収率：92%)をアモルファスとして得た。

## 【 1 3 6 9 】

(98c)

エチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

20

(98d)

エチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

## 【 1 3 7 0 】

実施例98(98b)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(782 mg)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IE (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール / 酢酸エチル=60 / 30 / 10(V/V/V)、温度：40 ]に付すことにより、379 mgのエチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：49%)。

30

同様にして、361 mgのエチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：46%)。

40

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALART amylose-SA (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール=85 / 15(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 、波長：254 nm ] ; 保持時間：10.590 min (実施例98(98c))、8.743 min (実施例98(98d))

## 【 1 3 7 1 】

(98e)

(3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノ酸

## 【 1 3 7 2 】

実施例98(98c)のエチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジ

50

ヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(210 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物140 mg(収率：69%)を固体として得た。

【1373】

(実施例99)

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【1374】

実施例98(98d)のエチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(187 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物143 mg(収率：80%)を固体として得た。

【1375】

(実施例100)

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【1376】

(100a)

エチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【1377】

実施例54(54f)のエチル (2E)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパ-2-エノエート(570 mg)及び実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(712 mg)を用いて、実施例95(95a)と同様の方法により、標題化合物728 mg(収率：83%)を油状物として得た。

【1378】

(100b)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【1379】

実施例100(100a)のエチル 3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(333 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(220 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物533 mg(収率：定量的)をアモルファスとして得た。

【1380】

(100c)

エチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(100d)

エチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

10

20

30

40

50

## 【 1 3 8 1 】

実施例100(100b)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(533 mg)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IG (20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール / 酢酸エチル=60 / 30 / 10(V/V/V)、温度：40 ]に付すことにより、210 mgのエチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：40%)。 10

同様にして、234 mgのエチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：44%)。

分析HPLC条件 [カラム：CHIRALART amylose-SA (4.6 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン / 2-プロパノール=90 / 10(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 、波長：254 nm] ; 保持時間：9.147 min (第1ピーク)、11.293 min (第2ピーク)

## 【 1 3 8 2 】

(100e)

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸 20

## 【 1 3 8 3 】

実施例100(100c)のエチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(212 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物153 mg(収率：75%)を固体として得た。

## 【 1 3 8 4 】

(実施例101)

(3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸 30

## 【 1 3 8 5 】

実施例100(100d)のエチル (3R)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-[1,4-ジメチル-7-(トリフルオロメトキシ)-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(234 mg)を用いて、実施例41と同様の方法を行い、さらにメタノール溶媒にてスラリー精製を行うことにより、標題化合物163 mg(収率：73%)を固体として得た。 40

## 【 1 3 8 6 】

(実施例102)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

## 【 1 3 8 7 】

(102a)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート

## 【 1 3 8 8 】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(17.0 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(11.7 mg)及び(2R,3R)-ビスジフェニルホスフィノブタン(11.7 mg)の混合物に、窒素雰囲気下にて1,4-ジオキササン(2.50 mL)と1 M水酸化カリウム水溶液(0.911 mL)を加え、室温で15分攪拌することにより触媒溶液を調製した。次いで、実施例49(49a)のエチル(2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(260 mg)と実施例91(91b)の[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)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール(377 mg)と1,4-ジオキササン(5.00 mL)と水(1.80 mL)の混合物を別の容器に用意し、窒素雰囲気下、60 で3分攪拌したところに、先に調製した触媒溶液を加えた。反応液を窒素雰囲気下、60 で3時間加熱攪拌した。反応液に実施例91(91b)の[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)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール(250 mg)を追加し、60 で0.5時間攪拌した。反応液に、クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(22.4 mg)を追加し、60 で0.5時間攪拌した。反応液に実施例91(91b)の[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)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール(250 mg)とクロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)ダイマー(90.0 mg)を追加し、60 で1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(0.45 mL)と飽和食塩水と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ-〔溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-30/70(V/V)〕にて精製することにより、標題化合物 330 mg(収率：83%)を油状物として得た。

10

20

【1389】

(102b)

エチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1390】

実施例102(102a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート(185 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(134 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物295 mg(収率：定量的)を固体として得た。

30

【1391】

(102c)

3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1392】

実施例102(102b)のエチル 3-(7-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(295 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物201 mg(収率：71%)を固体として得た。

40

【1393】

(実施例103)

3-(4-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1394】

(103a)

tert-ブチル 6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-

50

エトキシ-3-オキソプロピル]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート  
【1395】

実施例49(49a)のエチル(2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(588 mg)、ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(38.5 mg)、(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(26.3 mg)及び(2R,3R)-ビスジフェニルホスフィノブタン(26.3 mg)の混合物に、窒素雰囲気下、1,4-ジオキサン(11.5 mL)、水(4.12 mL)、及び1 M水酸化カリウム水溶液(2.00 mL)を加え、窒素雰囲気下、50 で10分撹拌した。反応液に実施例90(90a)のtert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサポロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(1.46 g)と1,4-ジオキサン(5.70 mL)の混合物を加え、窒素雰囲気下、50 で2時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(1.00 mL)と飽和食塩水と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=40/60-20/80(V/V)]にて精製することにより、標題化合物995 mg(収率：91%)をアモルファスとして得た。

10

【1396】

(103b)

tert-ブチル4-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-1H-インドール-1-カルボキシレート

20

【1397】

実施例103(103a)のtert-ブチル 6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(300 mg)及び実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(178 mg)を用いて、実施例4(4c)と同様の方法により、標題化合物355 mg(収率：81%)を固体として得た。

【1398】

(103c)

3-(4-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-インドール-6-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【1399】

実施例103(103b)のtert-ブチル 4-{[(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-1H-インドール-1-カルボキシレート(314 mg)、1,4-ジオキサン(1.0 mL)、及びテトラヒドロフラン(4.0 mL)の混合物に、2 M水酸化ナトリウム水溶液(1.50 mL)を加え、60 にて2時間撹拌した。反応液に2-プロパノール(2.0 mL)を追加し、60 で1時間撹拌した後、2 M水酸化ナトリウム水溶液(0.500 mL)を加え、60 にて3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、2 M塩酸(2.00 mL)、水、及び飽和食塩水を加えて撹拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：クロロホルム/メタノール=93/7-92/8(V/V)]にて精製した。さらに酢酸エチル/n-ヘキサン混合溶媒にてスラリー精製を行うことにより、標題化合物144 mg(収率：55%)を固体として得た。

40

【1400】

(実施例104)

3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-{[(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-1H

50

-インドール-6-イル)プロパン酸

【1401】

(104a)

tert-ブチル 6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1402】

実施例103(103a)のtert-ブチル 6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート(376 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(224 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物371 mg(収率：74%)を油状物として得た。

【1403】

(104b)

3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(4-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1H-インドール-6-イル)プロパン酸

【1404】

実施例104(104a)のtert-ブチル 6-[1-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-3-オキソプロピル]-4-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1H-インドール-1-カルボキシレート(371 mg)、エタノール(2.00 mL)、及びテトラヒドロフラン(2.00 mL)の混合物に2 M水酸化ナトリウム水溶液(2.00 mL)を加え、60 °Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、2 M塩酸(2.00 mL)、飽和食塩水、及び水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：クロロホルム / メタノール = 98 / 2 - 92 / 8(V/V) ] にて精製した。さらに酢酸エチル / n-ヘキサン混合溶媒にてスラリー精製を行うことにより、標題化合物215 mg(収率：71%)を固体として得た。

【1405】

(実施例105)

(3R)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1406】

(105a)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート

【1407】

ビス(ノルボルナジエン)ロジウム(I)テトラフルオロボラート(16.4 mg)と(2S,3S)-ビスジフェニルホスフィノブタン(11.2 mg)と(2R,3R)-ビスジフェニルホスフィノブタン(11.2 mg)の混合物に、窒素雰囲気下にて1,4-ジオキサン(2.50 mL)と1 M水酸化カリウム水溶液(0.900 mL)を加え、室温で15分攪拌することにより、触媒溶液を調製した。次いで、実施例49(49a)のエチル (2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(275 mg)、実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(375 mg)、1,4-ジオキサン(5.00 mL)及び水(1.80 mL)の混合物を別の容器に用意し、窒素雰囲気下、50 °Cで10分攪拌したところに、先に調製した触媒溶液を加えた。反応液を窒素雰囲気下、50 °Cで4時間加熱攪拌した後、実施例3(3d)の[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル]メタノール(320 mg)を追

10

20

30

40

50

加し、50 ℃で3時間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、2 M塩酸(0.45 mL)と飽和食塩水と水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=70/30-30/70(V/V)]にて精製することにより、標題化合物 302 mg(収率：72%)をアモルファスとして得た。

【1408】

(105b)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

10

【1409】

実施例105(105a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル]プロパノエート(302 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(222 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物421 mg(収率：99%)を油状物として得た。

【1410】

(105c)

エチル (3R)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

20

(105d)

エチル (3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート

【1411】

実施例105(105b)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(421 mg)をキラルHPLC[カラム：CHIRALPAK IG(20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/2-プロパノール=70/30(V/V)、温度：40 ℃]に付すことにより、180 mgのエチル (3R)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエートを第1ピークとして得た(収率：44%)。

30

同様にして、163 mgのエチル (3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエートを第2ピークとして得た(収率：39%)。

分析HPLC条件[カラム：CHIRALPAK IG(20 mm I.D. x 250 mm)、移動相：n-ヘキサン/2-プロパノール=65/35(V/V)、流速：1.0 mL/min、温度：40 ℃、波長：254 nm]；保持時間：7.513 min(第1ピーク)、9.403 min(第2ピーク)

40

【1412】

(105e)

(3R)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノ酸

【1413】

実施例105(105c)のエチル (3R)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]

50

オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル}-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(180 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物117 mg(収率：68%)を固体として得た。

【1414】

(実施例106)

(3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【1415】

実施例105(105d)のエチル (3S)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパノエート(163 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物93.6 mg(収率：60%)を固体として得た。

10

【1416】

(実施例107)

3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパン酸

【1417】

20

(107a)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパノエート

【1418】

実施例102(102a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート(144 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(111 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物128 mg(収率：64%)を油状物として得た。

30

【1419】

(107b)

3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパン酸

【1420】

実施例107(107a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-([(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル]メチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパノエート(128 mg)を用いて、実施例41と同様の方法により、標題化合物95.9 mg(収率：79%)を固体として得た。

40

【1421】

(実施例108)

(3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【1422】

(108a)

エチル (3S)-3-(7-([(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジ

50

フルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート

【1423】

実施例32(32c)のエチル (3S)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフェン-5-イル]プロパノエート(96 mg)をテトラヒドロフラン(0.67 mL)に溶解し、実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(53 mg)、トリn-ブチルホスフィン(0.10 mL)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(102 mg)を加えた後、室温下、攪拌しながら、60分後、80分後、100分後にそれぞれトリn-ブチルホスフィン(0.10 mL)及び1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(102 mg)を追加し、計130分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 95 / 5 - 70 / 30(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物96.9 mg(収率：49%)を油状物として得た。

10

【1424】

(108b)

(3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパン酸

【1425】

実施例108(108a)のエチル (3S)-3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)-3-[7-(ジフルオロメトキシ)-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル]プロパノエート(140.3 mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の方法により、標題化合物53.7 mg(収率：49%)を固体として得た。

20

【1426】

(実施例109)

3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパン酸

【1427】

(109a)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート

【1428】

実施例49(49a)のエチル (2E)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパ-2-エノエート(973 mg)及び実施例92(92c)の[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)-1-ベンゾフラン-7-イル]メタノール(784 mg)を用いて、実施例95(95a)と同様の方法により、標題化合物573 mg(収率：44%)を固体として得た。

【1429】

(109b)

エチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパノエート

【1430】

実施例109(109a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート(284 mg)及び実施例62(62c)の(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン 二塩酸塩(197 mg)を用いて、実施例62(62d)と同様の方法により、標題化合物344 mg(収率：82%)を固体として得た。

【1431】

50

(109c)

3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパン酸

【1432】

実施例109(109b)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(2R,5S)-2-エチル-5-メチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)プロパノエート(170 mg)を用いて、実施例2(2c)と同様の方法により、標題化合物122 mg(収率：75%)を固体として得た。

【1433】

(実施例110)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1434】

(110a)

エチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1435】

実施例109(109a)のエチル 3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾフラン-5-イル]プロパノエート(289 mg)をジクロロメタン(2.1 mL)に溶解し、塩化チオニル(0.092 mL)を加え、室温にて20分撹拌した。反応混合物をクロロホルムにて共沸し、残渣を得た。実施例1(1c)の(4R)-8-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(166 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.1 mL)に溶解し、60%水素化ナトリウム(30 mg)を加え、室温にて15分撹拌後、先の残渣のN,N-ジメチルホルムアミド(1.4 mL)溶液を加え、室温にて15時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [ 溶出溶媒：n-ヘキサン / 酢酸エチル = 90 / 10 - 55 / 45(V/V) ] にて精製することにより、標題化合物392 mg(収率：82%)を油状物として得た。

【1436】

(110b)

3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【1437】

実施例110(110a)のエチル 3-(7-{{(4R)-8-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾフラン-5-イル)-3-(7-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(170 mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の方法により、標題化合物119 mg(収率：73%)を固体として得た。

【1438】

(実施例111)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフェン-5-イル)プロパン酸

【1439】

(111a)

10

20

30

40

50

エチル (3S)-3-(7-{{(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1440】

実施例7(7a)のエチル (3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(960 mg)及び実施例9(9b)の(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(664 mg)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物1.35 g(収率：90%)を固体として得た。

【1441】

(111b)

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【1442】

実施例111(111a)のエチル (3S)-3-(7-{{(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(2.0 g)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物1.19 g(収率：63%)を固体として得た。

【1443】

(実施例112)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【1444】

(112a)

エチル (3R)-3-(7-{{(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート

【1445】

実施例7(7b)のエチル (3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-[7-(ヒドロキシメチル)-1-ベンゾチオフエン-5-イル]プロパノエート(1.5 g)及び実施例9(9b)の(4R)-7-クロロ-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド(1.1 g)を用いて、実施例3(3f)と同様の方法により、標題化合物2.5 g(収率：90%)を固体として得た。

【1446】

(112b)

(3R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-(7-{{(4R)-7-エトキシ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)プロパン酸

【1447】

実施例112(112a)のエチル (3R)-3-(7-{{(4R)-7-クロロ-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-1-ベンゾチオフエン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパノエート(2.3 g)を用いて、実施例3(3g)と同様の方法により、標題化合物1.33 g(収率：60%)を固体として得た。

【1448】

下記表4～表77に、実施例に記載の化合物の構造式とその物理化学的データをまとめた。

10

20

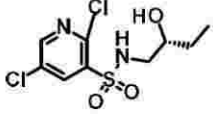
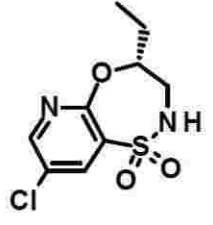
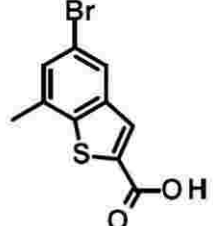
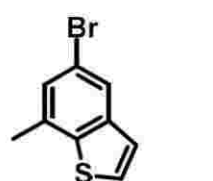
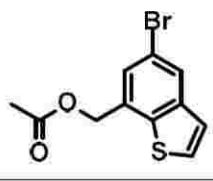
30

40

50

【 1 4 4 9 】

【 表 4 】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
1(1b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.44-1.51 (2H, m), 1.85 (1H, d, J = 4.7 Hz), 2.83-2.90 (1H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 5.65 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 297 [M - H] <sup>-</sup>
1(1c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65-1.75 (1H, m), 1.78-1.88 (1H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 5.02 (1H, brs), 8.14 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 263 [M + H] <sup>+</sup>
1(1d)		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 2.52 (3H, s), 7.54 (1H, s), 8.10 (2H, s), 13.65 (1H, br s).
1(1e)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.55 (3H, s), 7.24-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 1.5 Hz).
1(1f)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.16 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.32 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 1.7 Hz).

10

20

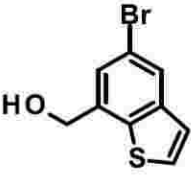
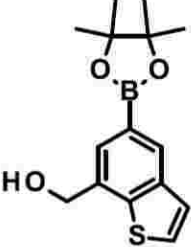
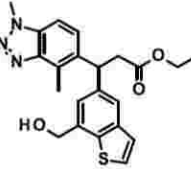
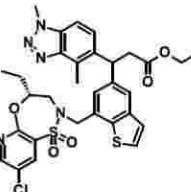
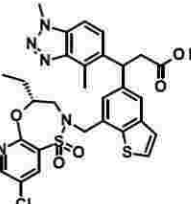
30

【 1 4 5 0 】

40

50

【表 5】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
1(1g)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.90 (1H, t, J = 6.1 Hz), 4.95 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 1.7 Hz).
1(1h)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.38 (12H, s), 4.99 (2H, s), 7.40 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.45 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.75 (1H, s), 8.27 (1H, s).
1(1i)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.86 (1H, t, J = 6.1 Hz), 2.87 (3H, s), 3.06-3.27 (2H, m), 4.02 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.24 (3H, s), 4.90 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.14 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.18-7.23 (1H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.38-7.48 (2H, m), 7.60-7.66 (1H, m).
1(1j)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.86-1.00 (3H, m), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.36-1.54 (1H, m), 1.59-1.76 (1H, m), 2.81-2.88 (3H, m), 3.05-3.26 (3H, m), 3.54-3.70 (1H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.24-4.42 (5H, m), 4.61-4.73 (1H, m), 5.05-5.17 (1H, m), 7.06-7.14 (1H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 8.19-8.25 (1H, m), 8.37-8.43 (1H, m).
1(1k)=1		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.71 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.91 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.05-1.65 (2H, m), 2.71-2.95 (4H, m), 3.00-3.22 (2H, m), 3.62-3.78 (1H, m), 4.17-4.42 (5H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 4.96 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.23-7.33 (1H, m), 7.40-7.60 (3H, m), 7.74-7.83 (1H, m), 7.83-7.91 (1H, m), 8.25-8.34 (1H, m), 8.58-8.68 (1H, m), 11.88-12.72 (1H, br s). MS(ESI) m/z: 624 [M - H] <sup>-</sup> , 626 [M + H] <sup>+</sup> , 648 [M + Na] <sup>+</sup>

【 1 4 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 6】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
2(2a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.84 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.10-3.29 (2H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.27 (3H, s), 4.91 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.48 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.70-7.74 (1H, m).
2(2b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90-1.06 (3H, m), 1.10-1.18 (3H, m), 1.38-1.78 (2H, m), 3.09-3.29 (3H, m), 3.55-3.75 (1H, m), 4.05 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.25-4.45 (5H, m), 4.63-4.74 (1H, m), 5.39-5.47 (1H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.31-7.50 (4H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.20-8.25 (1H, m), 8.38-8.43 (1H, m).
2(2c)=2		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 0.74-0.96 (3H, m), 1.21-1.63 (2H, m), 2.76-2.95 (1H, m), 3.05-3.25 (2H, m), 3.64-3.79 (1H, m), 4.25-4.42 (5H, m), 4.62-4.74 (1H, m), 5.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.40 (1H, m), 7.43-7.50 (1H, m), 7.62-7.84 (3H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 8.61-8.66 (1H, m), 11.26-13.16 (1H, br s). MS(ESI) $m/z$ : 644 [ $M - \text{H}$ ] $^-$ , 668 [ $M + \text{Na}$ ] $^+$
3(3a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.70-2.76 (2H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.96 (3H, s), 7.48 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.93-7.98 (1H, m), 8.28 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz).
3(3b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.08 (2H, quintet, $J = 7.6$ Hz), 2.93 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.28 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.89 (3H, s), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.36-7.42 (1H, m), 7.78-7.83 (1H, m).
3(3c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.55-1.62 (1H, m), 2.09 (2H, quintet, $J = 7.3$ Hz), 2.83 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.63 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m).

【 1 4 5 2 】

10

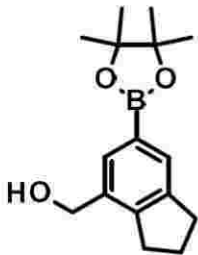
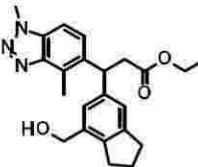
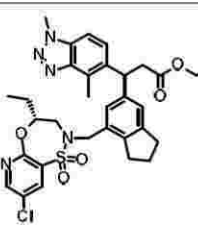
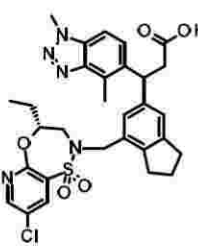
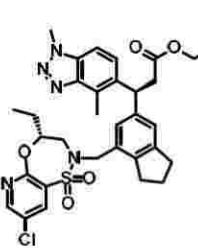
20

30

40

50

【表 7】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
3(3d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.34 (12H, s), 1.46 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.09 (2H, quintet, $J = 7.3$ Hz), 2.89-2.99 (4H, m), 4.68 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 257 $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$
3(3e)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 394 $[\text{M} + \text{H}]^+$
3(3f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.93-0.95 (3H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40-1.46 (1H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 2.00-2.06 (2H, m), 2.79-2.86 (7H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 8.3, 3.9$ Hz), 3.06-3.08 (2H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.99-4.00 (3H, m), 4.22 (3H, s), 4.29 (1H, br s), 4.36 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.91-4.92 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.36 (1H, t, $J = 2.9$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 638 $[\text{M} + \text{H}]^+$
3(3g)=3		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90-0.93 (3H, m), 1.42-1.43 (1H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.77 (1.5H, s), 2.78 (1.5H, s), 2.81-2.86 (4H, m), 3.00-3.13 (3H, m), 3.47-3.57 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.22 (3H, s), 4.29 (1H, br s), 4.36 (1H, dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz), 4.89-4.92 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 610 $[\text{M} + \text{H}]^+$
4(4c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.40-1.55 (1H, m), 1.61-1.75 (1H, m), 1.98-2.11 (2H, m), 2.76-2.95 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.00-3.15 (3H, m), 3.59 (1H, dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz), 3.96-4.07 (3H, m), 4.25 (3H, s), 4.27-4.35 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.86 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(APCI) $m/z$ : 638 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
4(4d)=4		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44-1.52 (1H, m), 1.63-1.72 (1H, m), 2.00-2.09 (2H, m), 2.77-2.91 (7H, m), 3.01-3.18 (3H, m), 3.56 (1H, dd, $J = 14.9, 10.6$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.22 (3H, s), 4.28-4.33 (1H, m), 4.37 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(APCI) $m/z$ : 610 $[\text{M} + \text{H}]^+$
5(5a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.40-1.51 (1H, m), 1.59-1.73 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.78-2.94 (7H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 15.3, 8.0$ Hz), 3.07-3.13 (2H, m), 3.54 (1H, dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz), 3.99-4.05 (3H, m), 4.25 (3H, s), 4.29-4.36 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 638 $[\text{M} + \text{H}]^+$
5(5b)=5		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.49 (1H, m), 1.58-1.70 (1H, m), 2.01-2.10 (2H, m), 2.77-2.93 (7H, m), 3.02-3.18 (3H, m), 3.53 (1H, dd, $J = 14.7, 11.0$ Hz), 4.01 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.25 (3H, s), 4.30-4.36 (1H, m), 4.39 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 610 $[\text{M} + \text{H}]^+$
6(6a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.85 (3H, s), 3.15-3.60 (3H, br m), 6.31 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).
6(6b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4.32 (3H, s), 7.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz).
6(6c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.26-4.35 (5H, m), 6.57 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.28-7.34 (1H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 8.00 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

10

20

30

【 1 4 5 4 】

40

50

【表 9】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
6(6d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.58 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.01-2.10 (2H, m), 2.81-2.89 (4H, m), 3.14-3.20 (2H, m), 3.99-4.08 (2H, m), 4.26 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.04 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (2H, s), 7.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.6, 5.9$ Hz).
6(6e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10-1.16 (3H, m), 1.25-1.35 (3H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.80-2.99 (5H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.64-3.79 (2H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 4.22-4.31 (4H, m), 4.47-4.55 (1H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 6.94-7.00 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.16-7.25 (3H, m), 7.35-7.42 (1H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.84-7.88 (1H, m).
6(6f)=6		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 1.20-1.24 (3H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.66-2.89 (5H, m), 3.04-3.18 (2H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.78-3.86 (1H, m), 4.26-4.42 (5H, m), 4.81-4.89 (1H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.35 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.59-7.68 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz). MS(APCI) $m/z$ : 565 $[\text{M} + \text{H}]^+$
7(7c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.44-1.47 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.05-3.21 (3H, m), 3.62 (1H, dd, $J = 15.1, 10.8$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.24 (3H, s), 4.28-4.32 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$
7(7d)=7		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43-1.45 (1H, m), 1.62-1.65 (1H, m), 2.81 (3H, s), 3.12 (2H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 14.6, 10.7$ Hz), 4.22 (3H, s), 4.30-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.07 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 626 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 10】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
8(8a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.43 (1H, m), 1.59-1.65 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.09-3.15 (3H, m), 3.57 (1H, dd, $J = 14.4, 11.5$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.23 (3H, s), 4.29-4.32 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.38 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$
8(8b)=8		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36-1.43 (1H, m), 1.59-1.62 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.12 (2H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 14.6, 10.7$ Hz), 4.23 (3H, s), 4.31-4.35 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 5.08 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.09 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.65 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.37 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 626 $[\text{M} + \text{H}]^+$
9(9a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 299 $[\text{M} + \text{H}]^+$
9(9b)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 263 $[\text{M} + \text{H}]^+$
9(9c)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 638 $[\text{M} + \text{H}]^+$
9(9d)=9		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90-0.96 (3H, m), 1.35-1.42 (4H, m), 1.56-1.65 (1H, m), 1.98-2.01 (2H, m), 2.77-2.86 (7H, m), 3.02-3.05 (1H, m), 3.08-3.14 (2H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 13.7, 10.3$ Hz), 4.22-4.28 (4H, m), 4.32-4.41 (3H, m), 4.89-4.91 (1H, m), 6.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 620 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

20

30

40

【 1 4 5 6 】

50

【表 1 1】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
10(10a)		MS(ESI/APCI) m/z: 279 [M + H] <sup>+</sup>
10(10b)		MS(ESI/APCI) m/z: 243 [M + H] <sup>+</sup>
10(10c)		MS(ESI/APCI) m/z: 618 [M + H] <sup>+</sup>
10(10d) =10		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.88-0.90 (3H, m), 1.36-1.40 (1H, m), 1.57-1.62 (1H, m), 2.01-2.02 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.80-2.86 (7H, m), 3.01-3.05 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J = 15.9, 7.6 Hz), 3.48-3.58 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J = 13.7, 10.3 Hz), 4.21 (4H, m), 4.36 (1H, dd, J = 13.7, 7.8 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.9, 7.6 Hz), 6.85 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 13.2 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 590 [M + H] <sup>+</sup>
11(11a)		MS(ESI/APCI) m/z: 618 [M + H] <sup>+</sup>
11(11b) =11		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.84-0.90 (3H, m), 1.44-1.48 (1H, m), 1.60-1.65 (1H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.77-2.87 (7H, m), 3.02 (1H, dd, J = 16.1, 8.3 Hz), 3.09-3.11 (2H, m), 3.38-3.48 (1H, m), 4.02 (1H, dd, J = 13.7, 9.3 Hz), 4.21 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J = 13.7, 7.3 Hz), 4.42 (1H, br s), 4.89-4.91 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 590 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 5 7 】

10

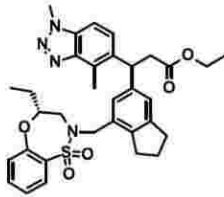
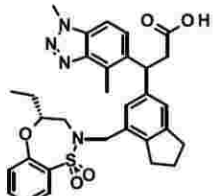
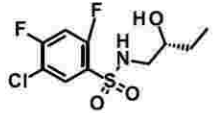
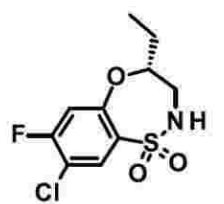
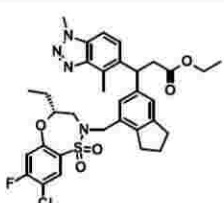
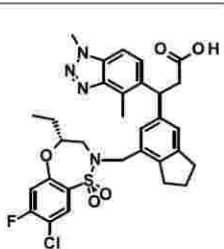
20

30

40

50

【表 1 2】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
12(12a)		MS(ESI/APCI) m/z: 603 [M + H] <sup>+</sup>
12(12b) =12		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.90 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.94 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.32 (1H, m), 1.51-1.56 (1H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 2.78-2.81 (6H, m), 2.87-2.90 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J = 15.6, 7.3 Hz), 3.58-3.66 (1H, m), 3.70 (1H, dd, J = 13.9, 7.6 Hz), 3.88 (1H, br s), 4.20 (1.5H, s), 4.21 (1.5H, s), 4.46 (1H, t, J = 12.7 Hz), 4.88-4.90 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.99 (1H, s), 7.14 (1H, t, J = 6.6 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 6.3, 3.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 575 [M + H] <sup>+</sup>
13(13a)		MS(ESI/APCI) m/z: 298 [M - H] <sup>-</sup>
13(13b)		MS(ESI/APCI) m/z: 278 [M - H] <sup>-</sup>
13(13c)		MS(ESI/APCI) m/z: 655 [M + H] <sup>+</sup>
13(13d) =13		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.88 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.92 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.30 (1H, m), 1.50-1.55 (1H, m), 2.01-2.03 (2H, m), 2.79-2.82 (6H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.09 (0.5H, dd, J = 7.6, 2.7 Hz), 3.12 (0.5H, dd, J = 7.6, 2.7 Hz), 3.54-3.63 (1H, m), 3.75 (1H, dd, J = 13.7, 2.9 Hz), 3.93 (1H, br s), 4.22 (3H, s), 4.44 (1H, t, J = 12.4 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.2, 7.8 Hz), 6.82 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 3.4 Hz), 7.01 (1H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.1, 3.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 627 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
14(14a)		MS(ESI/APCI) m/z: 280 [M - H] <sup>-</sup>
14(14b)		MS(ESI/APCI) m/z: 260 [M - H] <sup>-</sup>
14(14c)		MS(ESI/APCI) m/z: 637 [M + H] <sup>+</sup>
14(14d) =14		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.91 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.96 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.34 (1H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.79-2.95 (8H, m), 3.04 (1H, dd, J = 15.8, 8.0 Hz), 3.11-3.14 (1H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.86-3.91 (1H, m), 4.24 (1.5H, s), 4.24 (1.5H, s), 4.50 (1H, dd, J = 13.9, 8.4 Hz), 4.91-4.93 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.10 (0.5H, d, J = 4.7 Hz), 7.12 (0.5H, d, J = 4.7 Hz), 7.28-7.37 (2H, m), 7.43 (0.5H, d, J = 2.3 Hz), 7.45 (0.5H, d, J = 2.3 Hz), 7.83 (1H, t, J = 2.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 609 [M + H] <sup>+</sup>
15(15a)		MS(ESI/APCI) m/z: 280 [M - H] <sup>-</sup>
15(15b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.13 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.59-1.68 (1H, m), 1.71-1.83 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.87-3.94 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.76-7.79 (1H, m).

10

20

30

40

【 1 4 5 9 】

50

【表 1 4】

実施例番号	構造式	物理化学的数据
15(15c)		MS(ESI/APCI) m/z: 637 [M + H] <sup>+</sup>
15(15d) =15		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.91-0.96 (3H, m), 1.26-1.29 (2H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.80-2.82 (6H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.13 (1H, dd, J = 15.9, 7.6 Hz), 3.59-3.64 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 14.2, 5.4 Hz), 3.93 (1H, br s), 4.22 (3H, s), 4.44 (1H, dd, J = 13.4, 10.0 Hz), 4.89-4.93 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.17-7.19 (1H, m), 7.27-7.35 (3H, m), 7.77 (1H, dd, J = 8.3, 2.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 609 [M + H] <sup>+</sup>
16(16a)		MS(ESI/APCI) m/z: 280 [M - H] <sup>-</sup>
16(16b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.72-1.82 (1H, m), 1.89-1.99 (1H, m), 3.43-3.50 (1H, m), 3.66-3.75 (1H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.77 (1H, br s), 7.14 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.54-7.57 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 7.8 Hz).
16(16c)		MS(ESI/APCI) m/z: 637 [M + H] <sup>+</sup>
16(16d) =16		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.89 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.95 (1.5H, t, J = 7.6 Hz), 1.44-1.50 (1H, m), 1.71-1.77 (1H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.79-2.82 (6H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.09 (0.5H, d, J = 7.3 Hz), 3.13 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 3.67-3.72 (2H, m), 3.96 (1H, br s), 4.22 (3H, s), 4.44 (0.5H, d, J = 9.3 Hz), 4.47 (0.5H, d, J = 9.3 Hz), 4.90 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.15 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.55-7.57 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 609 [M + H] <sup>+</sup>
17(17a)		MS(ESI/APCI) m/z: 280 [M - H] <sup>-</sup>

【 1 4 6 0 】

10

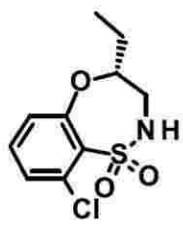
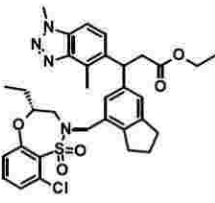
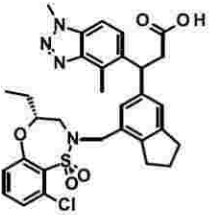
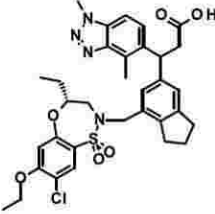
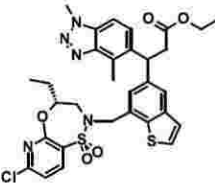
20

30

40

50

【表 1 5】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
17(17b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.06 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.60-1.77 (2H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.59-3.66 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.22-7.24 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m).
17(17c)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 637 [M + H] $^+$
17(17d) =17		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.90-0.91 (3H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.99-2.02 (3H, m), 2.79-2.80 (5H, m), 2.86-2.91 (3H, m), 3.04-3.07 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.29 (0.5H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 3.37 (0.5H, dd, $J = 14.2, 4.4$ Hz), 4.21 (3H, s), 4.33-4.41 (1H, m), 4.64 (1H, t, $J = 12.7$ Hz), 4.92 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.23 (1H, m), 7.27-7.30 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 609 [M + H] $^+$
18		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.93 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26-1.31 (1H, m), 1.48 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.53-1.58 (1H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.76-2.81 (6H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 3.70 (0.5H, d, $J = 2.9$ Hz), 3.73 (0.5H, d, $J = 3.4$ Hz), 3.91-3.92 (1H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 4.21 (1.5H, s), 4.22 (1.5H, s), 4.44 (1H, t, $J = 12.9$ Hz), 4.90 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 4.4$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 653 [M + H] $^+$
19(19a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 654 [M + H] $^+$

【 1 4 6 1 】

10

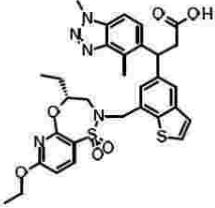
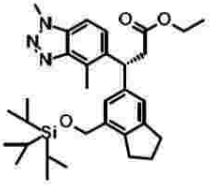
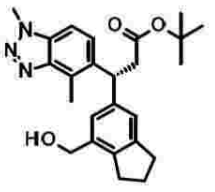
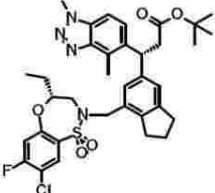
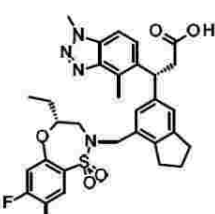
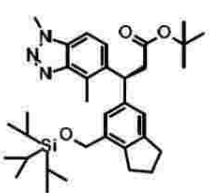
20

30

40

50

【表 1 6】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
19(19b) =19		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.88 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.93 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.36-1.38 (4H, m), 1.58-1.60 (1H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.79 (1.5H, s), 3.06-3.15 (2H, m), 3.19 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.22 (0.5H, d, $J = 7.6$ Hz), 3.40-3.46 (1H, m), 4.20 (3H, s), 4.59 (5H, m), 5.07 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.34 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.62 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 636 $[\text{M} + \text{H}]^+$
20(20a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 550 $[\text{M} + \text{H}]^+$
20(20c)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 422 $[\text{M} + \text{H}]^+$
20(20d)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 683 $[\text{M} + \text{H}]^+$
20(20e) =20		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26-1.29 (1H, m), 1.52-1.55 (1H, m), 2.01-2.06 (2H, m), 2.78-2.82 (6H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 15.9$ , 8.1 Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 15.9$ , 7.6 Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 15.1$ , 10.7 Hz), 3.76 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.94 (1H, br s), 4.22 (3H, s), 4.45 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.91 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 627 $[\text{M} + \text{H}]^+$
21(21a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 578 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 6 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 7】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
21(21c)		MS(ESI/APCI) m/z: 683 [M + H] <sup>+</sup>
21(21d) =21		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.27-1.32 (1H, m), 1.53-1.59 (1H, m), 2.00-2.03 (2H, m), 2.79-2.84 (7H, m), 2.92 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 15.9, 8.1 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 15.9, 7.6 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 15.1, 10.7 Hz), 3.76 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.94 (1H, br s), 4.21 (3H, s), 4.43 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.90 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.83 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.02 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, d, J = 7.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 627 [M + H] <sup>+</sup>
22(22a)		MS(ESI/APCI) m/z: 671 [M + H] <sup>+</sup>
22(22b) =22		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.17-1.25 (1H, m), 1.49-1.52 (1H, m), 2.80 (3H, s), 2.91 (1H, d, J = 15.1 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 15.9, 8.1 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 15.6, 7.8 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 14.9, 10.5 Hz), 3.97 (1H, br s), 4.06 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.21 (3H, s), 4.72 (1H, d, J = 14.2 Hz), 5.06 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (1H, s), 7.26-7.27 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.62 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 643 [M + H] <sup>+</sup>
23(23a)		MS(ESI/APCI) m/z: 671 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

30

【 1 4 6 3 】

40

50

【表 1 8】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
23(23b) =23		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.31-1.32 (1H, m), 1.52-1.58 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.95 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz), 3.20 (1H, dd, $J = 16.1, 7.8$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 15.1, 10.7$ Hz), 4.00 (1H, br s), 4.07 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.21 (3H, s), 4.71 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J = 7.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 643 $[\text{M} + \text{H}]^+$
24(24a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 604 $[\text{M} + \text{H}]^+$
24(24b) =24		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91-0.93 (3H, m), 1.42-1.43 (1H, m), 1.60-1.64 (1H, m), 2.01-2.04 (2H, m), 2.78 (1.5H, s), 2.78 (1.5H, s), 2.81-2.87 (4H, m), 3.00-3.15 (3H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.95 (0.5H, d, $J = 5.5$ Hz), 3.98 (0.5H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.22 (3H, s), 4.33-4.37 (2H, m), 4.88-4.93 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.22-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz), 8.21 (0.5H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.22 (0.5H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.43-8.45 (1H, m). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 576 $[\text{M} + \text{H}]^+$
25(25a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 331 $[\text{M} - \text{H}]^-$
25(25b)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 297 $[\text{M} + \text{H}]^+$
25(25c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.11 (6H, s), 0.95 (9H, s), 2.02-2.14 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.64 (2H, s), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, s).

10

20

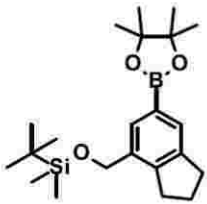
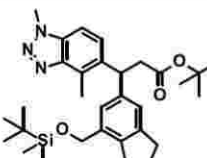
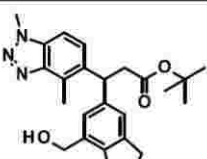
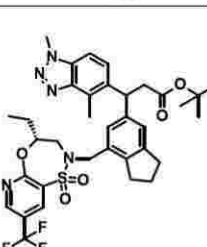
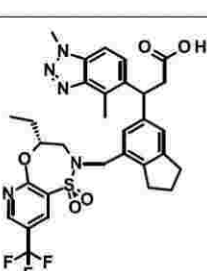
30

40

【 1 4 6 4 】

50

【表 19】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
25(25d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.11 (6H, s), 0.95 (9H, s), 1.35 (12H, s), 2.04-2.12 (2H, m), 2.90-2.95 (4H, m), 4.70 (2H, s), 7.61 (1H, s), 7.63 (1H, s).
25(25e)		MS(ESI/APCI) m/z: 536 [M + H] <sup>+</sup>
25(25f)		MS(ESI/APCI) m/z: 422 [M + H] <sup>+</sup>
25(25g)		MS(ESI/APCI) m/z: 700 [M + H] <sup>+</sup>
25(25h) =25		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92-0.94 (3H, m), 1.44-1.48 (1H, m), 1.61-1.67 (1H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80-2.86 (4H, m), 3.01 (0.5H, dd, J = 8.3, 3.9 Hz), 3.05 (0.5H, dd, J = 8.3, 4.4 Hz), 3.09-3.10 (1H, m), 3.12-3.16 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 4.07-4.08 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.30 (0.5H, d, J = 5.4 Hz), 4.33 (0.5H, d, J = 5.9 Hz), 4.49 (1H, s), 4.89-4.92 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.44 (1H, s), 8.67 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 644 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 6 5 】

10

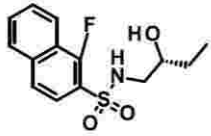
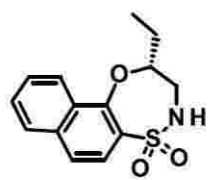
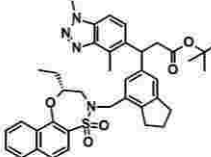
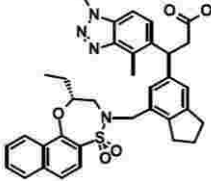
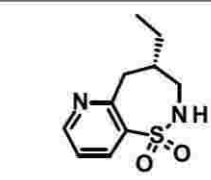
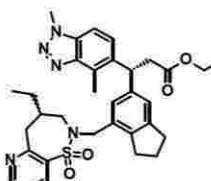
20

30

40

50

【表 20】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
26(26a)		MS(ESI/APCI) m/z: 298 [M + H] <sup>+</sup>
26(26b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.82-1.91 (1H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 4.30-4.36 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.57-7.65 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.39 (1H, d, J = 7.8 Hz).
26(26c)		MS(ESI/APCI) m/z: 681 [M + H] <sup>+</sup>
26(26d) =26		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.91 (1.5H, t, J = 7.6 Hz), 0.95 (1.5H, t, J = 7.6 Hz), 1.63-1.66 (1H, m), 1.82-1.88 (1H, m), 2.00-2.02 (2H, m), 2.79 (1.5H, s), 2.80 (1.5H, s), 2.81-2.86 (3H, m), 2.89 (0.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.92 (0.5H, d, J = 6.3 Hz), 3.02 (0.5H, d, J = 7.8 Hz), 3.05 (0.5H, d, J = 8.0 Hz), 3.09-3.16 (2H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.21 (1.5H, s), 4.22 (1.5H, s), 4.31 (1H, s), 4.38 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 4.41 (0.5H, d, J = 8.8 Hz), 4.90 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00 (1H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 7.85 (2H, t, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H, t, J = 7.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 625 [M + H] <sup>+</sup>
27(27a)	 or enantiomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.17-1.39 (2H, m), 1.75 (1H, s), 3.30-3.56 (3H, m), 3.62 (1H, s), 5.04 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 8.04-8.12 (1H, m), 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 227 [M + H] <sup>+</sup>
27(27b)	 optically active isomer	MS(ESI/APCI) m/z: 602 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 6 6 】

10

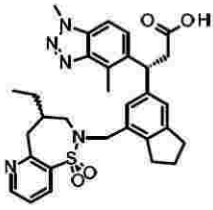
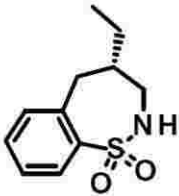
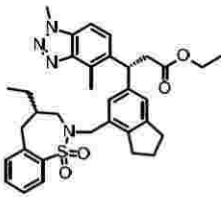
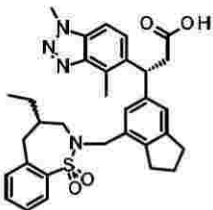
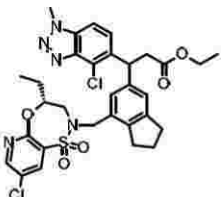
20

30

40

50

【表 2 1】

実施例番号	構造式	物理化学的数据
27(27c)= 27	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.71 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.05-1.11 (1H, m), 1.17-1.23 (1H, m), 1.73-1.75 (1H, m), 1.99-2.03 (2H, m), 2.74-2.82 (7H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 16.1, 8.3 Hz), 3.11 (2H, dd, J = 15.9, 7.6 Hz), 3.45 (1H, br s), 3.58-3.63 (2H, m), 4.21 (3H, s), 4.35 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.90 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.80 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.26-7.32 (3H, m), 8.18 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.60 (1H, d, J = 4.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 574 [M + H] <sup>+</sup>
28(28a)	 <p>or enantiomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.22-1.30 (2H, m), 1.68 (1H, s), 3.26 (2H, br s), 3.48 (1H, br s), 3.60 (1H, br s), 4.67 (1H, br s), 7.22-7.32 (2H, m), 7.37-7.47 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 226 [M + H] <sup>+</sup>
28(28b)	 <p>optically active isomer</p>	MS(ESI/APCI) m/z: 601 [M + H] <sup>+</sup>
28(28c)= 28	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.68 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.02-1.08 (1H, m), 1.13-1.18 (1H, m), 1.62-1.63 (1H, m), 1.98-2.02 (2H, m), 2.78-2.80 (8H, m), 2.88-2.94 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 16.1, 8.3 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 15.6, 7.3 Hz), 3.45-3.47 (2H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 4.21 (3H, s), 4.34 (1H, br s), 4.90 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.82 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31-7.33 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 573 [M + H] <sup>+</sup>
29(29a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96-1.05 (3H, m), 1.11-1.15 (3H, m), 1.45-1.53 (1H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.79-2.93 (4H, m), 3.04-3.16 (3H, m), 3.51-3.66 (1H, m), 4.02-4.06 (3H, m), 4.27-4.30 (3H, m), 4.33-4.44 (2H, m), 5.27 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.95 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.37-7.45 (2H, m), 8.19 (1H, t, J = 2.4 Hz), 8.38-8.40 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 658 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 6 7 】

10

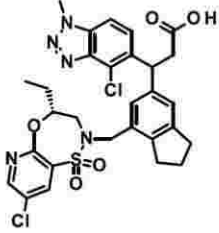

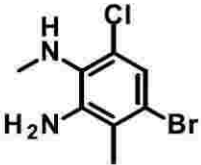
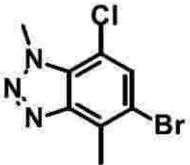
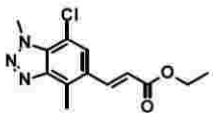
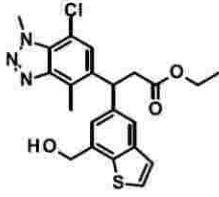
20

30

40

50

【表 2 2】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
29(29b) =29		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.93-1.02 (3H, m), 1.41-1.77 (2H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.76-2.89 (4H, m), 3.05-3.19 (3H, m), 3.48-3.63 (1H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 4.24-4.26 (3H, m), 4.30-4.42 (2H, m), 5.23 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.95 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.15-8.18 (1H, m), 8.35-8.37 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 630 [M + H] <sup>+</sup>
30(30a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.29 (3H, s), 2.84 (3H, d, J = 5.5 Hz), 4.46 (1H, br s), 7.55 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 279, 281 [M + H] <sup>+</sup>
30(30b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.24 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.19 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 7.03 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 249, 251 [M + H] <sup>+</sup>
30(30c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.78 (3H, s), 4.53 (3H, s), 7.59 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 260, 262 [M + H] <sup>+</sup>
30(30d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.83 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (3H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.61 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 15.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 280 [M + H] <sup>+</sup>
30(30e)		MS(ESI/APCI) m/z: 444 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 6 8 】

10

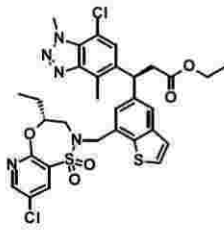
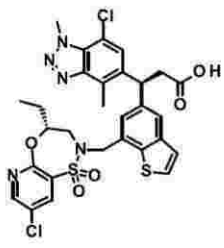
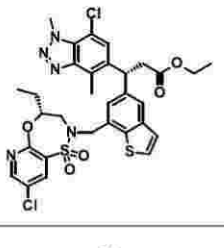
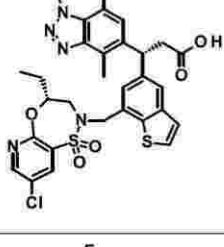
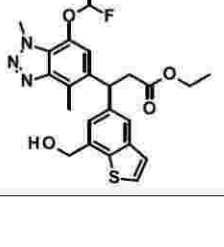
20

30

40

50

【表 2 3】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
30(30h)		MS(ESI/APCI) m/z: 688 [M + H] <sup>+</sup>
30(30i)= 30		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43-1.55 (1H, m), 1.62-1.74 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J = 15.9, 8.0 Hz), 3.16-3.28 (2H, m), 3.63 (1H, dd, J = 14.7, 11.0 Hz), 4.34-4.44 (2H, m), 4.50 (3H, s), 4.68 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.06 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.11 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.65 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 660 [M + H] <sup>+</sup>
31(31a)		MS(ESI/APCI) m/z: 688 [M + H] <sup>+</sup>
31(31b)= 31		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.42-1.53 (1H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J = 15.9, 8.0 Hz), 3.16-3.20 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 15.9, 8.0 Hz), 3.63 (1H, dd, J = 15.0, 10.7 Hz), 4.32-4.46 (2H, m), 4.51 (3H, s), 4.69 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.07 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.11 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.66 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 660 [M + H] <sup>+</sup>
32(32a)		MS(ESI/APCI) m/z: 476 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 6 9 】

10

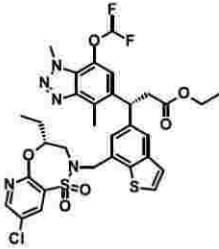
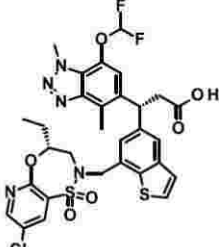
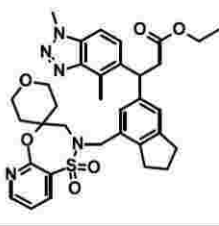
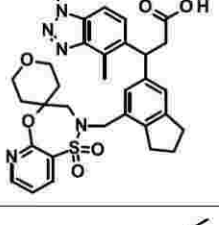
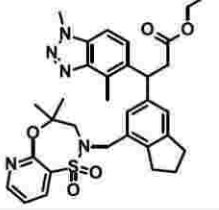
20

30

40

50

【表 2 4】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
32(32d)		MS(ESI/APCI) m/z: 720 [M + H] <sup>+</sup>
32(32e) =32		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.43-1.54 (1H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.11 (1H, dd, J = 15.9, 8.0 Hz), 3.18-3.26 (2H, m), 3.62 (1H, dd, J = 15.0, 10.7 Hz), 4.32-4.43 (2H, m), 4.41 (3H, s), 4.68 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.09 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.66 (1H, t, J = 72.7 Hz), 7.07 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.66 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.40 (1H, d, J = 3.1 Hz).
33(33a)		MS(ESI/APCI) m/z: 646 [M + H] <sup>+</sup>
33(33b) =33		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.31-1.84 (4H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.65-2.86 (7H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.37-3.68 (3H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 3.88-4.04 (2H, m), 4.24-4.31 (1H, m), 4.26 (3H, s), 4.68 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.90-4.95 (1H, m), 6.99 (2H, s), 7.25-7.28 (1H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.48 (1H, d, J = 3.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 618 [M + H] <sup>+</sup>
34(34a)		MS(ESI/APCI) m/z: 604 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
34(34b) =34		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.16 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.99-2.05 (2H, m), 2.77-2.82 (4H, m), 2.83 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz), 3.45 (2H, br s), 4.25 (3H, s), 4.44 (2H, br s), 4.97 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.22-7.25 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 4.9$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 576 $[\text{M} + \text{H}]^+$
35(35a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 277 $[\text{M} + \text{H}]^+$
35(35b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.62-1.71 (1H, m), 1.90-2.08 (3H, m), 2.32-2.42 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.81-4.86 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 8.18 (1H, dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz).
35(35c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.30-1.39 (1H, m), 1.77-1.96 (3H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 2.82-2.87 (7H, m), 3.05 (1H, dd, $J = 14.7, 8.6$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.24 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.96 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 4.9$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 616 $[\text{M} + \text{H}]^+$
35(35d) =35		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.25-1.36 (1H, m), 1.75-1.93 (3H, m), 2.00-2.08 (2H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 2.80-2.87 (7H, m), 3.07 (1H, dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 15.9, 8.0$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.24 (3H, s), 4.35 (2H, s), 4.95 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 4.3$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 588 $[\text{M} + \text{H}]^+$
36(36a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 618 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
36(36b) =36		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.92-2.06 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.73-2.91 (4H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.28 (3H, s), 4.42-4.50 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 4.84-4.89 (1H, m), 4.92 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.35-7.40 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.27 (1H, dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz), 8.57 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 590 $[\text{M} + \text{H}]^+$
37(37a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.68-0.76 (1H, m), 0.82-0.88 (1H, m), 1.00-1.06 (2H, m), 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.99 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.24-2.35 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 15.3, 8.5$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 15.3, 7.3$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (3H, s), 4.90 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.03-5.10 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.60 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 450 $[\text{M} + \text{H}]^+$
37(37c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.70-0.79 (1H, m), 0.82-0.90 (1H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01-1.07 (2H, m), 1.11 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40-1.52 (1H, m), 1.60-1.74 (1H, m), 2.24-2.35 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.03-3.22 (3H, m), 3.61 (1H, dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.29-4.42 (2H, m), 4.58 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 694 $[\text{M} + \text{H}]^+$
37(37d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.68-0.78 (1H, m), 0.82-0.92 (1H, m), 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02-1.07 (2H, m), 1.11 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43-1.56 (1H, m), 1.65-1.77 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.75 (3H, s), 3.02-3.21 (3H, m), 3.58-3.69 (1H, m), 4.03 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.26-4.42 (2H, m), 4.58 (3H, s), 4.66 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 5.04 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 694 $[\text{M} + \text{H}]^+$
37(37e) =37		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.69-0.78 (1H, m), 0.79-0.89 (1H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01-1.08 (2H, m), 1.38-1.51 (1H, m), 1.62-1.75 (1H, m), 2.24-2.33 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.06-3.28 (3H, m), 3.61 (1H, dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz), 4.30-4.44 (2H, m), 4.58 (3H, s), 4.68 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.05 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.07 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 3.1$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 666 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 7 2 】

10

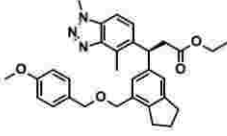
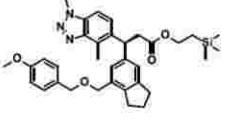
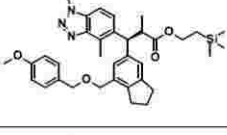
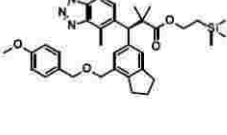
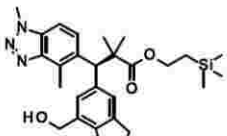
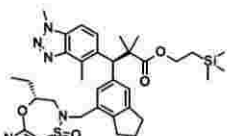
20

30

40

50

【表 2 7】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
38(38a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.98-2.08 (2H, m), 2.76-2.88 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.05 (1H, dd, $J = 15.5, 9.2$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.24 (3H, s), 4.42 (4H, s), 4.95-5.01 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$
38(38b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.03 (9H, s), 0.77-0.86 (2H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.76-2.87 (4H, m), 2.86 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.99-4.07 (2H, m), 4.24 (3H, s), 4.42 (4H, s), 4.93-5.02 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.01 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 586 $[\text{M} + \text{H}]^+$
38(38c)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 600 $[\text{M} + \text{H}]^+$
38(38d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.08 (9H, s), 0.52-0.70 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.98-2.07 (2H, m), 2.76-2.92 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.84-4.00 (2H, m), 4.24 (3H, s), 4.39 (2H, s), 4.42 (2H, s), 4.86 (1H, s), 6.84 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 614 $[\text{M} + \text{H}]^+$
38(38e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.07 (9H, s), 0.53-0.71 (2H, m), 1.31 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.56-1.68 (1H, m), 1.99-2.09 (2H, m), 2.77-2.88 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.85-4.02 (2H, m), 4.24 (3H, s), 4.59 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.86 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 494 $[\text{M} + \text{H}]^+$
38(38f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.07 (9H, s), 0.54-0.69 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30 (3H, s), 1.32-1.41 (1H, m), 1.37 (3H, s), 1.60-1.71 (1H, m), 1.99-2.12 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.79-2.95 (4H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 15.0, 2.1$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz), 3.85-4.04 (3H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 4.25 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.81 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 3.1$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 738 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 7 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
38(38g) =38		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13-1.33 (1H, m), 1.21 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.38-1.55 (1H, m), 1.87-2.06 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.72-2.90 (5H, m), 3.68 (1H, dd, J = 15.3, 10.4 Hz), 4.01 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.25 (3H, s), 4.27-4.35 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.76 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.63 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.20 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 637 [M + H] <sup>+</sup>
39(39a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.70-0.78 (1H, m), 0.84-0.91 (1H, m), 0.99-1.06 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.52-1.58 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.81-2.88 (4H, m), 3.03 (1H, dd, J = 15.3, 8.5 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 4.00 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.57 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.87-4.95 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 434 [M + H] <sup>+</sup>
39(39b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.71-0.79 (1H, m), 0.83-0.91 (1H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.02-1.07 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.52 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.73 (3H, s), 2.76-2.95 (4H, m), 2.96-3.14 (3H, m), 3.56 (1H, dd, J = 15.0, 10.7 Hz), 3.92-4.07 (3H, m), 4.29-4.42 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.58 (3H, s), 4.84-4.92 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 678 [M + H] <sup>+</sup>
39(39c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.70-0.79 (1H, m), 0.84-0.91 (1H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.02-1.08 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.42-1.55 (1H, m), 1.63-1.77 (1H, m), 1.99-2.11 (2H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.76-2.94 (4H, m), 2.97-3.14 (3H, m), 3.58 (1H, dd, J = 15.3, 11.0 Hz), 3.96-4.05 (3H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.57 (3H, s), 4.82-4.91 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 678 [M + H] <sup>+</sup>
39(39d) =39		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.66-0.74 (1H, m), 0.77-0.84 (1H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.93-1.06 (2H, m), 1.22-1.38 (1H, m), 1.44-1.61 (1H, m), 1.89-2.06 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.71-2.85 (4H, m), 2.90 (1H, d, J = 14.6 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 15.9, 8.5 Hz), 3.04 (1H, dd, J = 15.9, 7.3 Hz), 3.64-3.74 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.27-4.35 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.51 (3H, s), 4.70-4.78 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 12.13 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 650 [M + H] <sup>+</sup>
40		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.67-0.77 (1H, m), 0.79-0.89 (1H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.96-1.06 (2H, m), 1.34-1.46 (1H, m), 1.49-1.63 (1H, m), 1.88-2.05 (2H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.71-2.86 (4H, m), 2.91-3.11 (3H, m), 3.66-3.78 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.28-4.37 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.52 (3H, s), 4.68-4.77 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.13 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 650 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 7 4 】

10

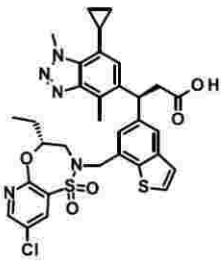
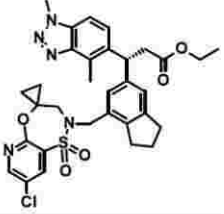
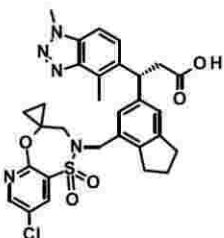
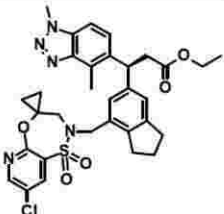
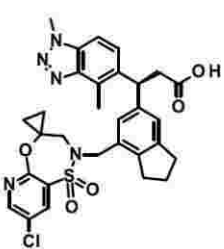
20

30

40

50

【表 2 9】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
41		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.70-0.78 (1H, m), 0.80-0.87 (1H, m), 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01-1.07 (2H, m), 1.42-1.55 (1H, m), 1.63-1.75 (1H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.76 (3H, s), 3.06-3.28 (3H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 15.3, 11.0$ Hz), 4.29-4.44 (2H, m), 4.58 (3H, s), 4.66 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.04 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.08 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 666 $[\text{M} + \text{H}]^+$
42(42a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 636 $[\text{M} + \text{H}]^+$
42(42b) =42		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.41-0.53 (2H, m), 1.07-1.19 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.76-2.90 (4H, m), 2.81 (3H, s), 3.06 (1H, dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz), 3.49 (2H, br s), 4.20-4.33 (2H, m), 4.25 (3H, s), 4.93 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.82 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.28-7.35 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 608 $[\text{M} + \text{H}]^+$
43(43a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 636 $[\text{M} + \text{H}]^+$
43(43b) =43		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.41-0.53 (2H, m), 1.05-1.19 (2H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.76-2.90 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.06 (1H, dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 15.9, 7.9$ Hz), 3.48 (2H, br s), 4.20-4.33 (2H, m), 4.25 (3H, s), 4.93 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.28-7.35 (2H, m), 8.24 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 608 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

20

30

【 1 4 7 5 】

40

50

【表 3 0】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
44(44a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.55 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.00-2.11 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.81-2.88 (4H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 15.7, 8.9$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.43 (3H, s), 4.61 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.90-4.97 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.06 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 408 $[\text{M} + \text{H}]^+$
44(44d)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 652 $[\text{M} + \text{H}]^+$
44(44e) =44		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.75 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.81-2.96 (4H, m), 3.01-3.18 (3H, m), 3.54 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.32-4.42 (1H, m), 4.41 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.44 (3H, s), 4.89 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 624 $[\text{M} + \text{H}]^+$
45(45a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 494 $[\text{M} + \text{H}]^+$
45(45d)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 738 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
45(45e) =45		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.53 (1H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.07-3.27 (3H, m), 3.63 (1H, dd, J = 15.0, 11.3 Hz), 4.32-4.47 (5H, m), 4.69 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.10 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.62 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 710 [M + H] <sup>+</sup>
46(46a)		MS(ESI/APCI) m/z: 738 [M + H] <sup>+</sup>
46(46b) =46		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44-1.55 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 2.82 (3H, s), 3.06-3.27 (3H, m), 3.62 (1H, dd, J = 15.0, 10.7 Hz), 4.33-4.45 (2H, m), 4.40 (3H, s), 4.67 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.04-5.13 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.63 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 710 [M + H] <sup>+</sup>
47(47a)		MS(ESI/APCI) m/z: 618 [M + H] <sup>+</sup>
47(47b) =47		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35-1.49 (1H, m), 1.56-1.70 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.76-2.96 (4H, m), 2.82 (3H, s), 3.00-3.10 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J = 15.9, 7.9 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.96 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.20-4.34 (1H, m), 4.25 (3H, s), 4.40 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.94 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.88 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 590 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 1 4 7 7 】

50

【表 3 2】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
48(48a)		MS(ESI/APCI) m/z: 637 [M + H] <sup>+</sup>
48(48b) =48		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.43-1.55 (1H, m), 1.69-1.84 (1H, m), 1.98-2.13 (2H, m), 2.76-2.88 (3H, m), 2.82 (3H, s), 2.89-2.99 (2H, m), 3.05 (1H, dd, J = 15.9, 8.5 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 15.9, 7.3 Hz), 3.65-3.79 (2H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.25 (3H, s), 4.50 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.90-4.97 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.56-7.61 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 609 [M + H] <sup>+</sup>
49(49a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.84-0.92 (2H, m), 1.03-1.13 (2H, m), 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.27-2.32 (1H, m), 2.85 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.60 (3H, s), 6.39 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.38 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 16.1 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 286 [M + H] <sup>+</sup>
49(49b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.70-0.76 (1H, m), 0.83-0.90 (1H, m), 1.00-1.05 (2H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.24-2.33 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 15.6, 8.3 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 15.4, 7.6 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.56 (3H, s), 4.90 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.07 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.59 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 450 [M + H] <sup>+</sup>
49(49c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.72-0.78 (1H, m), 0.82-0.90 (1H, m), 0.94-1.00 (3H, m), 1.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.41-1.52 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.75-2.76 (3H, m), 3.04-3.20 (3H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.30-4.41 (2H, m), 4.58 (3H, s), 4.64-4.70 (1H, m), 5.02-5.08 (1H, m), 7.06-7.14 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.41 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 694 [M + H] <sup>+</sup>
49(49d) =49		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.70-0.77 (1H, m), 0.79-0.87 (1H, m), 0.91-0.99 (3H, m), 1.01-1.07 (2H, m), 1.40-1.55 (1H, m), 1.58-1.75 (1H, m), 2.25-2.37 (1H, m), 2.75-2.75 (3H, m), 3.08-3.24 (3H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 4.29-4.44 (2H, m), 4.57 (3H, s), 4.62-4.73 (1H, m), 5.02-5.06 (1H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.64 (1H, s), 8.22 (1H, dd, J = 3.9, 2.4 Hz), 8.40 (1H, t, J = 2.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 666 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 7 8 】

10

20

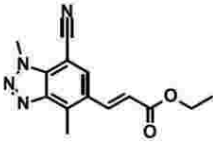
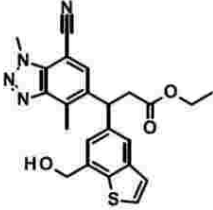
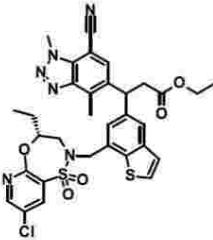
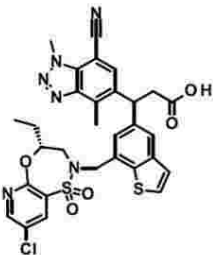


30

40

50



【表 3 4】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
52(52a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.37 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.97 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.55 (3H, s), 6.45 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 8.01-8.07 (2H, m).
52(52b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.93 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.11 (1H, dd, $J = 15.9, 8.5$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.6, 7.3$ Hz), 4.51 (3H, s), 4.92 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.12 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, s).
52(52c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.98-1.03 (3H, m), 1.12-1.17 (3H, m), 1.48-1.58 (1H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 3.51-3.71 (1H, m), 4.06 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.24-4.47 (2H, m), 4.52 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.07-5.13 (1H, m), 7.10-7.13 (1H, m), 7.33 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 8.21-8.24 (1H, m), 8.40-8.42 (1H, m).
52(52d) =52		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95-1.02 (3H, m), 1.46-1.76 (2H, m), 2.90-2.95 (3H, m), 3.09-3.29 (3H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 4.35-4.47 (2H, m), 4.51 (3H, s), 4.65-4.69 (1H, m), 5.09 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.60-7.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 8.21-8.23 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m).
53(53a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 282, 284 $[\text{M} + \text{H}]^+$
53(53b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.47 (3H, s), 6.98 (1H, br s), 8.05-8.11 (1H, m), 8.34 (1H, s).

10

20



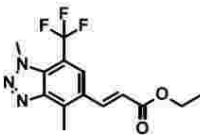
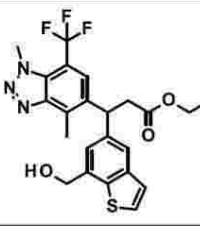
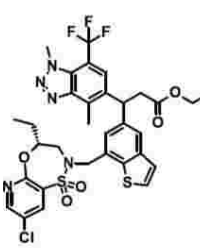
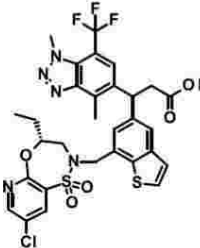
30

40

【 1 4 8 0 】

50

【表 3 5】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
53(53d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.31 (3H, s), 2.69 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.17 (1H, br s), 4.21 (2H, br s), 7.19 (1H, s).
53(53e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.90 (3H, s), 4.41 (3H, s), 7.95 (1H, s).
53(53f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.97 (3H, s), 4.31 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.42 (3H, s), 6.48 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.10 (1H, d, $J = 16.1$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 314 [ $M + H$ ] $^+$
53(53g)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.91 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 15.6, 8.3$ Hz), 3.23 (1H, dd, $J = 15.6, 7.3$ Hz), 4.00-4.07 (2H, m), 4.39 (3H, s), 4.90-4.93 (2H, m), 5.15 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 478 [ $M + H$ ] $^+$
53(53h)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95-1.00 (3H, m), 1.11-1.17 (3H, m), 1.45-1.59 (1H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 2.91 (3H, s), 3.09-3.26 (3H, m), 3.51-3.71 (1H, m), 4.02-4.08 (2H, m), 4.24-4.45 (2H, m), 4.40 (3H, s), 4.64-4.72 (1H, m), 5.11-5.18 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.22-8.23 (1H, m), 8.40-8.42 (1H, m). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 722 [ $M + H$ ] $^+$
53(53i)= 53		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.92-1.01 (3H, m), 1.44-1.75 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.11-3.33 (3H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 4.34-4.44 (5H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 5.11-5.16 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.33 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 694 [ $M + H$ ] $^+$

【 1 4 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
54(54a)		major rotamer: $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.41 (3H, s), 7.38 (1H, s), 7.45 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.47 (1H, s).
54(54b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.42 (3H, s), 7.05 (1H, s), 7.74 (1H, s), 8.31 (1H, s).
54(54c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.32 (3H, s), 2.89 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.47 (1H, s), 7.43 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 329 $[\text{M} + \text{H}]^+$
54(54d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.25 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.13 (1H, s), 4.12 (2H, s), 6.91 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 299 $[\text{M} + \text{H}]^+$
54(54e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.81 (3H, s), 4.42 (3H, s), 7.50 (1H, s).

【 1 4 8 2 】

10

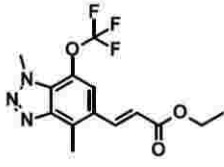
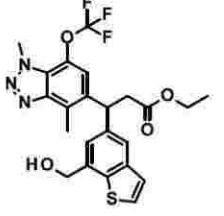
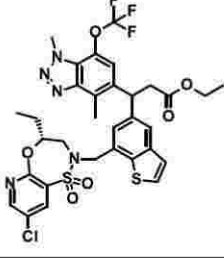
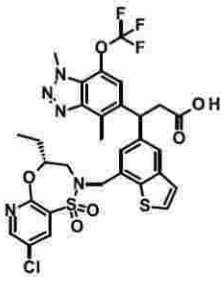
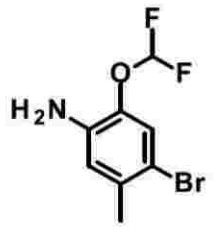
20

30

40

50

【表 3 7】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
54(54f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.37 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.89 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.43 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 15.6$ Hz).
54(54g)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.82 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.83 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J = 15.6, 8.3$ Hz), 3.18 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (3H, s), 4.91 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.11 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.31 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.45 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.60 (1H, s).
54(54h)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95-1.00 (3H, m), 1.13 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44-1.74 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.04-3.11 (1H, m), 3.14-3.21 (2H, m), 3.51-3.70 (1H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.24-4.42 (2H, m), 4.40 (3H, s), 4.67 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.08-5.13 (1H, m), 7.12 (1H, s), 7.24-7.28 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.63 (1H, s), 8.22-8.24 (1H, m), 8.40-8.43 (1H, m).
54(54i)= 54		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.93-0.99 (3H, m), 1.42-1.75 (2H, m), 2.82 (3H, s), 3.08-3.25 (3H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 4.35-4.44 (5H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 5.05-5.11 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.21-7.24 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 8.22-8.24 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m).
55(55a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.28 (3H, s), 3.80 (2H, br s), 6.42 (1H, t, $J = 74.0$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.19 (1H, s).

【 1 4 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

実施例番号	構造式	物理化学的数据
55(55c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.40 (3H, s), 6.36-6.71 (1H, m), 7.05-7.20 (1H, m), 7.68 (1H, s), 8.26-8.37 (1H, m).
55(55d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.30 (3H, s), 2.86 (3H, d, J = 5.4 Hz), 4.45 (1H, br s), 6.45 (1H, t, J = 73.0 Hz), 7.32 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 311, 313 [M + H] <sup>+</sup>
55(55e)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.25 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.20 (1H, br s), 4.13 (2H, br s), 6.46 (1H, t, J = 74.0 Hz), 6.78 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 281, 283 [M + H] <sup>+</sup>
55(55f)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.78 (3H, s), 4.43 (3H, s), 6.67 (1H, t, J = 72.5 Hz), 7.33 (1H, s).
55(55g)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.86 (3H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.44 (3H, s), 6.37 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.69 (1H, t, J = 72.5 Hz), 7.35 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 16.1 Hz).

【 1 4 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
55(55h)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.84 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.81 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 15.4, 8.5$ Hz), 3.19 (1H, dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.40 (3H, s), 4.91 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.11 (1H, dd, $J = 8.5, 7.6$ Hz), 6.61 (1H, t, $J = 73.0$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.61 (1H, s).
55(55i)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95-1.01 (3H, m), 1.13 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44-1.74 (2H, m), 2.79-2.81 (3H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.14-3.22 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.34-4.42 (5H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 5.06-5.11 (1H, m), 6.51-6.83 (1H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.21-8.23 (1H, m), 8.39-8.42 (1H, m).
55(55j)= 55		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94-1.00 (3H, m), 1.42-1.72 (2H, m), 2.78 (3H, s), 3.06-3.14 (1H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 4.32-4.43 (5H, m), 4.62-4.70 (1H, m), 5.05-5.11 (1H, m), 6.49-6.81 (1H, m), 7.05-7.08 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.20-8.23 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m).
56(56a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 225 $[\text{M} + \text{H}]^+$
56(56b)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 303, 305 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10

20

30

40

【 1 4 8 5 】

50

【表 4 0】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
56(56c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.35 (6H, s), 1.75 (1H, s), 2.32 (3H, s), 3.03 (2H, s), 3.56 (3H, br s), 6.49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).
56(56d)		MS(ESI/APCI) m/z: 284, 286 $[\text{M} + \text{H}]^+$
56(56e)		MS(ESI/APCI) m/z: 304 $[\text{M} + \text{H}]^+$
56(56f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.26-1.31 (6H, m), 1.95 (1H, br s), 2.29 (1H, br s), 2.90 (3H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 15.4, 8.1$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.53 (2H, s), 4.90 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 5.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.66 (1H, s).
56(56g)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.88 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.95 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.22-1.30 (6H, m), 1.38-1.70 (2H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.02-3.22 (3H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.21-4.39 (2H, m), 4.52 (2H, s), 4.60-4.66 (1H, m), 5.06-5.12 (1H, m), 7.04-7.10 (1H, m), 7.29-7.41 (3H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.18-8.19 (1H, m), 8.29-8.39 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 712 $[\text{M} + \text{H}]^+$
56(56h) =56		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.86 (1.5H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.92 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26 (6H, s), 1.35-1.48 (1H, m), 1.55-1.67 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.05-3.23 (3H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 4.21-4.38 (2H, m), 4.51 (2H, s), 4.59-4.66 (1H, m), 5.04-5.09 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.66 (1H, s), 8.17-8.19 (1H, m), 8.29-8.38 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 684 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 8 6 】

10

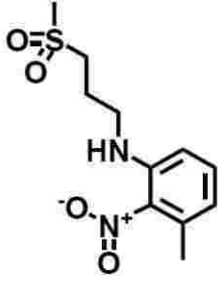
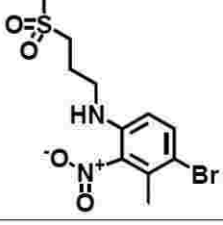
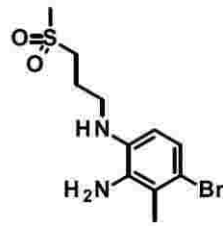
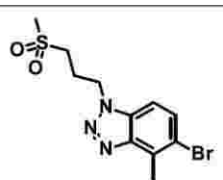
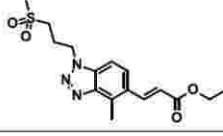
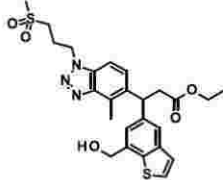
20

30

40

50

【表 4 1】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
57(57a)		MS(ESI/APCI) m/z: 273 [M + H] <sup>+</sup>
57(57b)		MS(ESI/APCI) m/z: 351, 353 [M + H] <sup>+</sup>
57(57c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.18-2.25 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.93 (3H, s), 3.19 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.29 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.53 (1H, br s), 6.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz).
57(57d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.60-2.65 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.05 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.83 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 332, 334 [M + H] <sup>+</sup>
57(57e)		MS(ESI/APCI) m/z: 352 [M + H] <sup>+</sup>
57(57f)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.55-2.60 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.04 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 15.1, 8.3 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 15.6, 7.3 Hz), 4.04 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.77 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.91 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.15 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.23 (1H, s), 7.31-7.36 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.65 (1H, s).

10

20

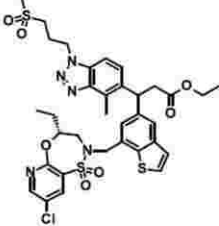
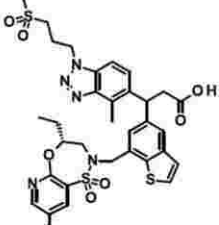
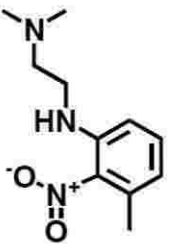
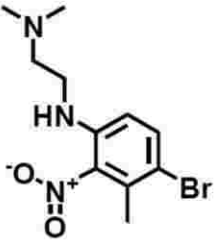
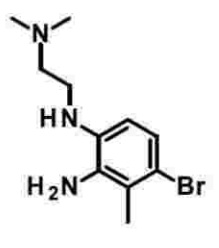
30

40

【 1 4 8 7 】

50

【表 4 2】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
57(57g)		MS(ESI/APCI) m/z: 760 [M + H] <sup>+</sup>
57(57h) =57		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.90-0.97 (3H, m), 1.40-1.72 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.03 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.08-3.26 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.29-4.39 (2H, m), 4.61-4.67 (1H, m), 4.76 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.11 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.32-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.64 (1H, s), 8.18-8.20 (1H, m), 8.35-8.38 (1H, m).
58(58a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.27 (6H, s), 2.46 (3H, s), 2.57 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.23 (2H, q, J = 5.7 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.79 (1H, br s), 7.21 (1H, t, J = 7.8 Hz).
58(58b)		MS(ESI/APCI) m/z: 302, 304 [M + H] <sup>+</sup>
58(58c)		MS(ESI/APCI) m/z: 272, 274 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 1 4 8 8 】

50

【表 4 3】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
58(58d)		MS(ESI/APCI) m/z: 283, 285 [M + H] <sup>+</sup>
58(58e)		MS(ESI/APCI) m/z: 303 [M + H] <sup>+</sup>
58(58f)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.27-2.30 (6H, m), 2.82-2.88 (2H, m), 2.87 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 15.1, 8.3 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 15.4, 7.6 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.62-4.68 (2H, m), 4.89 (2H, s), 5.13 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.64 (1H, s).
58(58h) =58		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.94 (2H, t, J = 7.4 Hz), 0.97 (1H, t, J = 7.4 Hz), 1.45-1.52 (1H, m), 1.66-1.71 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.74 (1H, br s), 2.88 (3H, s), 2.93-2.95 (1H, br m), 3.10-3.22 (3H, m), 3.67 (1H, q, J = 13.3 Hz), 4.02 (1H, s), 4.31-4.37 (2H, m), 4.45-4.49 (1H, br m), 4.69 (1H, d, J = 14.6 Hz), 5.15 (1H, br s), 7.15 (1H, br s), 7.24 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.46-7.49 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz).
59(59a)		MS(APCI) m/z: 411 [M + H] <sup>+</sup>
59(59b)		MS(ESI/APCI) m/z: 655 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
59(59c)= 59		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.43-1.51 (1H, m), 1.63-1.70 (1H, m), 2.73 (3H, s), 3.03-3.24 (3H, m), 3.66 (1H, q, $J = 12.9$ Hz), 4.24 (3H, s), 4.30-4.36 (2H, m), 4.61 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.00 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.50 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 8.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 627 $[\text{M} + \text{H}]^+$
60(60a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.50 (3H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.97 (1H, br s).
60(60c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.32 (3H, s), 3.43-3.73 (5H, m), 6.52 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).
60(60d)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 294, 296 $[\text{M} + \text{H}]^+$
60(60e)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 314 $[\text{M} + \text{H}]^+$
60(60f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.07 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.90 (3H, s), 3.11 (1H, dd, $J = 15.6, 8.3$ Hz), 3.22 (1H, dd, $J = 15.6, 7.3$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.90 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.12-5.20 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.63 (1H, s).

10

20

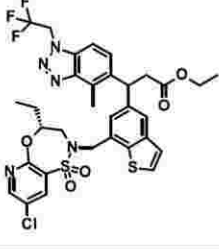
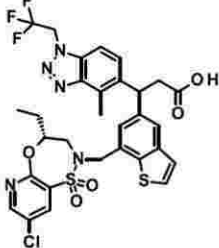
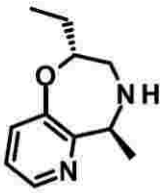
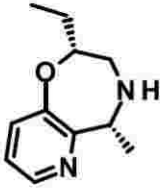
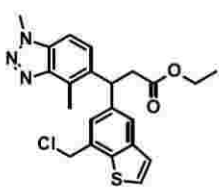
30

【 1 4 9 0 】

40

50

【表 4 5】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
60(60g)		MS(ESI/APCI) m/z: 722 [M + H] <sup>+</sup>
60(60h) =60		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92 (1.5H, t, J = 6.6 Hz), 0.94 (1.5H, t, J = 6.6 Hz), 1.41-1.50 (1H, m), 1.60-1.69 (1H, m), 2.86 (3H, s), 3.09-3.25 (3H, m), 3.61 (1H, q, J = 13.0 Hz), 4.32-4.39 (2H, m), 4.66 (1H, t, J = 12.4 Hz), 5.10 (1H, t, J = 7.2 Hz), 5.15-5.22 (2H, m), 7.14 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.66 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 694 [M + H] <sup>+</sup>
61(61a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.10 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.50-1.56 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.65-1.74 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J = 13.9, 10.0 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 13.9, 1.5 Hz), 3.49-3.55 (1H, m), 4.19 (1H, q, J = 7.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (1H, d, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 193 [M + H] <sup>+</sup>
61(61b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51-1.56 (4H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 3.04 (1H, dd, J = 14.4, 1.7 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.6, 9.3 Hz), 3.59-3.64 (1H, m), 4.31 (1H, q, J = 7.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 4.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 193 [M + H] <sup>+</sup>
61(61c)		MS(ESI/APCI) m/z: 428 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 9 1 】

10

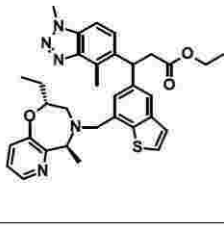
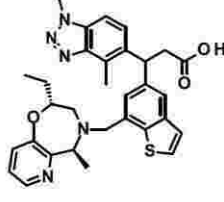
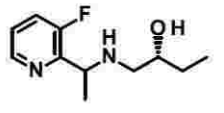
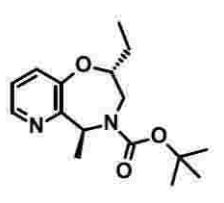
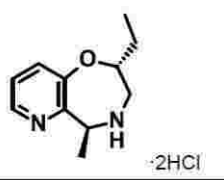
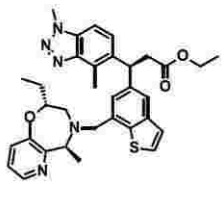
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
61(61d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.88 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 0.94 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.22-1.32 (1H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.69-1.73 (3H, m), 2.84 (3H, s), 2.86-2.96 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 15.0, 8.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 15.0, 7.1 Hz), 3.45 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.81-3.89 (1H, m), 3.97-4.07 (3H, m), 4.24 (3H, s), 4.52-4.58 (1H, m), 5.05-5.09 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 13.7 Hz), 7.11-7.16 (1H, m), 7.23-7.27 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.55 (1H, d, J = 10.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 584 [M + H] <sup>+</sup>
61(61e) =61		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91-0.96 (1.5H, m), 0.98-1.03 (1.5H, m), 1.37-1.71 (5H, m), 2.65 (1.5H, s), 2.73 (1.5H, s), 2.93-3.08 (2.5H, m), 3.10-3.22 (1H, m), 3.45-3.52 (0.5H, m), 3.62-3.69 (0.5H, m), 3.81-3.89 (0.5H, m), 3.92-4.02 (1H, m), 4.07-4.16 (1.5H, m), 4.23-4.27 (3H, m), 4.44-4.51 (0.5H, m), 4.87-5.02 (1H, m), 7.01-7.20 (3H, m), 7.29-7.51 (5H, m), 8.17-8.32 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 556 [M + H] <sup>+</sup>
62(62a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.87-0.92 (3H, m), 1.30-1.43 (5H, m), 1.46-1.70 (1H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.49-2.62 (1H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.46-3.57 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 9.0 Hz), 8.35-8.39 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 213 [M + H] <sup>+</sup>
62(62b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.04 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34-1.48 (9H, m), 1.51-1.62 (2H, m), 1.64 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.47-3.58 (1H, m), 3.94-4.06 (2H, m), 5.31-5.73 (1H, m), 7.09 (1H, br s), 7.22-7.26 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 293 [M + H] <sup>+</sup>
62(62c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.63-1.77 (5H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.73-3.84 (1H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 4.9 Hz), 9.48-9.58 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 193 [M + H] <sup>+</sup> -2HCl
62(62d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.24-1.33 (1H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 1.71 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.84-2.90 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.94 (1H, dd, J = 14.1, 9.8 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 3.44 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.80-3.90 (1H, m), 3.97-4.06 (3H, m), 4.24 (3H, s), 4.56 (1H, q, J = 7.2 Hz), 5.03-5.10 (1H, m), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.56 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 584 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 4 9 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
62(62e) =62		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.50-1.60 (1H, m), 1.62-1.75 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.98 (1H, dd, J = 12.6, 5.2 Hz), 3.02-3.10 (2H, m), 3.51-3.57 (1H, m), 3.89 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.09-4.19 (3H, m), 4.29 (3H, s), 4.93 (1H, dd, J = 10.4, 4.9 Hz), 7.08 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.21-7.25 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.41 (2H, t, J = 9.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 556 [M + H] <sup>+</sup>
63(63a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.20-1.29 (1H, m), 1.45-1.53 (1H, m), 1.71 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.84 (3H, s), 2.86-2.96 (2H, m), 3.06 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 3.45 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.79-3.88 (1H, m), 4.00 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.06 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.24 (3H, s), 4.55 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.07 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.96 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.0, 4.3 Hz), 7.23-7.26 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.54 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 4.3 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 584 [M + H] <sup>+</sup>
63(63b) =63		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.38-1.49 (1H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.57-1.69 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.98-3.07 (2H, m), 3.13-3.24 (2H, m), 3.68 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.95-4.04 (2H, m), 4.27 (3H, s), 4.47-4.55 (1H, m), 5.02 (1H, dd, J = 9.5, 6.4 Hz), 7.11 (1H, br s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.46-7.51 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 556 [M + H] <sup>+</sup>
64(64a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.11 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.26-1.35 (1H, m), 1.49-1.58 (1H, m), 1.72 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.79 (3H, s), 2.85-2.91 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.03 (1H, dd, J = 15.6, 8.9 Hz), 3.15 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 3.46 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.83-3.91 (1H, m), 3.99-4.08 (3H, m), 4.49 (3H, s), 4.57 (1H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.55 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 4.3 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 618 [M + H] <sup>+</sup>
64(64b) =64		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.50-1.58 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.94-3.09 (3H, m), 3.53 (1H, dd, J = 14.4, 2.8 Hz), 3.88 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.09-4.19 (3H, m), 4.55 (3H, s), 4.88 (1H, dd, J = 9.8, 5.5 Hz), 7.06 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.41-7.44 (2H, m), 8.33 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 590 [M + H] <sup>+</sup>
65(65a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.19-1.31 (1H, m), 1.42-1.59 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.91-2.07 (2H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.77-2.90 (5H, m), 2.82 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J = 15.3, 9.2 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.14 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.69 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.78-3.87 (1H, m), 3.99 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.24 (3H, s), 4.45 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.89-4.96 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 568 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 1 4 9 3 】

50

【表 4 8】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
65(65b) =65		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.82 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.07-1.20 (1H, m), 1.33-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.82-1.98 (2H, m), 2.61-2.87 (6H, m), 2.69 (3H, s), 2.90-3.10 (3H, m), 3.57 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.82-3.93 (1H, m), 4.23 (3H, s), 4.33 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.71-4.78 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 4.3 Hz), 7.36-7.42 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 12.08 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 540 [M + H] <sup>+</sup>
66(66a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.18-1.31 (1H, m), 1.47-1.59 (1H, m), 1.61 (3H, d, J = 7.1 Hz), 1.91-2.04 (2H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.75-2.91 (5H, m), 2.82 (3H, s), 3.02 (1H, dd, J = 15.3, 9.2 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.14 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.76-3.85 (1H, m), 3.99 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.24 (3H, s), 4.45 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.89-4.96 (1H, m), 6.88 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.28 (1H, d, J = 4.9 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 568 [M + H] <sup>+</sup>
66(66b) =66		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11-1.20 (1H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.85-1.97 (2H, m), 2.59-2.86 (6H, m), 2.69 (3H, s), 2.98 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.09 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.82-3.93 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.33 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.74 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.89 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 4.9, 1.5 Hz), 12.09 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 540 [M + H] <sup>+</sup>
67(67a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.79 (3H, dd, J = 5.8, 0.7 Hz), 3.70 (1H, br s), 7.36 (1H, s).
67(67b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.58-2.72 (4H, m), 4.08 (2H, br s), 6.83 (1H, s).
67(67c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 2.69 (3H, s), 2.77 (3H, s), 4.46 (3H, s), 7.32 (1H, s).
67(67d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.72 (3H, s), 2.85 (3H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.47 (3H, s), 6.39 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.39 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 15.9 Hz).

【 1 4 9 4 】

10

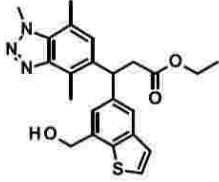
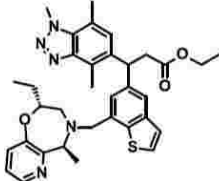
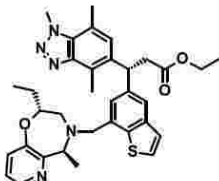
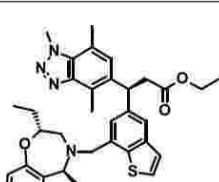
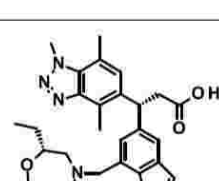
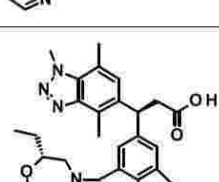
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
67(67e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.79 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.82 (3H, s), 3.04-3.12 (1H, m), 3.17-3.24 (1H, m), 4.03 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.43 (3H, s), 4.90 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.63 (1H, s).
67(67f)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$
67(67g)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.17-1.31 (1H, m), 1.45-1.57 (1H, m), 1.72 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.78 (3H, s), 2.82-2.96 (2H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 15.5, 8.5$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 15.5, 7.6$ Hz), 3.45 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.78-3.89 (1H, m), 3.96-4.09 (3H, m), 4.43 (3H, s), 4.56 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.54 (1H, s), 8.30 (1H, dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$
67(67h)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.10 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.20-1.39 (1H, m), 1.47-1.63 (1H, m), 1.71 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.85-2.99 (2H, m), 3.03 (1H, dd, $J = 15.3, 8.5$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz), 3.44 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.82-3.91 (1H, m), 3.96-4.07 (3H, m), 4.43 (3H, s), 4.57 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.98-5.06 (1H, m), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.56 (1H, s), 8.29 (1H, dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$
67(67i)= 67		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.36-1.48 (1H, m), 1.54 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.56-1.67 (1H, m), 2.70 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.97-3.05 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.92-4.06 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.45 (3H, s), 4.51 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.97 (1H, dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz), 7.11 (2H, s), 7.13-7.22 (2H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.42 (1H, s), 8.23 (1H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 570 $[\text{M} + \text{H}]^+$
68		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.03 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.44-1.58 (1H, m), 1.48 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.61-1.76 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.96 (1H, dd, $J = 13.1, 5.2$ Hz), 3.01-3.11 (2H, m), 3.43-3.53 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.08-4.23 (3H, m), 4.47 (3H, s), 4.89 (1H, dd, $J = 10.1, 5.2$ Hz), 7.06 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.29 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 8.32 (1H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 570 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 9 5 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
69(69a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.34 (1H, m), 1.49-1.65 (1H, m), 1.61 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.93-2.03 (2H, m), 2.61-2.72 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.76 (3H, s), 2.78-2.93 (5H, m), 3.00 (1H, dd, $J = 15.5, 8.9$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 15.5, 6.7$ Hz), 3.15 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.68 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.78-3.87 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.43 (3H, s), 4.47 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.84-4.92 (1H, m), 6.91 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 8.2, 4.6$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz), 8.28 (1H, dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 582 $[\text{M} + \text{H}]^+$
69(69b) =69		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.02 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.46-1.60 (1H, m), 1.62-1.73 (1H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.66-2.85 (3H, m), 2.75 (3H, s), 2.86-3.07 (4H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.57 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.81 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 4.05-4.16 (1H, m), 4.19-4.30 (1H, m), 4.46 (3H, s), 4.75 (1H, dd, $J = 10.7, 5.2$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 4.9$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 554 $[\text{M} + \text{H}]^+$
70(70a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.25-1.33 (1H, m), 1.48-1.56 (1H, m), 1.72 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.79 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J = 14.7, 3.1$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 14.4, 10.1$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 15.3, 8.6$ Hz), 3.15 (1H, dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz), 3.46 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.80-3.88 (1H, m), 3.98-4.09 (3H, m), 4.50 (3H, s), 4.56 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 5.02 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, br s), 7.15 (1H, dd, $J = 8.0, 4.9$ Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.30 (1H, dd, $J = 4.9, 1.2$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 618 $[\text{M} + \text{H}]^+$
70(70b) =70		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.48 (1H, m), 1.53 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.57-1.68 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.98-3.04 (2H, m), 3.13 (1H, dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz), 3.21 (1H, dd, $J = 14.1, 2.5$ Hz), 3.67 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.96-4.05 (2H, m), 4.46-4.52 (1H, m), 4.51 (3H, s), 4.97 (1H, dd, $J = 9.5, 6.4$ Hz), 7.09 (1H, br s), 7.16 (1H, dd, $J = 8.3, 4.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.35-7.39 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 4.9, 1.8$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 590 $[\text{M} + \text{H}]^+$
71(71a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.55 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.02-2.12 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.82-2.89 (4H, m), 3.02 (1H, dd, $J = 15.6, 8.9$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 15.6, 7.0$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.50 (3H, s), 4.62 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.89-4.97 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.31 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 428 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 4 9 6 】

10

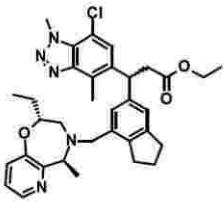
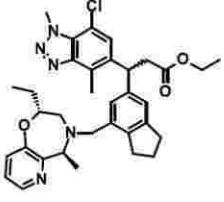
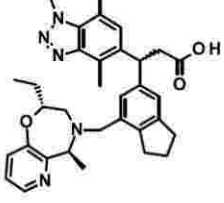
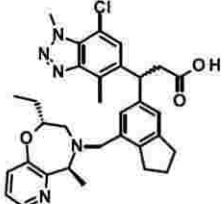
20

30

40

50

【表 5 1】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
71(71c)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20-1.62 (2H, m), 1.61 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.90-2.09 (2H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.77 (3H, s), 2.78-2.91 (5H, m), 2.94-3.10 (2H, m), 3.16 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.69 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.78-3.90 (1H, m), 3.95-4.08 (2H, m), 4.42-4.53 (4H, m), 4.83-4.92 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 4.3 Hz), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, d, J = 4.3 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 602 [M + H] <sup>+</sup>
71(71d)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.21-1.57 (2H, m), 1.61 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.90-2.09 (2H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.76 (3H, s), 2.79-2.92 (5H, m), 2.98 (1H, dd, J = 15.3, 9.2 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 15.3, 7.3 Hz), 3.16 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.70 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.77-3.90 (1H, m), 3.96-4.07 (2H, m), 4.41-4.53 (1H, m), 4.49 (3H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 6.90 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.23-7.29 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 602 [M + H] <sup>+</sup>
71(71e) =71	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.12-1.46 (2H, m), 1.50 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.84-2.00 (2H, m), 2.60-2.88 (6H, m), 2.67 (3H, s), 2.94-3.05 (2H, m), 3.10 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.59 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.86-3.96 (1H, m), 4.29-4.39 (1H, m), 4.44 (3H, s), 4.67-4.75 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 4.9 Hz), 12.14 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 574 [M + H] <sup>+</sup>
72	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.09-1.45 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.82-2.02 (2H, m), 2.63-2.87 (6H, m), 2.69 (3H, s), 2.97-3.05 (2H, m), 3.09 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.58 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.81-3.94 (1H, m), 4.29-4.38 (1H, m), 4.43 (3H, s), 4.69-4.77 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.41 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 4.9 Hz), 12.15 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 574 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

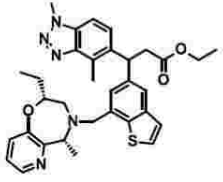
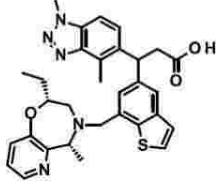
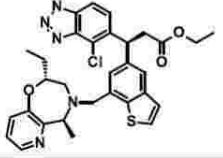
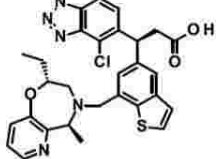
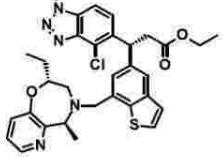
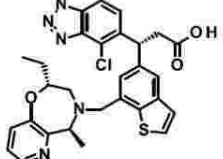
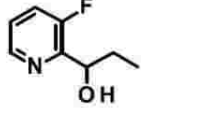
30

【 1 4 9 7 】

40

50

【表 5 2】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
73(73a)		MS(ESI/APCI) m/z: 584 [M + H] <sup>+</sup>
73(73b) =73		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.08 (1.5H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (1.5H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.46 (3H, m), 1.50-1.80 (2H, m), 2.56-2.78 (3H, m), 2.76-4.15 (8H, m), 4.21-4.34 (3H, m), 4.81-5.04 (1H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.18-7.61 (6H, m), 8.13-8.45 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 556 [M + H] <sup>+</sup>
74(74c)		MS(ESI/APCI) m/z: 604 [M + H] <sup>+</sup>
74(74d) =74		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.02 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.46-1.55 (1H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.60-1.72 (1H, m), 3.00-3.06 (2H, m), 3.11 (1H, dd, J = 13.5, 10.4 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 14.7, 3.1 Hz), 3.80 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 4.20-4.27 (1H, m), 4.30 (3H, s), 5.28 (1H, dd, J = 10.1, 5.8 Hz), 7.11 (1H, s), 7.18-7.22 (2H, m), 7.37-7.42 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 576 [M + H] <sup>+</sup>
75(75a)		MS(ESI/APCI) m/z: 604 [M + H] <sup>+</sup>
75(75b) =75		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33-1.44 (1H, m), 1.51-1.62 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 7.4 Hz), 2.93-3.01 (1H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.18 (1H, dd, J = 14.4, 9.5 Hz), 3.62 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.92-3.99 (1H, m), 4.03 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.27 (3H, s), 4.49 (1H, q, J = 7.0 Hz), 5.36 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.34-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 576 [M + H] <sup>+</sup>
76(76a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.79-0.87 (3H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.71-1.86 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.78-4.90 (1H, m), 7.11-7.18 (1H, m), 7.28-7.36 (1H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【 1 4 9 8 】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
76(76b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.10-1.32 (3H, m), 3.13-3.24 (2H, m), 7.43-7.60 (2H, m), 8.47 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 154 [M + H] <sup>+</sup>
76(76c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.83-0.96 (6H, m), 1.30-1.47 (2H, m), 1.57-1.88 (2H, m), 2.15-2.32 (1H, m), 2.42-2.62 (1H, m), 3.32-3.60 (1H, m), 3.90-4.06 (1H, m), 7.12-7.19 (1H, m), 7.32-7.39 (1H, m), 8.33-8.48 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 227 [M + H] <sup>+</sup>
76(76d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1.10-1.27 (6H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 2.19-2.32 (1H, m), 2.36-2.49 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.70-3.76 (1H, m), 4.31-4.44 (1H, m), 4.88-4.92 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 207 [M + H] <sup>+</sup> optically active isomer
76(76e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 0.93-1.00 (3H, m), 1.16-1.24 (3H, m), 1.73-1.99 (2H, m), 2.16-2.38 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.79-3.91 (1H, m), 4.15-4.33 (1H, m), 4.91-4.96 (1H, m), 8.02-8.16 (1H, m), 8.35 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 207 [M + H] <sup>+</sup> optically active isomer
76(76f)		MS(ESI/APCI) m/z: 598 [M + H] <sup>+</sup> optically active isomer
76(76g) =76		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.64 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.52-1.62 (1H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.96 (1H, dd, J = 11.7, 4.9 Hz), 3.02 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 15.0, 6.4 Hz), 3.61-3.74 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.17-4.23 (2H, m), 4.31 (3H, s), 4.91 (1H, dd, J = 11.0, 4.3 Hz), 7.07 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.24-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 570 [M + H] <sup>+</sup> optically active isomer

【 1 4 9 9 】

10

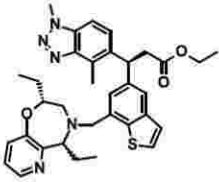
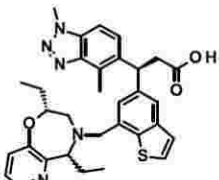
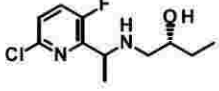
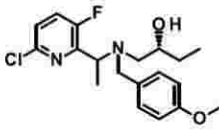
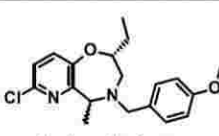
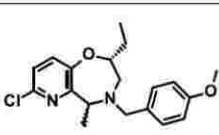
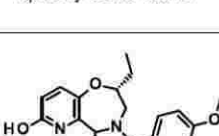
20

30

40

50

【表 5 4】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
77(77a)	 optically active isomer	MS(ESI/APCI) m/z: 598 [M + H] <sup>+</sup>
77(77b) =77	 optically active isomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.66 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.47-1.60 (1H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.81-2.00 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.96 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 13.5, 6.1 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 13.5, 9.2 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 15.3, 10.4 Hz), 3.64 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.86-3.94 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.97 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.23 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 9.2, 6.1 Hz), 7.01 (1H, s), 7.22-7.31 (3H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.44-7.47 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.69-7.70 (1H, m), 8.26 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 570 [M + H] <sup>+</sup>
78(78a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48-1.59 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.59-2.67 (1H, m), 3.47-3.56 (0.5H, m), 3.62-3.70 (0.5H, m), 4.20-4.32 (1H, m), 7.21-7.25 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 247 [M + H] <sup>+</sup>
78(78b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.30-1.49 (5H, m), 2.36-2.69 (2H, m), 3.34 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.37-3.45 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.79 (3H, s), 4.34-4.39 (1H, m), 6.83 (2H, dd, J = 4.4, 2.2 Hz), 7.13-7.22 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 367 [M + H] <sup>+</sup>
78(78c)	 optically active isomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.37-1.48 (1H, m), 1.56-1.68 (5H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 3.26 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.74 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.84-3.92 (1H, m), 4.40 (1H, q, J = 7.0 Hz), 6.83 (2H, dd, J = 6.7, 2.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 347 [M + H] <sup>+</sup>
78(78d)	 optically active isomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.36-1.47 (1H, m), 1.50 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.54-1.71 (1H, m), 2.73 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 15.1, 10.4 Hz), 3.61 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.69 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.74-3.83 (4H, m), 4.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.84 (2H, dd, J = 6.7, 2.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 347 [M + H] <sup>+</sup>
78(78e)	 optically active isomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32-1.44 (1H, m), 1.50-1.64 (4H, m), 2.76 (1H, dd, J = 14.1, 10.2 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 14.5, 3.1 Hz), 3.52 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.76 (1H, br s), 3.79 (3H, s), 3.88 (1H, br s), 4.23 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, d, J = 9.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 329 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 5 0 0 】

10

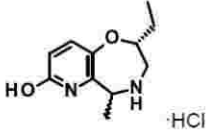
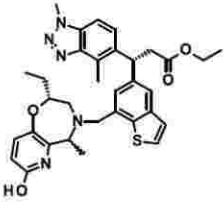
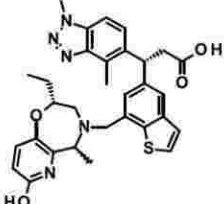
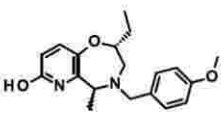
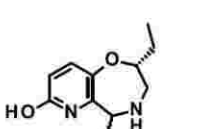
20

30

40

50

【表 5 5】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
78(78g)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.60-1.73 (2H, m), 1.75 (3H, d, J = 7.0 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 13.7, 10.6 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 13.7, 2.3 Hz), 3.76-3.84 (1H, m), 4.69 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 9.0 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 209 [M + H] <sup>+</sup>
78(78h)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.21-1.30 (1H, m), 1.39-1.50 (1H, m), 1.67 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.70 (1H, dd, J = 14.5, 10.2 Hz), 2.86 (3H, s), 2.94 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.08 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 15.3, 7.4 Hz), 3.81 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.84-3.91 (1H, m), 4.01 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.20-4.30 (4H, m), 5.10 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.00 (1H, s), 7.22-7.30 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.57 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 600 [M + H] <sup>+</sup>
78(78i)= 78	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.89 (3H, d, 6.7 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.48-1.72 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.91 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.16 (1H, d, J = 9.4 Hz), 3.37 (2H, br s), 3.76-3.86 (2H, m), 3.95 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.31 (3H, s), 4.53 (1H, br s), 4.88 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.57 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 4.7 Hz), 7.13 (1H, br s), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.42-7.54 (2H, m), 7.57 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 572 [M + H] <sup>+</sup>
79(79a)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29-1.47 (1H, m), 1.51-1.63 (4H, m), 2.70 (1H, d, J = 15.3 Hz), 3.23 (1H, dd, J = 15.1, 10.0 Hz), 3.69 (2H, d, J = 3.1 Hz), 3.72-3.81 (4H, m), 3.88 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.33 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (1H, d, J = 9.8 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 329 [M + H] <sup>+</sup>
79(79b)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.65-1.86 (5H, m), 3.43-3.68 (2H, m), 3.82-3.93 (1H, m), 4.62 (1H, dd, J = 14.3, 7.2 Hz), 6.65 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.0 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 209 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 5 0 1 】

10

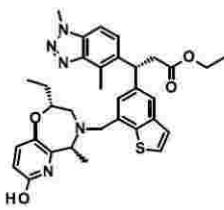
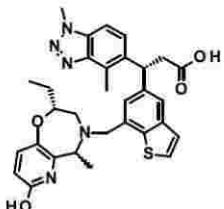
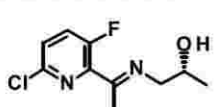
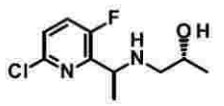
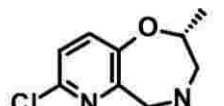
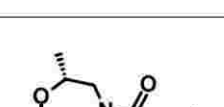
20

30

40

50

【表 5 6】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
79(79c)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39-1.55 (2H, m), 1.57 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.58 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.86 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 15.5, 8.4 Hz), 3.16-3.27 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 3.83-3.93 (1H, m), 3.94-4.05 (4H, m), 4.23 (3H, s), 5.10 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.32 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.05 (1H, s), 7.22-7.29 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.58 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 600 [M + H] <sup>+</sup>
79(79d) =79	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.45 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.51-1.64 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.85 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.12 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.17 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.25 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.69 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.73 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.82-3.88 (1H, m), 3.90 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.05 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.33 (3H, s), 4.80 (1H, dd, J = 12.5, 2.3 Hz), 6.54 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.09 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.16 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.49 (2H, t, J = 9.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 572 [M + H] <sup>+</sup>
80(80a)		MS(ESI/APCI) m/z: 231 [M + H] <sup>+</sup>
80(80b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.08-1.13 (3H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.16-2.36 (1H, m), 2.47-2.66 (1H, m), 3.58-3.86 (1H, m), 4.07-4.24 (1H, m), 7.18-7.23 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m). MS(ESI/APCI) m/z: 233 [M + H] <sup>+</sup>
80(80c)		MS(ESI/APCI) m/z: 213 [M + H] <sup>+</sup>
80(80d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.27 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.41 (9H, br s), 1.62 (3H, d, J = 7.2 Hz), 3.45-3.65 (1H, m), 3.89-4.04 (1H, m), 4.25-4.40 (1H, m), 5.32-5.68 (1H, m), 7.04-7.13 (1H, m), 7.19 (1H, br s).

【 1 5 0 2 】

10

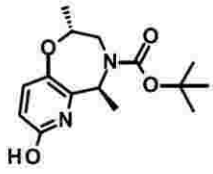
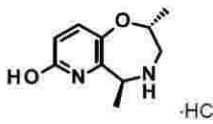
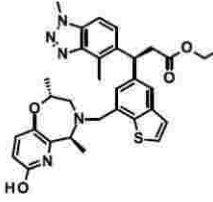
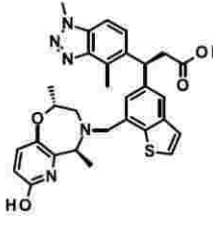
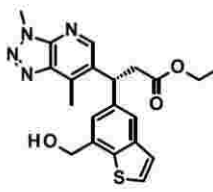
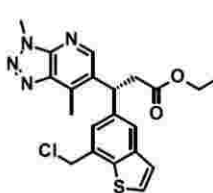
20

30

40

50

【表 5 7】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
80(80e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.13-1.26 (3H, m), 1.37-1.49 (9H, m), 1.63 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.47-3.52 (1H, m), 3.91-4.17 (1H, m), 4.20-4.38 (1H, m), 5.27-5.54 (1H, m), 6.28-6.41 (1H, m), 7.10-7.22 (1H, m). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 295 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
80(80f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.43 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.79 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.42 (1H, dd, $J = 13.6, 10.8$ Hz), 3.58-3.68 (1H, m), 4.22-4.39 (1H, m), 4.72-4.81 (1H, m), 6.76-6.87 (1H, m), 7.57-7.69 (1H, m). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 195 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
80(80g)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 586 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
80(80h) =80		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 1.07 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.50 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz), 2.77 (3H, s), 2.85-2.92 (1H, m), 3.09 (1H, dd, $J = 15.6, 8.3$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 15.9, 7.4$ Hz), 3.73 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.05-4.13 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.23 (3H, s), 4.93 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.71 (1H, s), 11.41 (1H, br s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 558 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
81(81a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.70 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.83 (3H, s), 3.14-3.29 (2H, m), 4.03 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.28 (3H, s), 4.90 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.07 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.60 (1H, s), 8.56 (1H, s). MS(APCI) $m/z$ : 411 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
81(81b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.16 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.97 (3H, s), 3.22 (1H, dd, $J = 16.0, 9.0$ Hz), 3.29 (1H, dd, $J = 16.0, 7.0$ Hz), 4.07 (2H, ddd, $J = 14.2, 7.1, 2.4$ Hz), 4.47 (3H, d, $J = 13.7$ Hz), 4.77 (2H, d, $J = 12.5$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 14.3, 6.8$ Hz), 5.30 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.61 (1H, s).

【 1 5 0 3 】

10

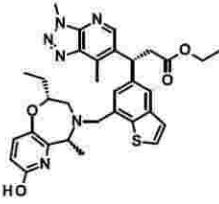
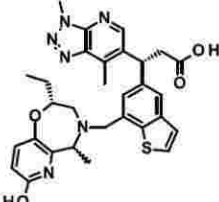
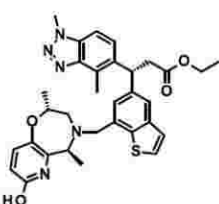
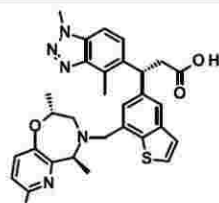
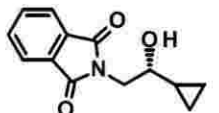
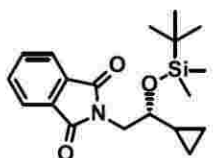
20

30

40

50

【表 5 8】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
81(81c)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.23-1.34 (1H, m), 1.41-1.52 (1H, m), 1.66 (4H, d, J = 6.7 Hz), 2.70 (1H, t, J = 13.3 Hz), 2.83 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J = 14.5, 3.1 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 15.7, 8.6 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 15.7, 7.4 Hz), 3.78-3.92 (2H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.13 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.27 (1H, dd, J = 17.0, 9.6 Hz), 4.31 (3H, s), 5.05 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.34 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.01 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.56 (1H, s), 8.59 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 601 [M + H] <sup>+</sup>
81(81d) =81	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.99 (3H, br s), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.46-1.57 (1H, m), 1.59-1.72 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.04 (1H, t, J = 11.9 Hz), 3.17-3.40 (3H, m), 3.78-3.87 (2H, m), 3.95 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.37 (3H, s), 4.47 (1H, br s), 4.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.54 (1H, br s), 7.08 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.18 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.71 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 573 [M + H] <sup>+</sup>
82(82a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.06-1.12 (6H, m), 1.65 (4H, d, J = 7.0 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 14.5, 10.2 Hz), 2.86 (3H, s), 2.94 (1H, dd, J = 14.7, 2.9 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 15.3, 8.6 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 15.5, 7.6 Hz), 3.79 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.07-4.20 (2H, m), 4.23 (3H, s), 4.26 (1H, q, J = 8.1 Hz), 5.09 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.02 (1H, s), 7.21-7.31 (3H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.57 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 586 [M + H] <sup>+</sup>
82(82b) =82		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00 (3H, br s), 1.31 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.60 (3H, s), 2.95 (1H, t, J = 11.9 Hz), 3.15 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.21-3.30 (1H, m), 3.36 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.84 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.94 (1H, d, J = 13.7 Hz), 4.08-4.18 (1H, m), 4.30 (3H, s), 4.47 (1H, br s), 4.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.54 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 558 [M + H] <sup>+</sup>
83(83a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.28-0.39 (2H, m), 0.49-0.58 (2H, m), 0.89-0.99 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.90-3.93 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m).
83(83b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: -0.13 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.16-0.24 (1H, m), 0.26-0.34 (1H, m), 0.40-0.53 (2H, m), 0.79 (9H, s), 0.85-0.98 (1H, m), 3.46 (1H, td, J = 7.6, 5.6 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 13.7, 5.6 Hz), 3.85 (1H, dd, J = 13.7, 7.6 Hz), 7.67-7.75 (2H, m), 7.80-7.87 (2H, m).

10

20

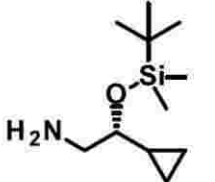
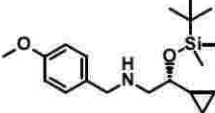
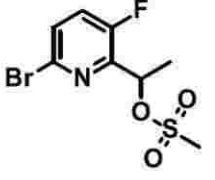
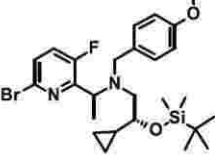
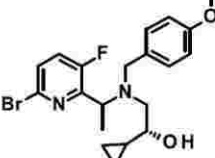
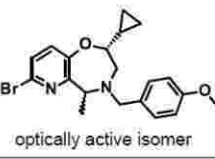
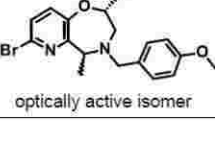
30

40

【 1 5 0 4 】

50

【表 5 9】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
83(83c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.05 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.12-0.22 (1H, m), 0.25-0.35 (1H, m), 0.41-0.54 (2H, m), 0.80-0.94 (10H, m), 2.69-2.81 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m).
83(83d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.03 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.13-0.20 (1H, m), 0.24-0.31 (1H, m), 0.41-0.53 (2H, m), 0.85-0.95 (10H, m), 2.71 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.15 (1H, dt, J = 7.8, 5.6 Hz), 3.69-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.83-6.88 (2H, m), 7.20-7.24 (2H, m).
83(83e)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.78 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.02 (3H, s), 6.01 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 3.7 Hz).
83(83f)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: -0.06-0.30 (10H, m), 0.75-0.91 (10H, m), 1.39-1.44 (3H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 2.66-2.76 (1H, m), 3.11-3.17 (0.5H, m), 3.24-3.30 (0.5H, m), 3.55-3.60 (0.5H, m), 3.64-3.74 (1H, m), 3.75-3.81 (3.5H, m), 4.28-4.38 (1H, m), 6.80-6.85 (2H, m), 7.15-7.21 (1H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m).
83(83g)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.05-0.15 (1H, m), 0.26-0.34 (1H, m), 0.36-0.52 (2H, m), 0.57-0.73 (1H, m), 1.43 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.49 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 2.57-2.66 (1H, m), 2.68-2.83 (1.5H, m), 2.88-2.95 (0.5H, m), 3.31-3.48 (1.5H, m), 3.56 (0.5H, d, J = 13.4 Hz), 3.70-3.82 (4H, m), 4.28-4.40 (1H, m), 6.79-6.85 (2H, m), 7.12-7.24 (3H, m), 7.32-7.37 (1H, m).
83(83h)	 optically active isomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.12-0.20 (1H, m), 0.40-0.56 (2H, m), 0.59-0.68 (1H, m), 0.92-1.03 (1H, m), 1.52 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.91 (1H, d, J = 14.9 Hz), 3.23 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 14.9, 9.3 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.80 (3H, s), 4.17 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 7.14-7.21 (3H, m), 7.24-7.28 (1H, m).
83(83i)	 optically active isomer	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.11-0.19 (1H, m), 0.39-0.54 (2H, m), 0.55-0.63 (1H, m), 0.93-1.04 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 7.1 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 14.4, 9.0 Hz), 3.12 (1H, dd, J = 14.4, 2.7 Hz), 3.20 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.28 (1H, td, J = 9.0, 2.7 Hz), 3.75 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.79 (3H, s), 4.40 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 7.13-7.20 (3H, m), 7.24 (1H, d, J = 7.8 Hz).

10

20

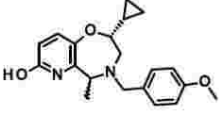
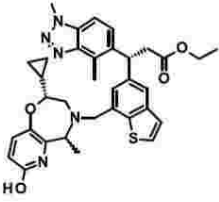
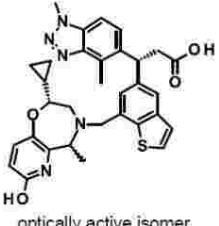
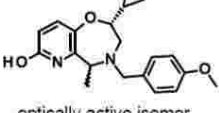
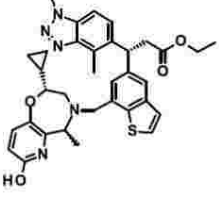
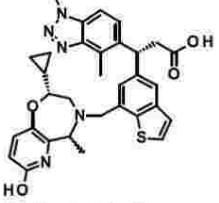
30

40

【 1 5 0 5 】

50

【表 6 0】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
83(83j)	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.11-0.19 (1H, m), 0.39-0.53 (2H, m), 0.57-0.66 (1H, m), 0.84-0.95 (1H, m), 1.51-1.70 (3H, m), 2.87 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.16-3.24 (1H, m), 3.38 (1H, dd, $J = 15.1, 10.3$ Hz), 3.60 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.69 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.77-3.90 (4H, m), 6.31 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.24-7.31 (1H, m).
83(83l)	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.14--0.06 (1H, m), 0.28-0.40 (2H, m), 0.50-0.59 (1H, m), 0.75-0.87 (1H, m), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.54-1.63 (3H, m), 2.79 (1H, d, $J = 14.9$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.06-3.26 (3H, m), 3.41 (1H, dd, $J = 14.9, 9.8$ Hz), 3.75-3.84 (1H, m), 3.85-4.07 (4H, m), 4.23 (3H, s), 5.09 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.23-7.28 (2H, m), 7.30-7.35 (1H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.58 (1H, s).
83(83m) =83	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : -0.18--0.09 (1H, m), 0.09-0.20 (1H, m), 0.26-0.36 (1H, m), 0.37-0.46 (1H, m), 0.68-0.81 (1H, m), 1.46 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.57 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 2.78 (3H, s), 3.05-3.25 (3H, m), 3.27-3.45 (1H, m), 3.78 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 4.22 (3H, s), 4.94 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.19 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.19 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.73 (1H, s), 11.50-11.80 (1H, br s). MS(ESI) $m/z$ : 582 $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 584 $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 606 $[\text{M} + \text{Na}]^+$
84(84a)	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.10-0.18 (1H, m), 0.37-0.62 (3H, m), 0.90-1.02 (1H, m), 1.48-1.65 (3H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 14.6, 9.2$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J = 14.6, 2.9$ Hz), 3.25 (1H, td, $J = 9.2, 2.9$ Hz), 3.43 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.75 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.22 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.23-7.30 (1H, m).
84(84c)	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -0.13--0.05 (1H, m), 0.27-0.38 (2H, m), 0.44-0.54 (1H, m), 0.77-0.89 (1H, m), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.50-1.65 (3H, m), 2.86 (3H, s), 2.91-3.00 (1H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 3.98-4.05 (3H, m), 4.22-4.29 (4H, m), 5.09 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.25-7.31 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.58 (1H, s).
84(84d) =84	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : -0.10--0.03 (1H, m), 0.12-0.22 (1H, m), 0.25-0.33 (1H, m), 0.33-0.43 (1H, m), 0.74-0.88 (1H, m), 1.52 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.76 (3H, s), 2.81-2.95 (2H, m), 3.03-3.18 (2H, m), 3.23-3.42 (1H, m), 3.58 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 3.95 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.13-4.24 (4H, m), 4.92 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.24 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.71 (1H, s). MS(ESI) $m/z$ : 582 $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 584 $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 606 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

【 1 5 0 6 】

10

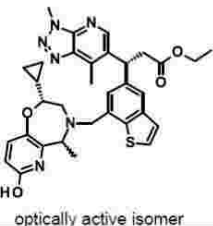
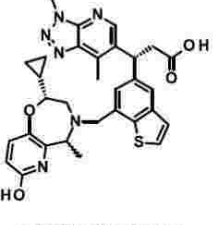
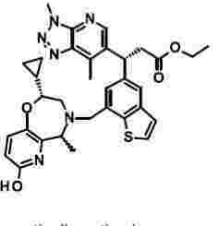
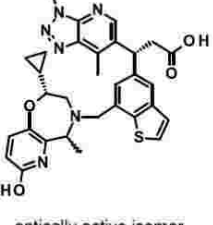
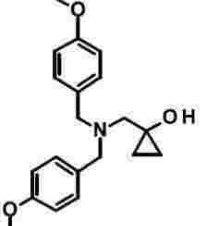
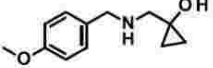
20

30

40

50

【表 6 1】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
85(85a)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: -0.10--0.02 (1H, m), 0.30-0.40 (2H, m), 0.47-0.57 (1H, m), 0.79-0.91 (1H, m), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48-1.65 (3H, m), 2.84 (3H, s), 2.92-3.02 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.14-3.30 (3H, m), 3.67 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.99-4.08 (3H, m), 4.26-4.33 (4H, m), 5.04 (1H, t, J = 8.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.56-7.60 (1H, m), 8.58 (1H, s).
85(85b) =85	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: -0.16--0.08 (1H, m), 0.09-0.19 (1H, m), 0.24-0.33 (1H, m), 0.34-0.43 (1H, m), 0.74-0.89 (1H, m), 1.53 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.79 (3H, s), 2.84-2.92 (2H, m), 3.20-3.45 (3H, m), 3.58 (1H, d, J = 13.9 Hz), 3.96 (1H, d, J = 13.9 Hz), 4.16-4.27 (4H, m), 4.91 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21-7.27 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.76-7.81 (1H, m), 8.73 (1H, s). MS(ESI) m/z: 583 [M - H] <sup>-</sup> , 607 [M + Na] <sup>+</sup>
86(86a)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.02-0.10 (1H, m), 0.39-0.50 (2H, m), 0.57-0.66 (1H, m), 0.86-0.98 (1H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.49 (3H, d, J = 7.0 Hz), 2.87-2.98 (4H, m), 3.12-3.30 (3H, m), 3.50-3.62 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 3.90-4.08 (4H, m), 4.30 (3H, s), 5.06 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 7.20-7.30 (2H, m), 7.43 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.57-7.62 (1H, m), 8.71 (1H, s).
86(86b) =86	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: -0.26--0.16 (1H, m), 0.04-0.14 (1H, m), 0.25-0.33 (1H, m), 0.36-0.45 (1H, m), 0.69-0.81 (1H, m), 1.46 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.55 (1H, d, J = 13.6 Hz), 2.81 (3H, s), 3.15-3.45 (5H, m), 3.79 (1H, d, J = 14.2 Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 4.22 (3H, s), 4.93 (1H, t, J = 7.8 Hz), 6.18 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.72 (1H, s), 11.70 (1H, br s). MS(ESI) m/z: 583 [M - H] <sup>-</sup> , 585 [M + H] <sup>+</sup> , 607 [M + Na] <sup>+</sup>
87(87a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.34-0.40 (2H, m), 0.75-0.80 (2H, m), 2.59 (2H, s), 3.43 (1H, br s), 3.63 (4H, s), 3.80 (6H, s), 6.84-6.89 (4H, m), 7.19-7.25 (4H, m).
87(87b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.38-0.46 (2H, m), 0.75-0.83 (2H, m), 2.37-2.64 (2H, br m), 2.72 (2H, s), 3.78-3.84 (5H, m), 6.83-6.92 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m).

【 1 5 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
87(87c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.26-0.35 (1H, m), 0.37-0.46 (1H, m), 0.68-0.83 (2H, m), 1.45 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.65 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 2.81 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.61 (1H, br s), 3.67-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.53-4.61 (1H, m), 6.80-6.86 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.23 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 3.6$ Hz).
87(87d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.38-0.54 (2H, m), 0.78-0.95 (2H, m), 1.61 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.61 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.54-3.67 (2H, m), 3.71 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.32 (1H, q, $J = 7.3$ Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.26 (1H, d, $J = 8.3$ Hz).
87(87f)	 or enantiomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.34-0.40 (1H, m), 0.52-0.57 (1H, m), 0.83-0.93 (2H, m), 1.65 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.70-3.83 (5H, m), 3.89 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.99 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 12.09 (1H, br s). MS(APCI) $m/z$ : 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$
87(87g)	 or enantiomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.33-0.41 (1H, m), 0.50-0.59 (1H, m), 0.83-0.94 (2H, m), 1.65 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.34 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.71-3.83 (5H, m), 3.89 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 3.99 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.28 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 12.16 (1H, br s). MS(APCI) $m/z$ : 327 $[\text{M} + \text{H}]^+$
87(87h)	 or enantiomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.49 (1H, ddd, $J = 11.2, 5.7, 4.4$ Hz), 0.61-0.67 (1H, m), 0.79 (1H, ddd, $J = 14.4, 8.3, 2.8$ Hz), 1.00-1.06 (1H, m), 1.59 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.72 (1H, d, $J = 14.7$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 15.0, 1.5$ Hz), 4.22 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.2$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 207 $[\text{M} + \text{H}]^+$
87(87i)	 optically active isomer	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.26 (1H, dd, $J = 10.4, 4.9$ Hz), 0.45 (1H, dd, $J = 10.1, 5.2$ Hz), 0.83 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.68 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.32 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 2.84 (3H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 14.7, 8.0$ Hz), 3.28 (1H, dd, $J = 15.0, 8.3$ Hz), 3.84 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 3.93-4.06 (5H, m), 4.23 (3H, s), 5.05 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 8.9, 7.1$ Hz), 7.60 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$

【 1 5 0 8 】

10

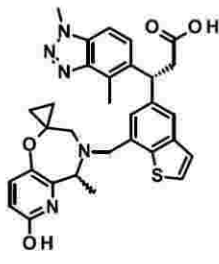
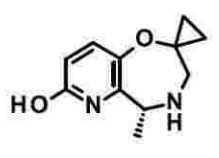
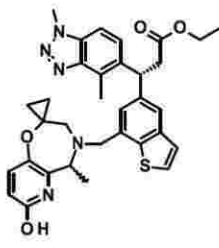
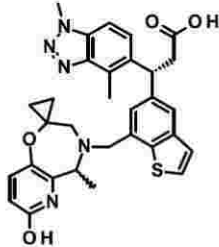
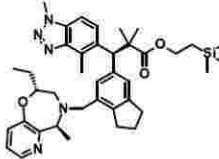
20

30

40

50

【表 6 3】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
87(87)= 87	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.61-0.66 (1H, m), 0.67-0.73 (1H, m), 0.90 (1H, dt, J = 15.5, 5.8 Hz), 0.98-1.04 (1H, m), 1.32 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.03 (1H, dd, J = 15.3, 4.3 Hz), 3.20 (1H, t, J = 12.6 Hz), 3.68 (1H, s), 4.01 (2H, s), 4.23 (3H, s), 5.02 (1H, dd, J = 9.8, 4.3 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.01 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.41 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.0 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 570 [M + H] <sup>+</sup>
88(88a)	 <p>or enantiomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.52 (1H, dt, J = 11.7, 4.9 Hz), 0.66 (1H, dt, J = 11.7, 4.9 Hz), 0.77-0.83 (1H, m), 1.01-1.07 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 7.4 Hz), 2.73 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.59 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.26 (1H, q, J = 7.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 207 [M + H] <sup>+</sup>
88(88b)	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.26 (1H, t, J = 11.7 Hz), 0.38 (1H, t, J = 11.7 Hz), 0.81 (2H, s), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.67 (3H, d, J = 7.4 Hz), 2.28 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.86 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 15.3, 8.0 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 15.3, 8.0 Hz), 3.81 (1H, d, J = 15.9 Hz), 3.97-4.06 (4H, m), 4.24 (3H, s), 5.10 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.03 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.38 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.57 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 598 [M + H] <sup>+</sup>
88(88c)= 88	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.56-0.62 (1H, m), 0.72-0.78 (1H, m), 0.95 (1H, dd, J = 11.0, 4.9 Hz), 1.00-1.05 (1H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.7 Hz), 2.56 (4H, d, J = 15.9 Hz), 2.84 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.15 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.35 (1H, q, J = 7.0 Hz), 4.05 (2H, dd, J = 17.2, 12.9 Hz), 4.30 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.82 (1H, d, J = 12.9 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.10 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.25 (4H, d, J = 9.2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 570 [M + H] <sup>+</sup>
89(89a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: -0.08 (9H, s), 0.48-0.68 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.10-1.23 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.42-1.55 (1H, m), 1.58-1.64 (3H, m), 1.89-2.09 (2H, m), 2.61-2.93 (6H, m), 2.75 (3H, s), 3.12 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.68 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.74-3.98 (3H, m), 4.24 (3H, s), 4.39-4.50 (1H, m), 4.77 (1H, s), 6.87 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 4.9 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 668 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 1 5 0 9 】

50

【表 6 4】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
89(89b) =89		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.88 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.00-1.15 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.32-1.45 (1H, m), 1.49 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.82-2.01 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.62-2.88 (6H, m), 3.09 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.58 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 3.80-3.88 (1H, m), 4.24 (3H, s), 4.33 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 4.72 (1H, s), 6.91 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 12.15 (1H, br s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 568 [M + H] $^+$
90(90a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 356 [M + H - $\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$
90(90b)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 493 [M + H] $^+$
90(90c)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 688 [M + H] $^+$
90(90d)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 588 [M + H] $^+$
90(90e) =90		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12 (1.5H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.21 (1.5H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.82 (3H, s), 2.89 (0.5H, dd, $J = 15.3, 1.6$ Hz), 2.96 (0.5H, dd, $J = 15.1, 1.4$ Hz), 3.05-3.13 (1H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 4.04 (1H, dd, $J = 13.7, 9.0$ Hz), 4.17-4.26 (4H, m), 4.85 (1H, t, $J = 13.7$ Hz), 5.07 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.75 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 7.17-7.30 (4H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.52-7.54 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 11.3$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 560 [M + H] $^+$

10

20

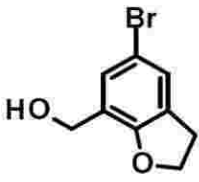
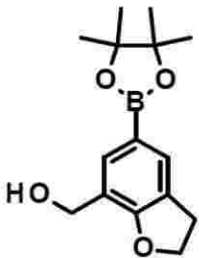
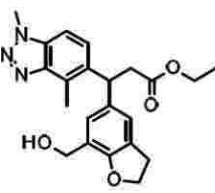
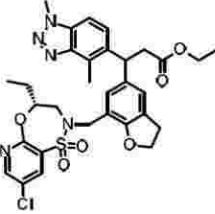
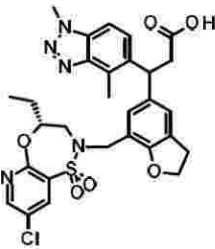
30

40

【 1 5 1 0 】

50

【表 6 5】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
91(91a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.21 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.62 (4H, dd, $J = 9.5, 8.3$ Hz), 7.24 (2H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 211 [ $\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$
91(91b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.33 (12H, s), 2.00 (1H, s), 3.21 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.64 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.57 (1H, s), 7.62 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 259 [ $\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$
91(91c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.05 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.84 (3H, s), 2.99-3.11 (2H, m), 3.14 (2H, dd, $J = 10.7, 6.4$ Hz), 4.02 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.25 (3H, s), 4.56 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.60 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.6$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 396 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
91(91d)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 640 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$
91(91e) =91		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.51-1.53 (1H, m), 1.68-1.71 (1H, m), 2.77 (1.5H, s), 2.78 (1.5H, s), 2.98-3.09 (4H, m), 3.24 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 4.19 (1H, br s), 4.22 (3H, s), 4.31 (1H, dd, $J = 14.4, 3.7$ Hz), 4.41-4.43 (2H, m), 4.85 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.96 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 7.31 (2H, dd, $J = 11.7, 7.8$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 6.1, 2.7$ Hz), 8.32 (1H, t, $J = 2.0$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 612 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$

【 1 5 1 1 】

10


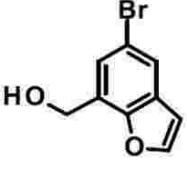
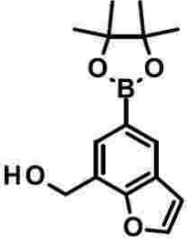
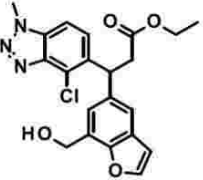
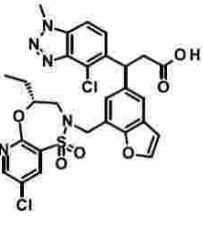
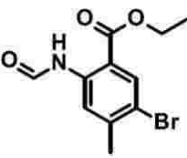
20

30

40

50

【表 6 6】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
92(92a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3.23 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.73 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.82-7.88 (1H, m).
92(92b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.94 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 4.98 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).
92(92c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.37 (12H, s), 1.86-1.98 (1H, br m), 4.97-5.06 (2H, m), 6.77-6.81 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.05 (1H, s).
92(92d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.87-1.95 (1H, m), 3.07-3.25 (2H, m), 4.04 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.27 (3H, s), 4.95 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.39-5.48 (1H, m), 6.73 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.42 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46-7.51 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).
92(92e) =92		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}D_6$ ) $\delta$ : 0.80-0.93 (3H, m), 1.22-1.59 (2H, m), 3.09-3.26 (3H, m), 3.72-3.88 (1H, m), 4.00-4.16 (1H, m), 4.29 (3H, s), 4.39-4.50 (1H, m), 4.61-4.71 (1H, m), 5.19 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.90-6.96 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.66-7.76 (1H, m), 7.77-7.85 (1H, m), 7.92-7.98 (1H, m), 8.23-8.30 (1H, m), 8.53-8.60 (1H, m), 11.70-12.90 (1H, br s). MS(ESI) $m/z$ : 628 $[M - H]^-$ , 630 $[M + H]^+$ , 652 $[M + Na]^+$
93(93a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.45 (3H, s), 4.38 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.47-8.51 (1H, m), 8.66 (1H, s), 10.94 (1H, br s).

【 1 5 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
93(93b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.43 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.50 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 8.25-8.40 (2H, m), 9.57 (1H, br s).
93(93c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.31 (3H, s), 2.80 (3H, s), 4.65 (2H, s), 7.40 (1H, s).
93(93d)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.28 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.30-4.20 (3H, br m), 4.57 (2H, s), 6.86 (1H, s).
93(93e)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 2.69 (3H, s), 4.47 (3H, s), 4.89 (2H, s), 5.45-5.70 (1H, br m), 7.59 (1H, s).
93(93f)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.92 (3H, s), 4.68 (3H, s), 8.05 (1H, s), 9.98 (1H, s).
93(93g)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 2.55 (3H, s), 4.38 (3H, s), 6.90 (1H, s), 10.94 (1H, br s).

10

20

30

40

【 1 5 1 3 】

50

【表 6 8】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
93(93h)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.72 (3H, s), 4.41 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.36-7.50 (5H, m).
93(93i)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.56 (9H, s), 2.80 (3H, s), 4.42 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.27 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.36-7.50 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).
93(93j)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.28 (9H, s), 1.81 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 2.74 (3H, s), 2.93 (1H, dd, $J = 15.1, 8.3$ Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 15.1, 8.0$ Hz), 4.42 (3H, s), 4.87 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.00-5.07 (1H, m), 5.08-5.20 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.11-7.15 (1H, m), 7.26-7.39 (6H, m), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.53-7.57 (1H, m).
93(93k)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.28 (9H, s), 2.74 (3H, s), 2.92 (1H, dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz), 4.42 (3H, s), 4.76 (2H, s), 5.02 (1H, t, $J = 8.1$ ), 5.08-5.21 (2H, m), 6.69 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.30-7.39 (5H, m), 7.47 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).
93(93l)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.85 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.93 (1.5H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.25 (4.5H, s), 1.26 (4.5H, s), 1.44-1.65 (2H, m), 1.69-1.76 (3H, m), 2.706 (1.5H, s), 2.713 (1.5H, s), 2.79-2.98 (3H, m), 3.04 (1H, dd, $J = 15.1, 7.6$ Hz), 3.38-3.48 (1H, m), 3.78-3.88 (1H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.41 (3H, s), 4.52-4.61 (1H, m), 4.96 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 5.04-5.16 (2H, m), 6.655 (0.5H, s), 6.663 (0.5H, s), 6.84 (0.5H, s), 6.92 (0.5H, s), 7.10-7.18 (1H, m), 7.20-7.39 (7H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 7.46 (0.5H, s), 7.50 (0.5H, s), 8.26-8.32 (1H, m). MS(ESI) $m/z$ : 718 $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 740 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

10

20

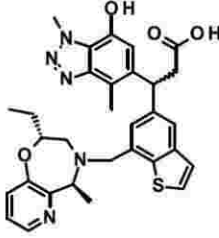
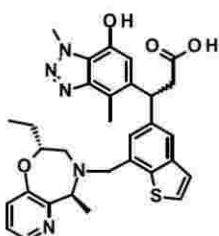
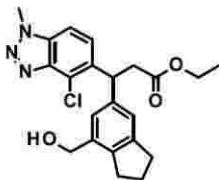
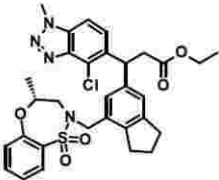
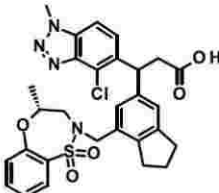
30

40

【 1 5 1 4 】

50

【表 6 9】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
93(93o) =93	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.72 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.05-1.22 (1H, m), 1.33-1.46 (1H, m), 1.60 (3H, d, J = 7.4 Hz), 2.61 (3H, s), 2.65-2.71 (1H, m), 2.77-2.91 (2H, m), 3.02-3.11 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.39 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.77-3.86 (1H, m), 3.90 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.32 (3H, s), 4.43 (1H, q, J = 7.4 Hz), 4.82-4.89 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 10.16 (1H, s), 12.19 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 572 [M + H] <sup>+</sup>
94	 <p>optically active isomer</p>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.19-1.29 (1H, m), 1.37-1.49 (1H, m), 1.57 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.58 (3H, s), 2.76-2.94 (3H, m), 3.06 (1H, dd, J = 15.6, 7.7 Hz), 3.47 (1H, d, J = 14.1 Hz), 3.85-3.96 (2H, m), 4.33 (3H, s), 4.41 (1H, q, J = 7.1 Hz), 4.81-4.89 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J = 8.0, 4.3 Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.21-8.24 (1H, m), 10.20 (1H, s), 12.19 (1H, s). MS(ESI/APCI) m/z: 572 [M + H] <sup>+</sup>
95(95a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52-1.62 (1H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.80-2.90 (4H, m), 3.03-3.20 (2H, m), 4.03 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.26 (3H, s), 4.62 (2H, d, J = 5.6 Hz), 5.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.08-7.13 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz).
95(95b)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.09-1.16 (3H, m), 1.23-1.39 (1.5H, m), 1.33 (1.5H, d, J = 6.4 Hz), 1.99-2.07 (2H, m), 2.76-3.00 (5H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.71-3.79 (1H, m), 3.99-4.07 (2H, m), 4.22-4.30 (4H, m), 4.45-4.56 (1H, m), 5.21-5.30 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.05-7.09 (1H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.35-7.44 (2H, m), 7.47-7.53 (1H, m), 7.85-7.89 (1H, m).
95(95c)= 95		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 1.14-1.32 (3H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.66-2.91 (5H, m), 3.02-3.18 (2H, m), 3.58-3.67 (1H, m), 3.77-3.86 (1H, m), 4.23-4.42 (5H, m), 5.02-5.09 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.61-7.72 (2H, m), 7.74-7.81 (2H, m). MS(ESI) m/z: 579 [M - H] <sup>-</sup> , 581 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

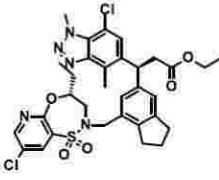
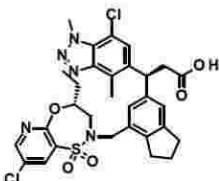
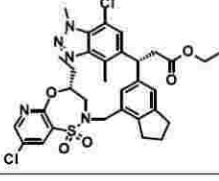
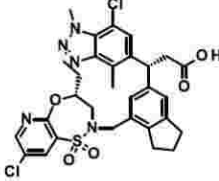
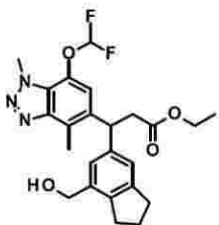
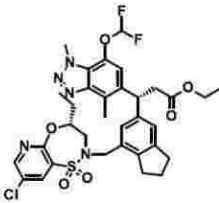
30

40

【 1 5 1 5 】

50

【表 7 0】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
96(96c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.43-1.58 (1H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.80-2.95 (4H, m), 3.00 (1H, dd, J = 15.6, 8.2 Hz), 3.05-3.18 (2H, m), 3.59 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.98-4.09 (3H, m), 4.29-4.46 (2H, m), 4.51 (3H, s), 4.86-4.94 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.27 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 672 [M + H] <sup>+</sup>
96(96d) =96		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 0.95 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.33-1.48 (1H, m), 1.48-1.64 (1H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.72 (3H, s), 2.76-2.85 (4H, m), 2.94 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.01-3.10 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J = 15.6, 10.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.30-4.48 (2H, m), 4.44 (3H, s), 4.76 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.19 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 644 [M + H] <sup>+</sup>
97(97a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.47-1.57 (1H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 2.01-2.15 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.81-2.95 (4H, m), 2.96-3.17 (3H, m), 3.58 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.99-4.08 (3H, m), 4.30-4.44 (2H, m), 4.51 (3H, s), 4.91 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.26 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 672 [M + H] <sup>+</sup>
97(97b) =97		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-D}_6$ ) $\delta$ : 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.38 (1H, m), 1.46-1.61 (1H, m), 1.89-2.06 (2H, m), 2.75 (3H, s), 2.78-2.94 (5H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 15.0, 10.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.26-4.49 (2H, m), 4.44 (3H, s), 4.78 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, s), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.20 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 644 [M + H] <sup>+</sup>
98(98a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.57-1.66 (1H, m), 2.01-2.12 (2H, m), 2.76-2.90 (7H, m), 3.02 (1H, dd, J = 15.4, 9.0 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 15.4, 7.3 Hz), 4.01 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.39 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.91-4.98 (1H, m), 6.62 (1H, t, J = 73.0 Hz), 6.97-7.06 (2H, m), 7.10 (1H, s).
98(98c)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.45-1.55 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 2.01-2.13 (2H, m), 2.77 (3H, s), 2.80-2.94 (4H, m), 2.95-3.11 (2H, m), 3.11-3.19 (1H, m), 3.56 (1H, dd, J = 15.0, 11.3 Hz), 3.97-4.08 (3H, m), 4.31-4.46 (2H, m), 4.41 (3H, s), 4.87-4.98 (1H, m), 6.68 (1H, t, J = 72.9 Hz), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 704 [M + H] <sup>+</sup>

10

20

30

40

【 1 5 1 6 】

50

【表 7 1】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
98(98d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44-1.54 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 2.00-2.14 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.80-2.93 (4H, m), 2.96-3.18 (3H, m), 3.50-3.64 (1H, m), 3.96-4.10 (3H, m), 4.29-4.45 (2H, m), 4.41 (3H, s), 4.86-4.97 (1H, m), 6.67 (1H, t, J = 72.9 Hz), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 704 [M + H] <sup>+</sup>
98(98e) =98		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.21-1.38 (1H, m), 1.44-1.59 (1H, m), 1.88-2.06 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.75-2.85 (4H, m), 2.90 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.96-3.14 (2H, m), 3.70 (1H, dd, J = 15.3, 10.4 Hz), 4.00 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.26-4.35 (1H, m), 4.33 (3H, s), 4.39 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.79 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, t, J = 73.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 12.20 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 676 [M + H] <sup>+</sup>
99		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.43 (1H, m), 1.47-1.62 (1H, m), 1.87-2.05 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.70-2.90 (4H, m), 2.95 (1H, d, J = 15.3 Hz), 2.98-3.11 (2H, m), 3.69 (1H, dd, J = 15.3, 10.4 Hz), 3.99 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.28-4.36 (1H, m), 4.33 (3H, s), 4.39 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.78 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 73.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 3.1 Hz), 12.19 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 676 [M + H] <sup>+</sup>
100 (100a)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.55 (1H, t, J = 5.8 Hz), 2.00-2.12 (2H, m), 2.75-2.90 (7H, m), 2.98-3.15 (2H, m), 3.97-4.06 (2H, m), 4.39 (3H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.95 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.97-7.00 (1H, m), 7.01-7.06 (1H, m), 7.27-7.32 (1H, m).
100 (100c)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.43-1.53 (1H, m), 1.64-1.77 (1H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.80-2.92 (4H, m), 2.98-3.14 (3H, m), 3.57 (1H, dd, J = 15.0, 10.7 Hz), 3.99-4.07 (3H, m), 4.30-4.43 (2H, m), 4.40 (3H, s), 4.93 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.23 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 722 [M + H] <sup>+</sup>
100 (100d)		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1.00 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.54 (1H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 2.01-2.11 (2H, m), 2.79 (3H, s), 2.82-2.96 (4H, m), 2.96-3.16 (3H, m), 3.57 (1H, dd, J = 14.6, 11.0 Hz), 3.98-4.07 (3H, m), 4.32-4.43 (2H, m), 4.40 (3H, s), 4.90-4.97 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.21-7.22 (1H, m), 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS(ESI/APCI) m/z: 722 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 5 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 7 2】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
100 (100e) =100		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.46 (1H, m), 1.48-1.63 (1H, m), 1.87-2.05 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.75-2.88 (4H, m), 2.94 (1H, d, J = 14.6 Hz), 3.02-3.13 (2H, m), 3.64-3.75 (1H, m), 3.99 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.29-4.40 (1H, m), 4.33 (3H, s), 4.39 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.80 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 3.1 Hz), 12.21 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 694 [M + H] <sup>+</sup>
101		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.85 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.22-1.37 (1H, m), 1.43-1.59 (1H, m), 1.89-2.06 (2H, m), 2.76 (3H, s), 2.77-2.93 (5H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 15.0, 10.1 Hz), 3.99 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.27-4.35 (1H, m), 4.33 (3H, s), 4.40 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.81 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.45 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.62 (1H, d, J = 3.1 Hz), 12.21 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 694 [M + H] <sup>+</sup>
102 (102a)		MS(ESI/APCI) m/z: 436 [M + H] <sup>+</sup>
102 (102b)		MS(ESI/APCI) m/z: 680 [M + H] <sup>+</sup>
102 (102c) =102		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.70-0.78 (1H, m), 0.78-0.94 (4H, m), 0.95-1.06 (2H, m), 1.21-1.61 (2H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.65 (1.5H, s), 2.66 (1.5H, s), 2.91-3.02 (2H, m), 3.04-3.13 (2H, m), 3.14-3.28 (1H, m), 3.71-3.84 (1H, m), 3.98-4.14 (2H, m), 4.21-4.30 (1H, m), 4.33-4.56 (2H, m), 4.52 (3H, s), 4.64-4.73 (1H, m), 6.93-7.03 (1H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 8.18-8.25 (1H, m), 8.53-8.59 (1H, m), 12.11 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 652 [M + H] <sup>+</sup>
103 (103a)		MS(ESI/APCI) m/z: 533 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 5 1 8 】

10

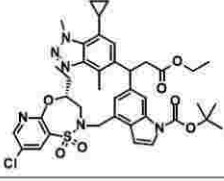
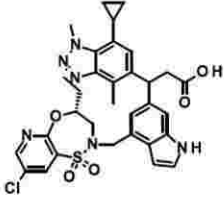
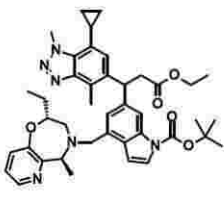
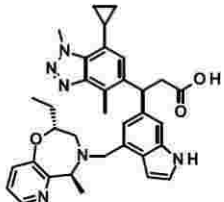
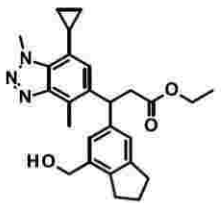
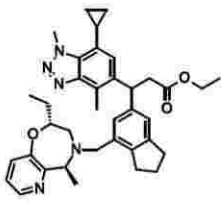
20

30

40

50

【表 7 3】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
103 (103b)		MS(ESI/APCI) m/z: 777 [M + H] <sup>+</sup>
103 (103c) =103		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.62-0.89 (5H, m), 0.91-1.06 (2H, m), 1.09-1.60 (2H, m), 2.35-2.49 (1H, m), 2.65 (1.5H, s), 2.68 (1.5H, s), 2.81-3.16 (3H, m), 3.57-3.72 (1H, m), 4.18-4.33 (2H, m), 4.51 (1.5H, s), 4.52 (1.5H, s), 4.61-4.71 (1H, m), 4.79-4.90 (1H, m), 6.48-6.55 (1H, m), 6.87 (1H, s), 7.05 (0.5H, s), 7.12 (0.5H, s), 7.24 (0.5H, s), 7.25 (0.5H, s), 7.29-7.34 (1H, m), 8.25-8.32 (1H, m), 8.57-8.63 (1H, m), 11.08-11.16 (1H, m), 12.14 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 649 [M + H] <sup>+</sup>
104 (104a)		MS(ESI/APCI) m/z: 707 [M + H] <sup>+</sup>
104 (104b) =104		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 0.61-0.90 (5H, m), 0.91-1.47 (4H, m), 1.51-1.59 (3H, m), 2.38-2.46 (1H, m), 2.61 (1.5H, s), 2.63 (1.5H, s), 2.66-2.82 (2H, m), 2.91-3.11 (2H, m), 3.26-3.40 (1H, m), 3.79-3.92 (2H, m), 4.34-4.45 (1H, m), 4.51 (1.5H, s), 4.52 (1.5H, s), 4.76-4.85 (1H, m), 6.35-6.40 (1H, m), 6.70-6.78 (1H, m), 7.01-7.14 (2H, m), 7.18-7.26 (2H, m), 7.35-7.41 (1H, m), 8.18-8.25 (1H, m), 10.89-10.98 (1H, m), 12.09 (1H, br s). MS(ESI/APCI) m/z: 579 [M + H] <sup>+</sup>
105 (105a)		MS(ESI/APCI) m/z: 434 [M + H] <sup>+</sup>
105 (105b)		MS(ESI/APCI) m/z: 608 [M + H] <sup>+</sup>

【 1 5 1 9 】

10

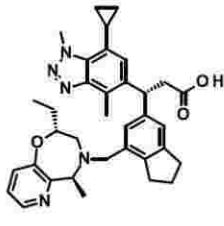
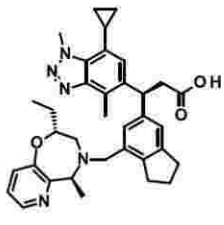
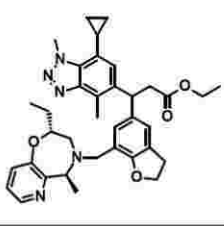
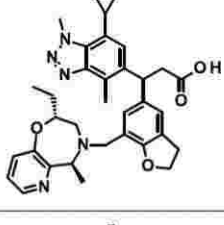
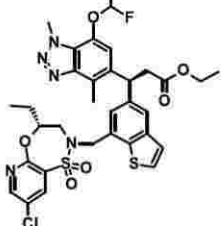
20

30

40

50

【表 7 4】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
105 (105e) =105		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.63-0.72 (1H, m), 0.73-0.81 (1H, m), 0.84 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.91-1.05 (2H, m), 1.11-1.21 (1H, m), 1.34-1.46 (1H, m), 1.49 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.83-1.98 (2H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.64-2.84 (6H, m), 2.88-3.04 (2H, m), 3.09 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.82-3.90 (1H, m), 4.33 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.51 (3H, s), 4.65-4.73 (1H, m), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 12.07 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 580 [M + H] $^+$
106		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.65-0.74 (1H, m), 0.75-0.91 (4H, m), 0.92-1.06 (2H, m), 1.14-1.33 (1H, m), 1.34-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.84-1.97 (2H, m), 2.40-2.46 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.61-2.68 (1H, m), 2.71-2.84 (5H, m), 2.89-3.03 (2H, m), 3.11 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.78-3.89 (1H, m), 4.34 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.52 (3H, s), 4.64-4.72 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (1H, dd, $J = 7.9, 4.3$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 4.3, 1.2$ Hz), 12.07 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 580 [M + H] $^+$
107 (107a)		MS(ESI/APCI) $m/z$ : 610 [M + H] $^+$
107 (107b) =107		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.67-0.82 (2H, m), 0.89-0.95 (3H, m), 0.96-1.03 (2H, m), 1.21-1.35 (1H, m), 1.39-1.52 (4H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-3.16 (7H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 4.31-4.46 (3H, m), 4.51 (1.5H, s), 4.52 (1.5H, s), 4.63-4.71 (1H, m), 6.93-6.99 (2H, m), 7.05 (0.5H, s), 7.06 (0.5H, s), 7.19-7.25 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 8.20-8.24 (1H, m), 12.07 (1H, s). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 582 [M + H] $^+$
108 (108a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.99 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.44-1.63 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 2.79 (3H, s), 3.07 (1H, dd, $J = 15.6, 8.3$ Hz), 3.13-3.22 (2H, m), 3.64 (1H, dd, $J = 15.1, 11.2$ Hz), 4.04 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.32-4.43 (5H, m), 4.65 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 73.0$ Hz), 7.10 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.32 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 8.21 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

10

20

30

【 1 5 2 0 】

40

50

【表 7 5】

実施例 番号	構造式	物理化学的データ
108 (108b) =108		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.85-0.91 (3H, m), 1.29-1.40 (1H, m), 1.47-1.59 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.92 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 3.06-3.22 (2H, m), 3.73 (1H, dd, $J = 15.1, 10.0$ Hz), 4.30-4.40 (5H, m), 4.67 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.94 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J = 73.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.86 (1H, s), 8.28 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.64 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 12.00-12.50 (1H, br s). MS(ESI) $m/z$ : 690 [M - H] <sup>-</sup>
109 (109a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.69-0.76 (1H, m), 0.82-0.91 (1H, m), 1.01-1.06 (2H, m), 1.10 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.89-1.93 (1H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.06 (1H, dd, $J = 15.4, 8.6$ Hz), 3.16 (1H, dd, $J = 15.4, 7.6$ Hz), 4.01 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.57 (3H, s), 4.93 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.00-5.06 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.2$ Hz)
109 (109b)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.70-0.90 (2H, m), 0.91-0.99 (3H, m), 1.00-1.05 (2H, m), 1.09 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.18-1.37 (1H, m), 1.50-1.63 (1H, m), 1.64-1.69 (3H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 2.73-2.77 (3H, m), 2.87-3.17 (4H, m), 3.46-3.56 (1H, m), 3.86-3.95 (2H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.51-4.59 (4H, m), 5.00 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.63-6.66 (1H, m), 7.05-7.16 (3H, m), 7.22-7.27 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 8.28-8.31 (1H, m).
109 (109c) =109		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.67-0.90 (5H, m), 0.92-1.04 (2H, m), 1.15-1.31 (1H, m), 1.38-1.54 (4H, m), 2.29-2.57 (1H, m), 2.62-2.66 (3H, m), 2.75-2.88 (2H, m), 2.96-3.12 (2H, m), 3.41-3.52 (1H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 4.34-4.42 (1H, m), 4.50-4.53 (3H, m), 4.84 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.85-6.87 (1H, m), 7.04-7.11 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.36-7.44 (2H, m), 7.88-7.90 (1H, m), 8.21-8.25 (1H, m), 12.12 (1H, br s). MS(ESI) $m/z$ : 578 [M - H] <sup>-</sup> , 580 [M + H] <sup>+</sup> , 602 [M + Na] <sup>+</sup>
110 (110a)		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.73-0.81 (1H, m), 0.82-0.92 (1H, m), 0.94-1.02 (3H, m), 1.03-1.08 (2H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.42-1.64 (1H, m), 1.65-1.76 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.73-2.76 (3H, m), 3.02-3.15 (2H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 4.03 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.20-4.31 (1H, m), 4.46 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 4.58 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.14-7.17 (1H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.54 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 8.20-8.23 (1H, m), 8.35-8.38 (1H, m).

【 1 5 2 1 】

10

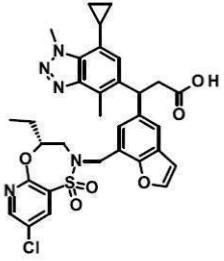
20

30

40

50

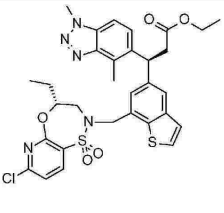
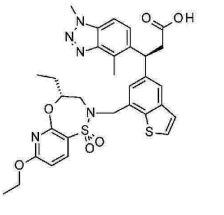
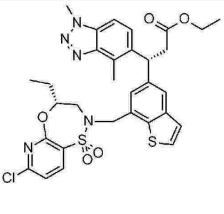
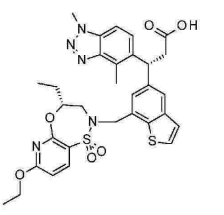
【表 7 6】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
110 (110b) =110		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $\text{D}_6$ ) $\delta$ : 0.71-0.91 (5H, m), 0.93-1.04 (2H, m), 1.21-1.31 (0.5H, m), 1.34-1.57 (1.5H, m), 2.29-2.59 (1H, m), 2.66-2.70 (3H, m), 3.00-3.29 (3H, m), 3.74-3.85 (1H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.40-4.48 (1H, m), 4.51 (3H, s), 4.60-4.69 (1H, m), 4.87 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.07-7.15 (1H, m), 7.19-7.22 (1H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.93-7.96 (1H, m), 8.24-8.27 (1H, m), 8.55-8.58 (1H, m), 12.16 (1H, br s). MS(ESI) $m/z$ : 648 $[\text{M} - \text{H}]^-$ , 672 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

10

【 1 5 2 2】

【表 7 7】

実施例番号	構造式	物理化学的データ
111a		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.94 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.11 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.47-1.54 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.11 (1H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 3.16-3.23 (2H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 4.03 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.26 (3H, s), 4.40 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.48-4.55 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 5.11 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.28-7.34 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$
111b = 111		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.42-1.47 (1H, m), 1.62-1.71 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.11-3.27 (3H, m), 3.47 (1H, dd, $J = 15.0, 10.7$ Hz), 4.24 (3H, s), 4.35-4.48 (4H, m), 4.56 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.09 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 636 $[\text{M} + \text{H}]^+$
112a		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.44-1.53 (1H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.10 (1H, dd, $J = 15.6, 8.2$ Hz), 3.16-3.23 (2H, m), 3.50 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.26 (3H, s), 4.40 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.49-4.56 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.12 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.26-7.33 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 7.9$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 654 $[\text{M} + \text{H}]^+$
112b = 112		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0.93 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.36-1.45 (4H, m), 1.58-1.69 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.10-3.27 (3H, m), 3.44 (1H, dd, $J = 14.6, 11.0$ Hz), 4.24 (3H, s), 4.33-4.51 (4H, m), 4.57 (1H, d, $J = 14.6$ Hz), 5.10 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz). MS(ESI/APCI) $m/z$ : 636 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20

30

40

【 1 5 2 3】

本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。本出願は、日本国で2022年4月28日に出願された特願2022-075223を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

*C 0 7 D 498/04 (2006.01)*  
*C 0 7 D 498/10 (2006.01)*  
*A 6 1 K 31/554(2006.01)*  
*A 6 1 K 31/553(2006.01)*  
*A 6 1 P 1/16 (2006.01)*  
*A 6 1 P 3/10 (2006.01)*  
*A 6 1 P 9/00 (2006.01)*  
*A 6 1 P 9/12 (2006.01)*  
*A 6 1 P 11/06 (2006.01)*  
*A 6 1 P 13/12 (2006.01)*  
*A 6 1 P 17/00 (2006.01)*  
*A 6 1 P 17/06 (2006.01)*  
*A 6 1 P 19/02 (2006.01)*  
*A 6 1 P 25/00 (2006.01)*  
*A 6 1 P 25/14 (2006.01)*  
*A 6 1 P 25/28 (2006.01)*  
*A 6 1 P 27/02 (2006.01)*  
*A 6 1 P 27/06 (2006.01)*  
*A 6 1 P 27/12 (2006.01)*  
*A 6 1 P 37/02 (2006.01)*  
*A 6 1 P 43/00 (2006.01)*  
*C 0 7 D 515/04 (2006.01)*  
*C 0 7 D 419/10 (2006.01)*

## F I

*C 0 7 D 498/04*  
*C 0 7 D 498/10*  
*A 6 1 K 31/554*  
*A 6 1 K 31/553*  
*A 6 1 P 1/16*  
*A 6 1 P 3/10*  
*A 6 1 P 9/00*  
*A 6 1 P 9/12*  
*A 6 1 P 11/06*  
*A 6 1 P 13/12*  
*A 6 1 P 17/00*  
*A 6 1 P 17/06*  
*A 6 1 P 19/02*  
*A 6 1 P 25/00*  
*A 6 1 P 25/14*  
*A 6 1 P 25/28*  
*A 6 1 P 27/02*  
*A 6 1 P 27/06*  
*A 6 1 P 27/12*  
*A 6 1 P 37/02*  
*A 6 1 P 43/00 1 0 5*  
*A 6 1 P 43/00 1 1 1*  
*C 0 7 D 515/04*  
*C 0 7 D 419/10*

- (74)代理人 100174296  
弁理士 當麻 博文
- (74)代理人 100137729  
弁理士 赤井 厚子
- (74)代理人 100152308  
弁理士 中 正道
- (74)代理人 100201558  
弁理士 亀井 恵二郎
- (72)発明者 小倉 義浩  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 高野 理恵子  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 川井 準也  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 藤本 哲平  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 乾 正治  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 大福 将史  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 宮崎 理樹  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 藤井 正哉  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 石井 絢  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 横関 和佳奈

- 
- 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 小竹 一弥  
京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内
- (72)発明者 高 嶋 俊輔  
京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内
- (72)発明者 安藤 雅史  
京都府京都市中京区西ノ京月輪町38番地 京都薬品工業株式会社内
- 審査官 三木 寛
- (56)参考文献 国際公開第2021/002473(WO, A1)  
国際公開第2019/224667(WO, A1)  
国際公開第2018/181345(WO, A1)  
特表2022-520442(JP, A)  
特表2021-535118(JP, A)  
特表2020-502123(JP, A)  
特表2018-517731(JP, A)  
特表2017-503786(JP, A)  
国際公開第2020/241853(WO, A1)  
国際公開第2020/210229(WO, A1)  
国際公開第2020/018788(WO, A1)  
国際公開第2018/109648(WO, A1)  
国際公開第2018/109647(WO, A1)  
国際公開第2016/203401(WO, A1)  
国際公開第2016/203400(WO, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)  
C07D  
A61K  
A61P  
Caplus/REGISTRY(STN)