(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6806679号
(P6806679)
(45)発行日　令和3年1月6日(2021.1.6)　(24)登録日　令和2年12月8日(2020.12.8)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 471/18 (2006.01)　C07D 471/18 CSP
A61K 31/4995 (2006.01)　A61K 31/4995
C07D 519/00 (2006.01)　C07D 519/00 311
A61K 31/519 (2006.01)　A61K 31/519
A61K 31/506 (2006.01)　A61K 31/506

請求項の数 12　(全 739 頁)　最終頁に続く

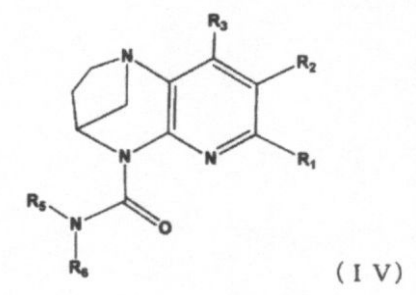
(21)出願番号　特願2017-526852(P2017-526852)
(86)(22)出願日　平成27年11月19日(2015.11.19)
(65)公表番号　特表2017-534662(P2017-534662A)
(43)公表日　平成29年11月24日(2017.11.24)
(86)国際出願番号　PCT/IB2015/058978
(87)国際公開番号　WO2016/079710
(87)国際公開日　平成28年5月26日(2016.5.26)
審査請求日　平成30年11月19日(2018.11.19)
(31)優先権主張番号　62/081,916
(32)優先日　平成26年11月19日(2014.11.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　513110104
グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティー、（ナンバー２）、リミテッド
GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY（NO. 2） LIMITED
イギリス国ミドルセックス、ブレントフォード、グレート、ウエスト、ロード、９８０
(74)代理人　100091982
弁理士　永井　浩之
(74)代理人　100091487
弁理士　中村　行孝

最終頁に続く

(54)【発明の名称】サーチュイン調節因子としての置換架橋尿素類似体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：
【化１】



（ＩＶ）

（式中、
R^1は－Ｃ（Ｏ）R_aまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｎ$R_b$$R_c$であり、
R^2は、水素、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－Ｎ$R_b$$R_c$であり、
R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり、
各R^5およびR^6は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－（CH_2）$_x$Ｃ

$_1$～C_6シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（CH_2）$_x$ヘテロアリール、－（CHR_g）$_x$ヘテロアリールから選択され、

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

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

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

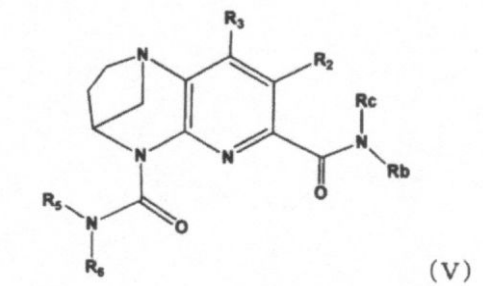
ここで、各R_h、R_iおよびR_jは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルから選択され、

ｘは０または１～６の整数である）。

【請求項２】

下記式（Ｖ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、請求項１に記載の化合物：

【化２】



（Ｖ）

（式中、

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

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

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

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

ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_d$Ｒ$_e$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シクロアルキル、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_x$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_f$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

上記に定義される各Ｒ$_a$、Ｒ$_b$、Ｒ$_c$、Ｒ$_d$、Ｒ$_e$、Ｒ$_f$またはＲ$_g$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－シクロアルキル、－（ＣＨ$_2$）$_x$Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_2$）$_x$ヘテロアリールから選択され、

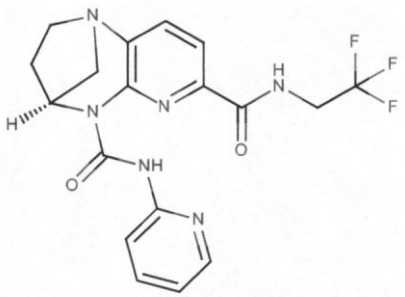
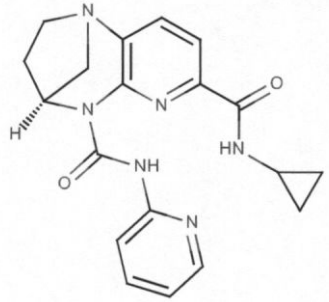
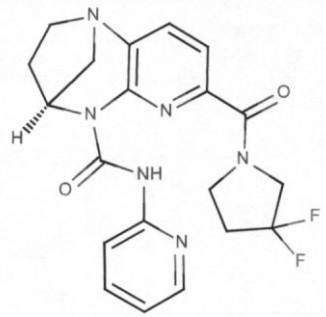
上記に定義される各Ｒ$_a$、Ｒ$_b$、Ｒ$_c$、Ｒ$_d$、Ｒ$_e$、Ｒ$_f$またはＲ$_g$は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_h$Ｒ$_i$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシ、－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$シクロアルキル、－（ＣＨ$_2$）$_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_x$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_2$（ＯＨ）、－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_j$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、

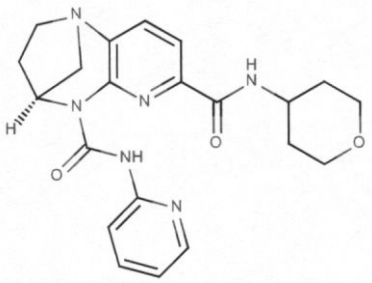
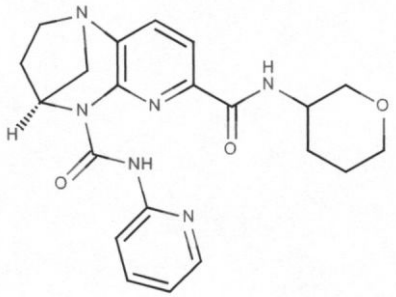
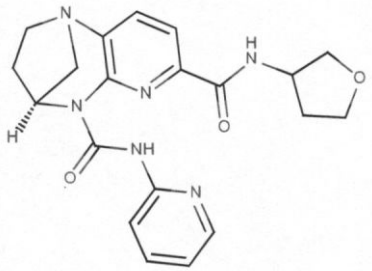
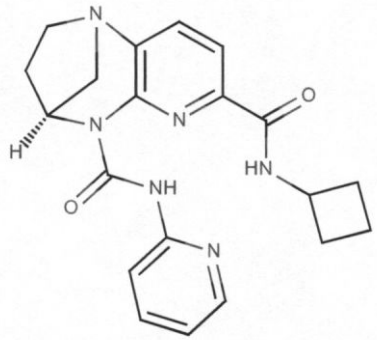
ここで、各Ｒ$_h$、Ｒ$_i$およびＲ$_j$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキルから選択され、

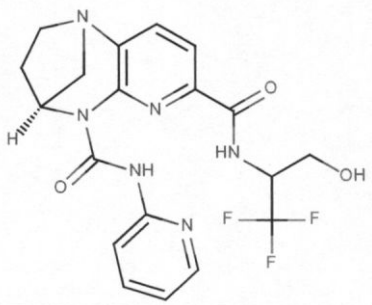
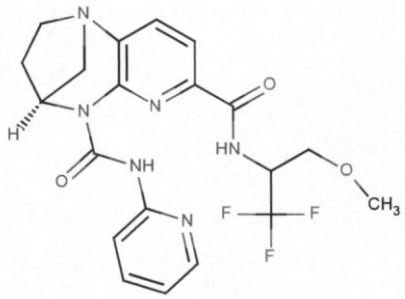
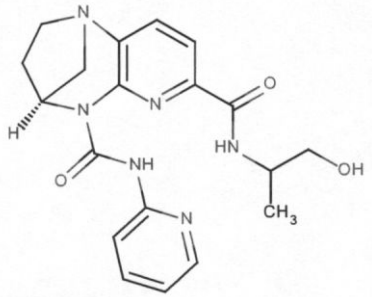
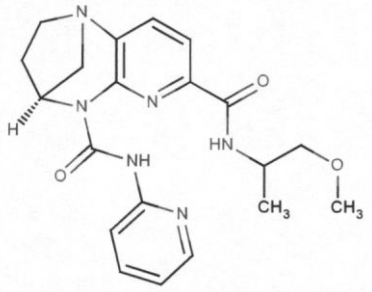
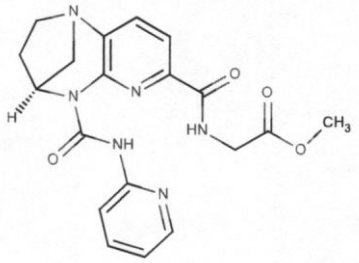
ｘは０または１～６の整数である）。

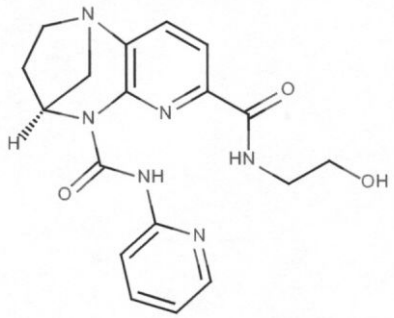
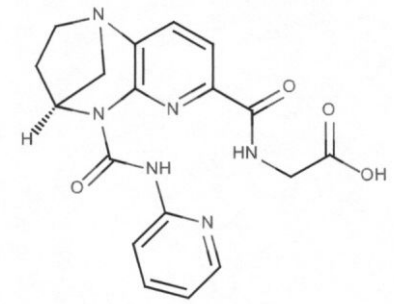
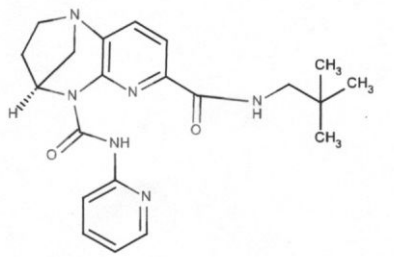
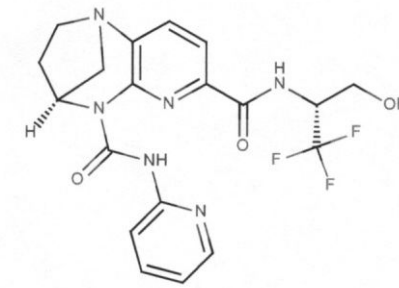
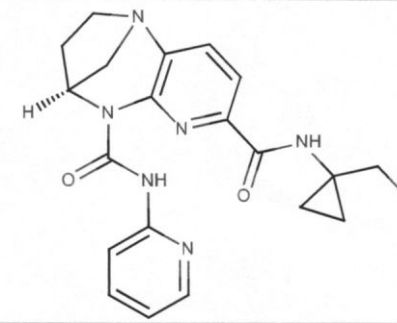
【請求項３】

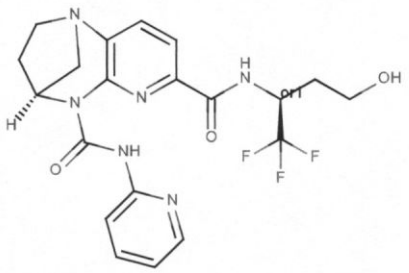
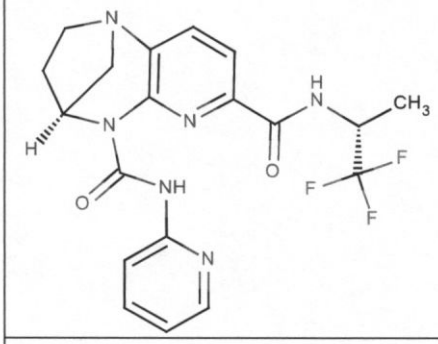
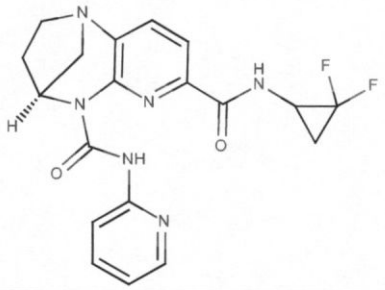
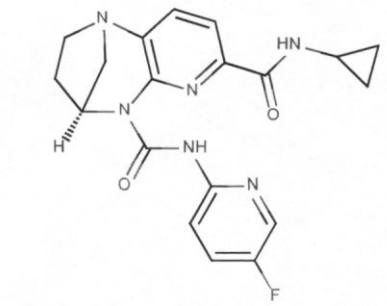
下記から選択される化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

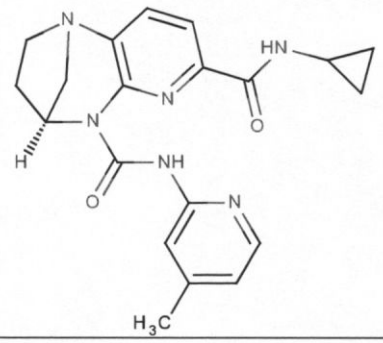
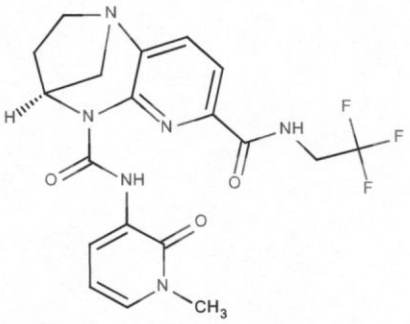
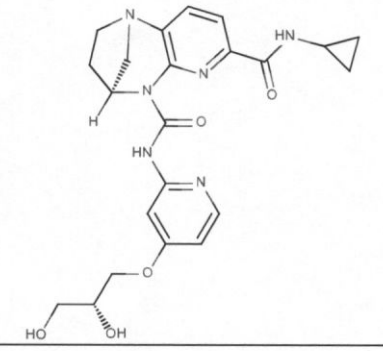
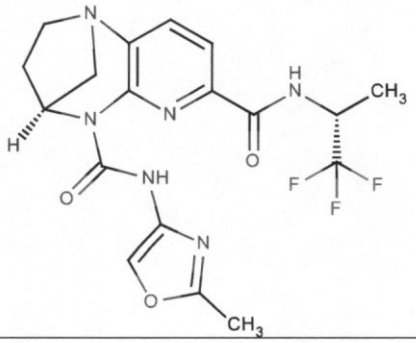
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボキサミド

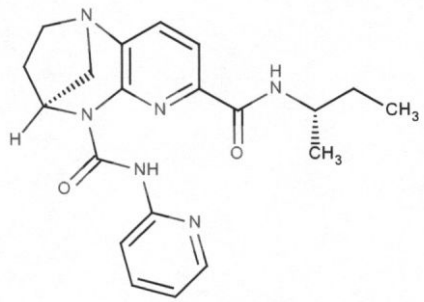
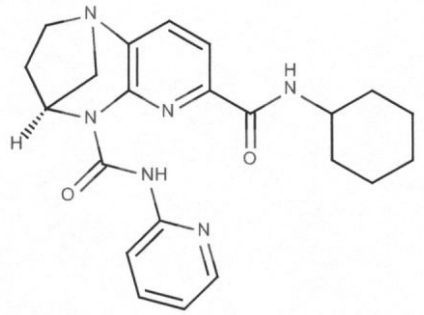
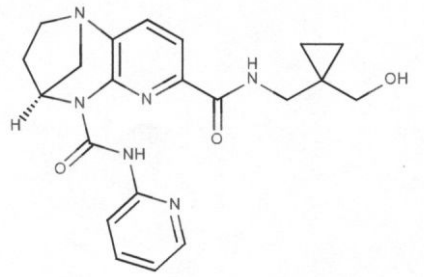
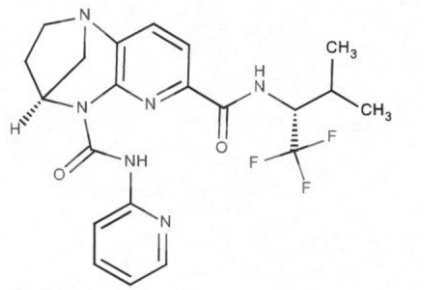
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（オキサン－４－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（オキサン－３－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（オキソラン－３－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロブチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

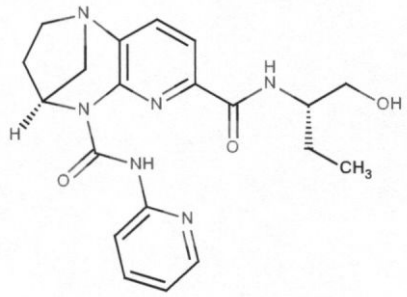
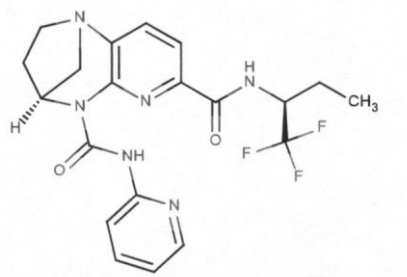
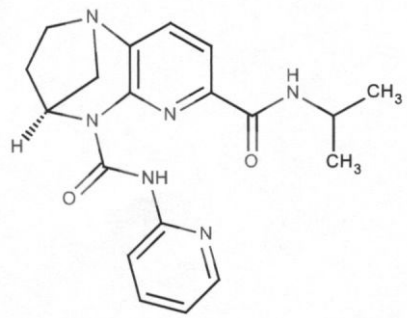
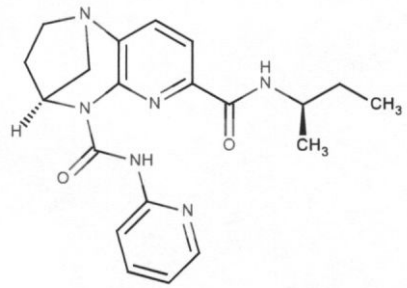
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（１，１，１－トリフルオロ－３－メトキシプロパン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	メチル２－｛［（９Ｓ）－８－［（ピリジン－２－イル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－イル］ホルムアミド｝アセテート

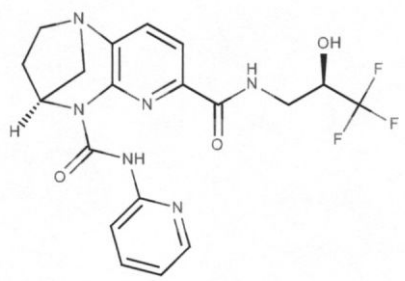
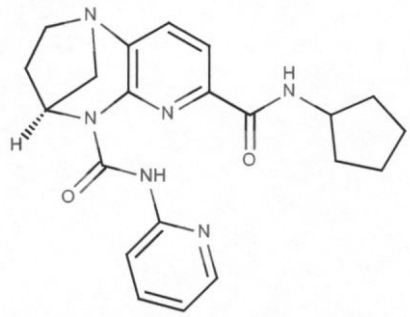
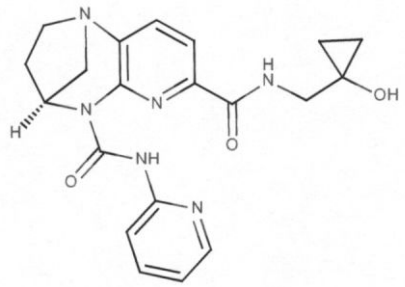
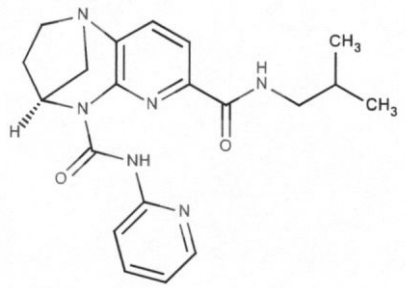
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	２－｛［（９Ｓ）－８－［（ピリジン－２－イル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－イル］ホルムアミド｝酢酸
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジメチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

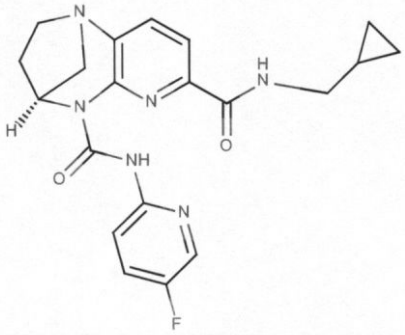
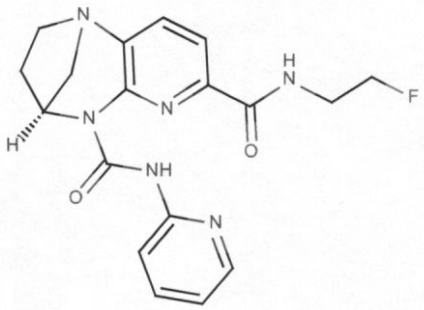
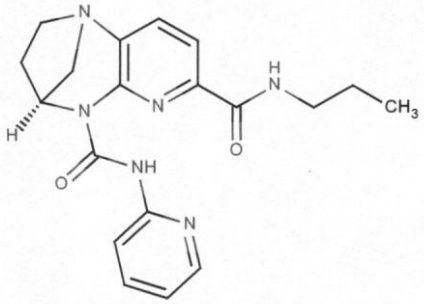
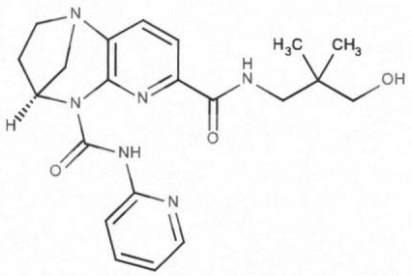
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

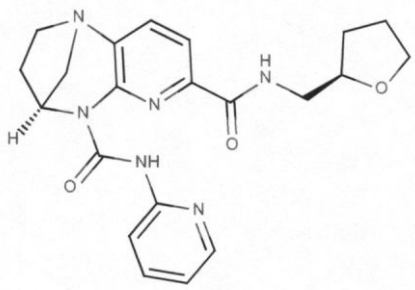
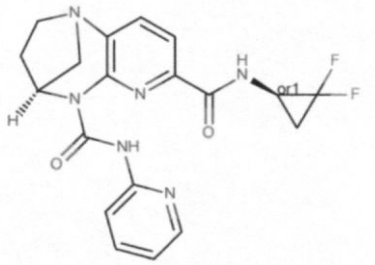
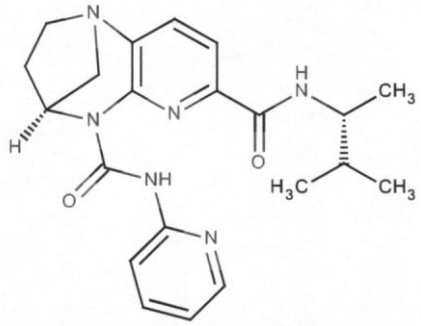
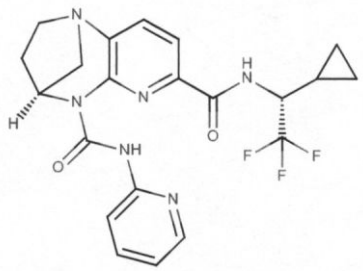
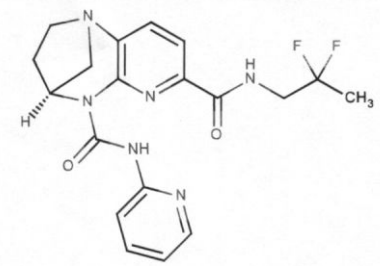
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（４－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－{４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル}－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－メチル－１，３－オキサゾール－４－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

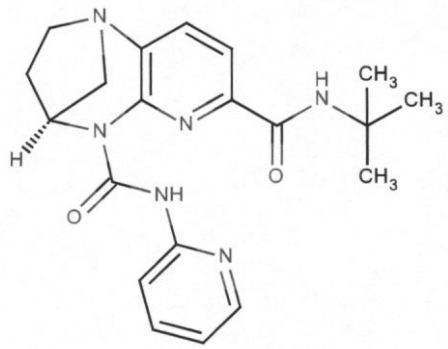
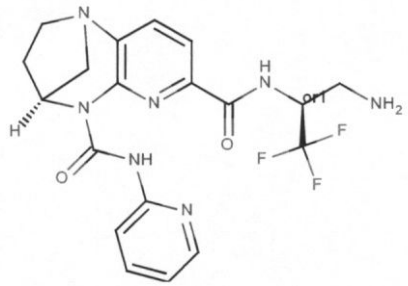
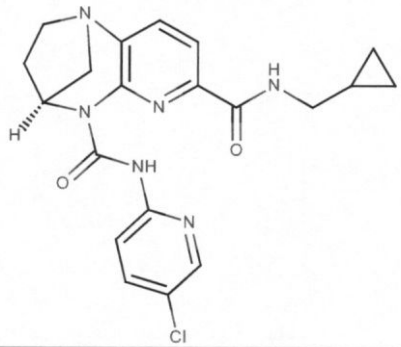
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロヘキシル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－｛［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］メチル｝－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－メチルブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

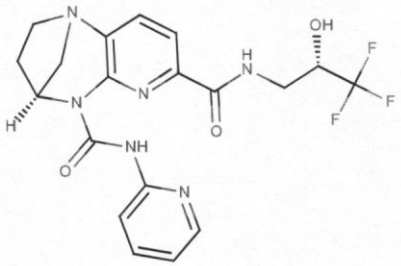
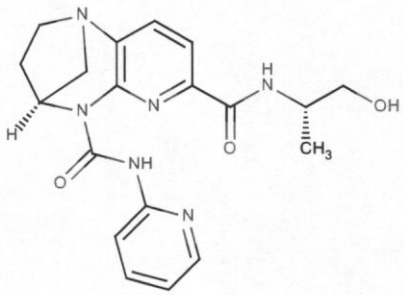
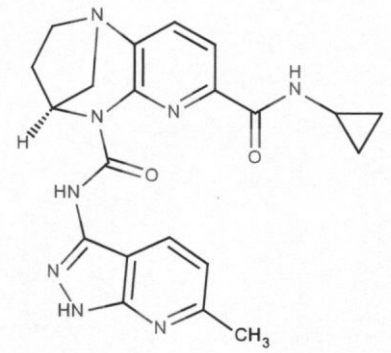
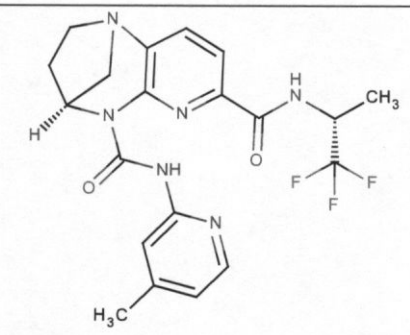
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（プロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

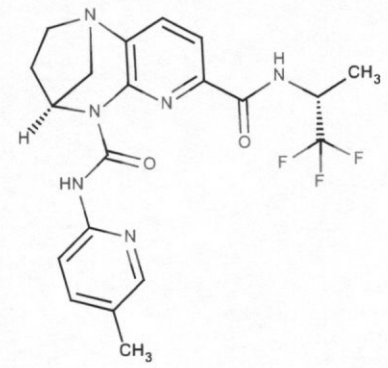
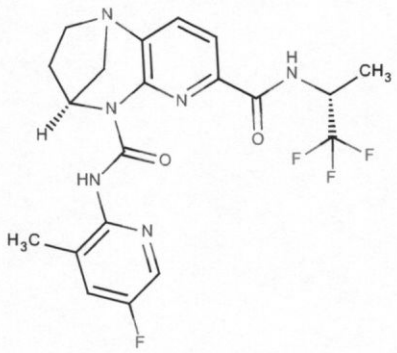
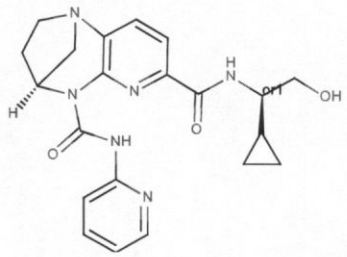
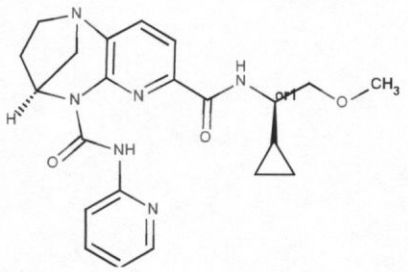
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロペンチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－メチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

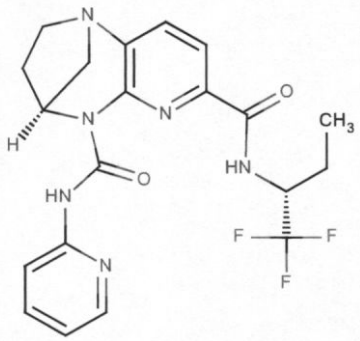
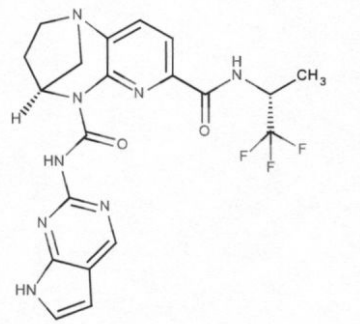
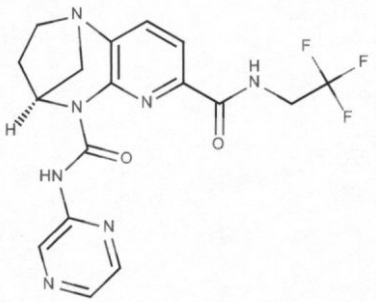
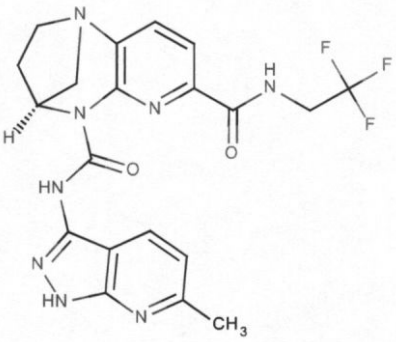
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－フルオロエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－プロピル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

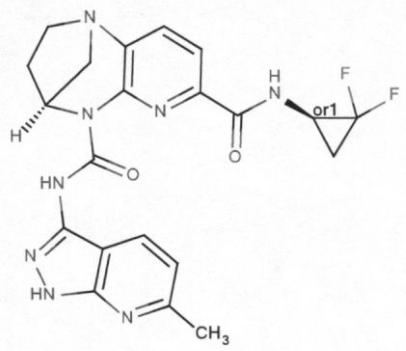
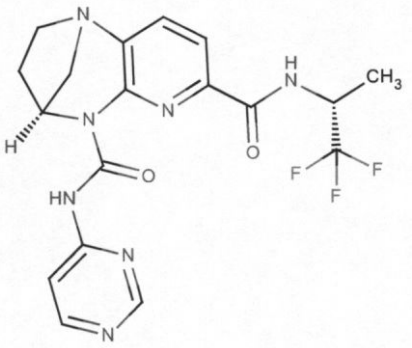
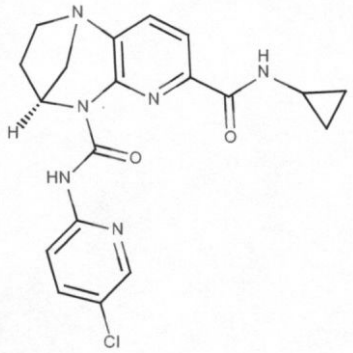
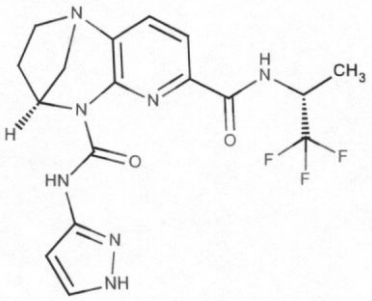
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－オキソラン－２－イルメチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－３－メチルブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

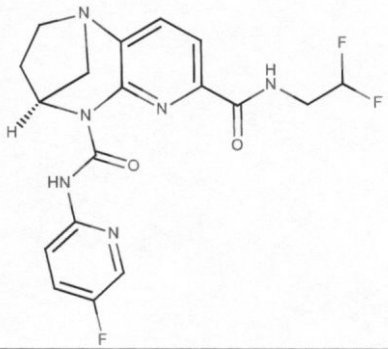
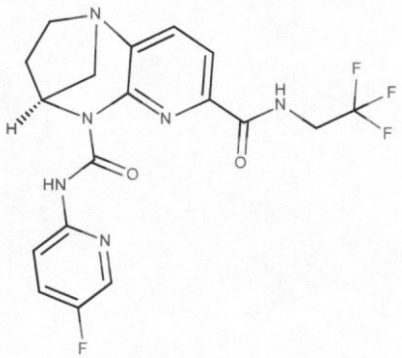
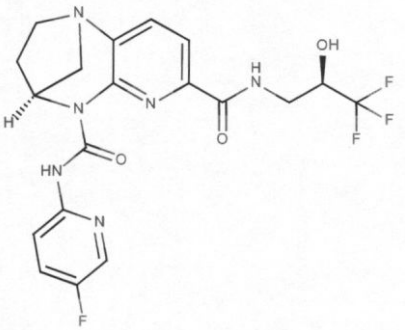
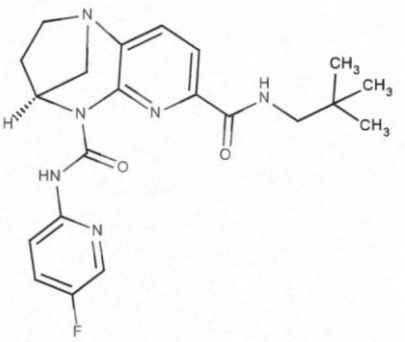
	（９Ｓ）－５－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

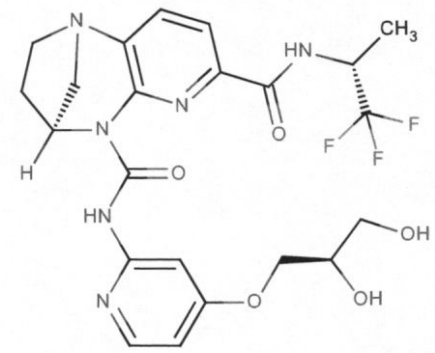
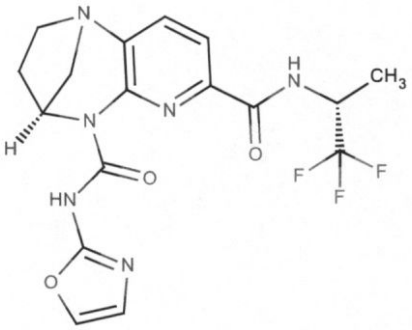
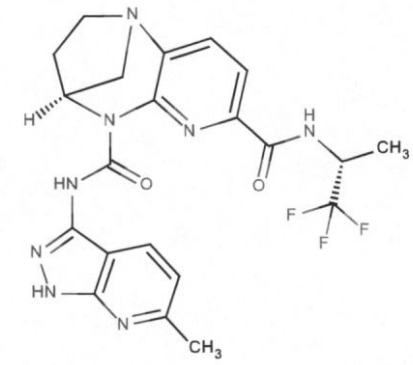
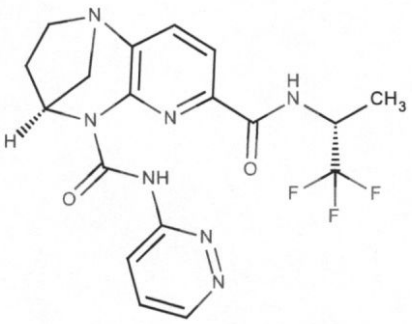
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

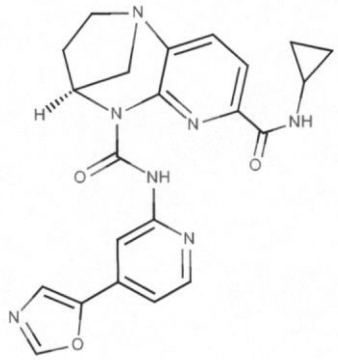
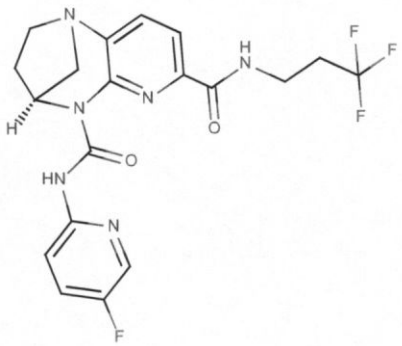
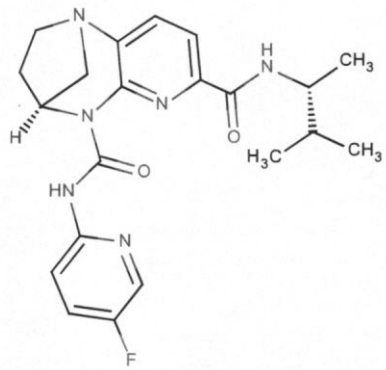
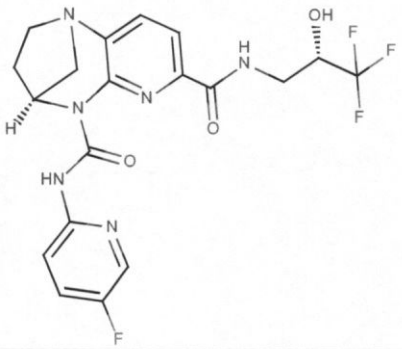
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シクロプロピル－２－ヒドロキシエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シクロプロピル－２－メトキシエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

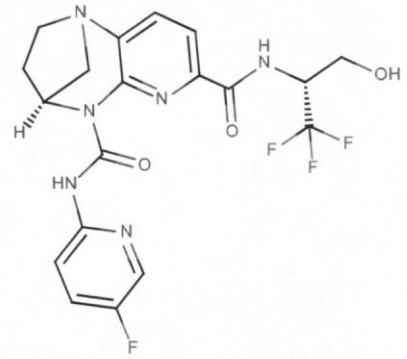
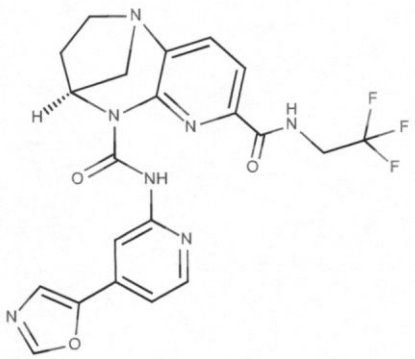
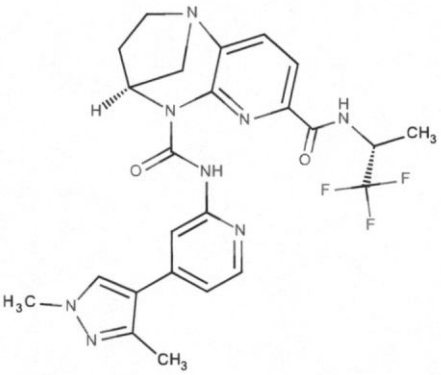
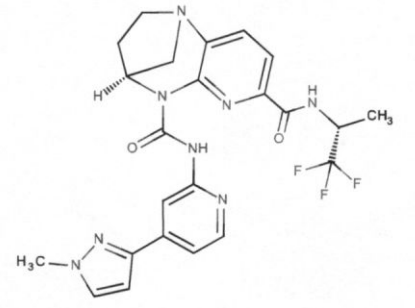
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

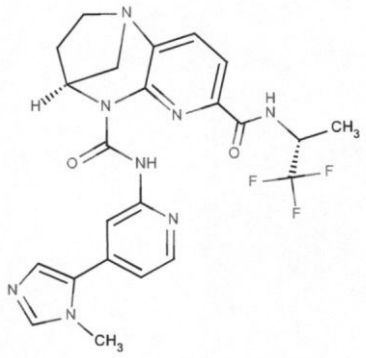
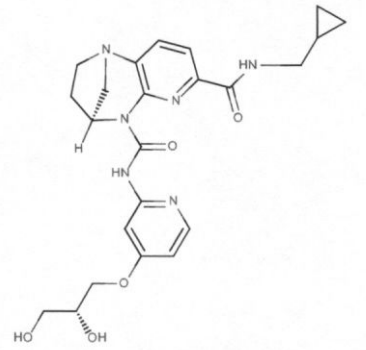
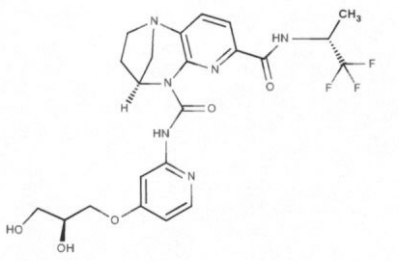
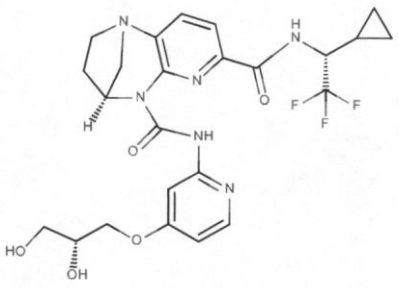
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－（５－クロロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－シクロプロピル－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

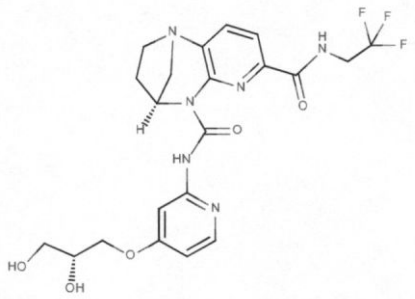
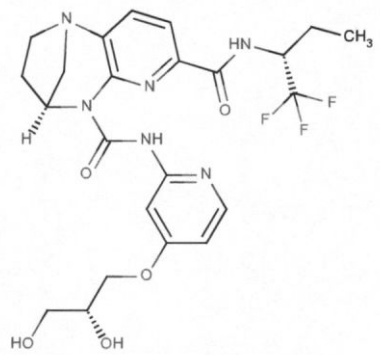
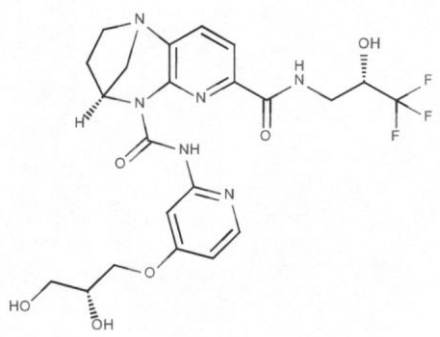
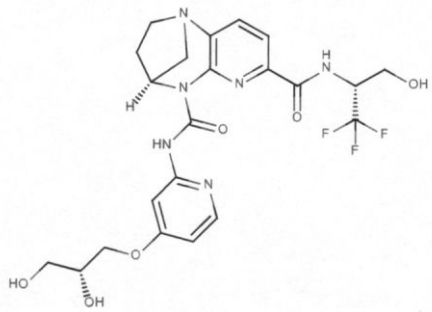
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジメチルプロピル）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

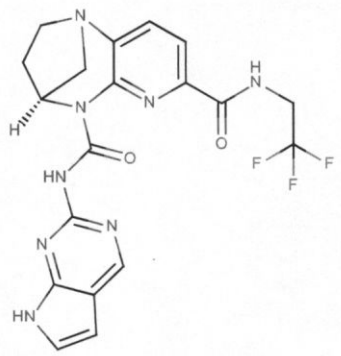
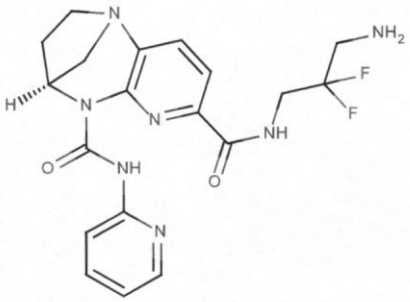
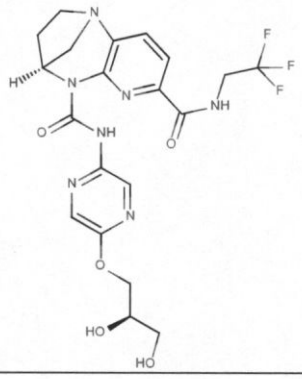
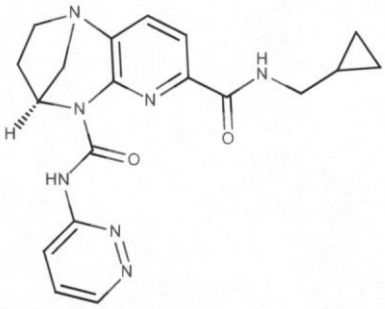
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，３－オキサゾール－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリダジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

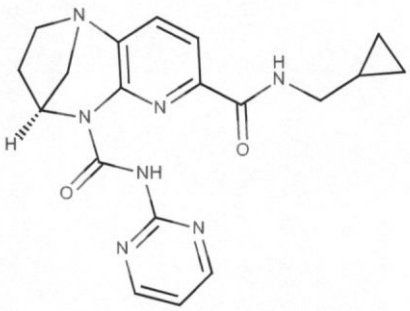
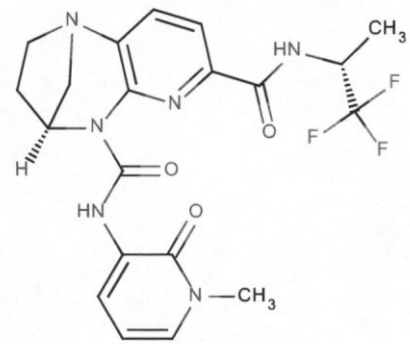
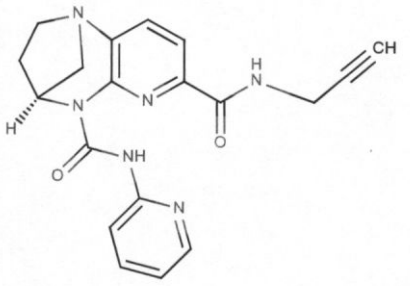
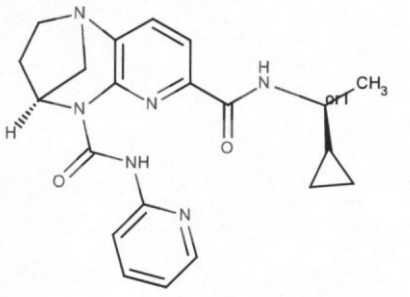
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－３－メチルブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

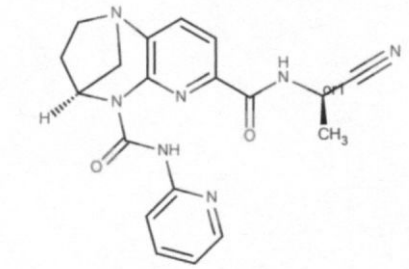
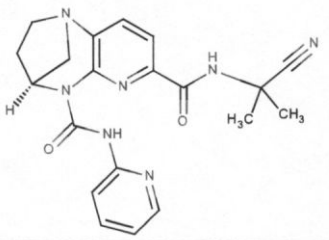
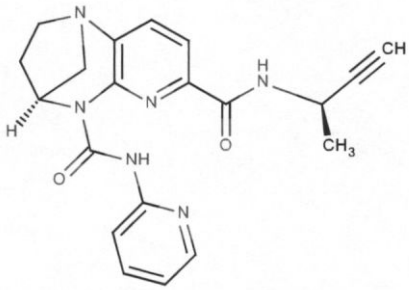
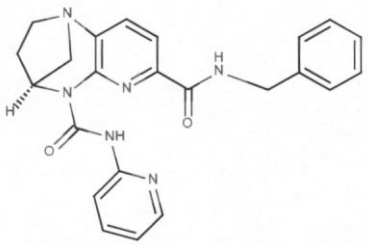
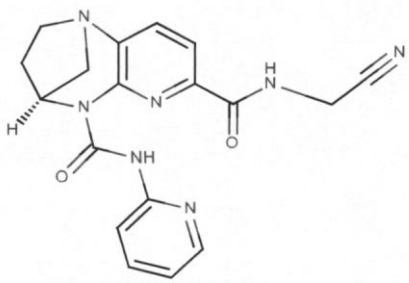
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザシシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

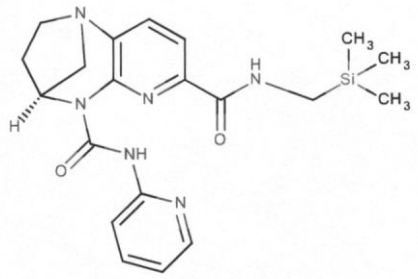
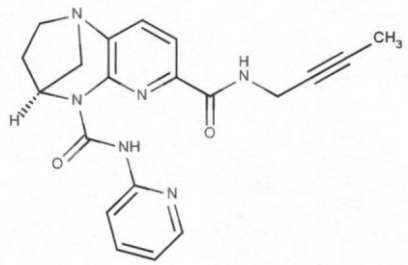
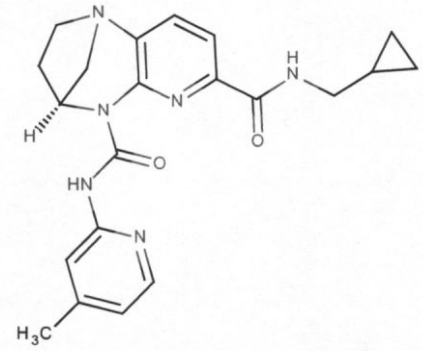
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

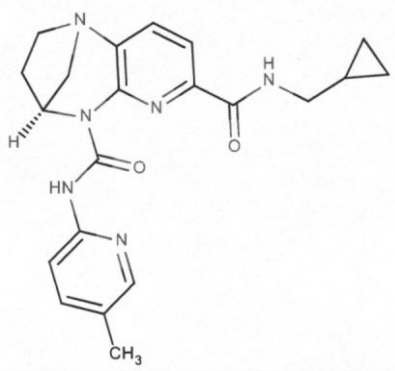
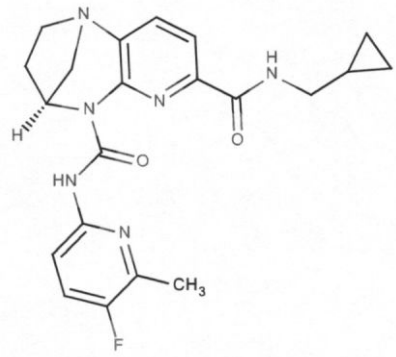
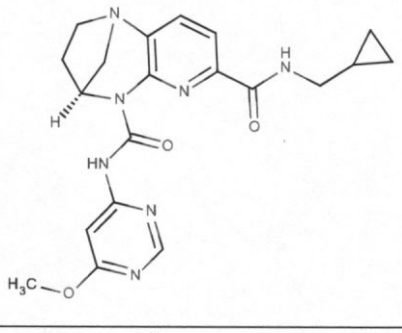
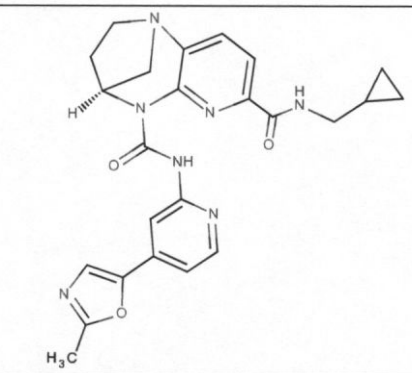
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

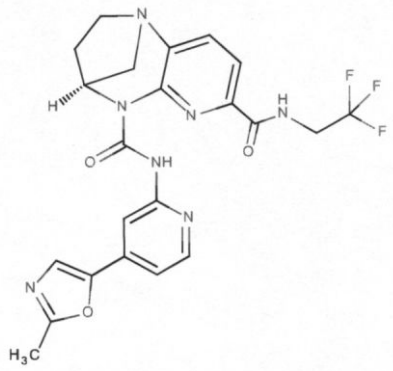
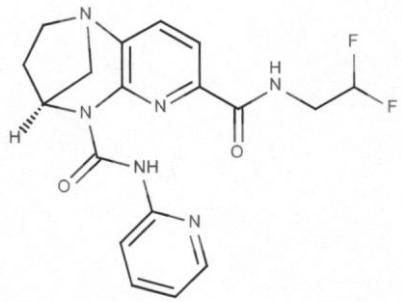
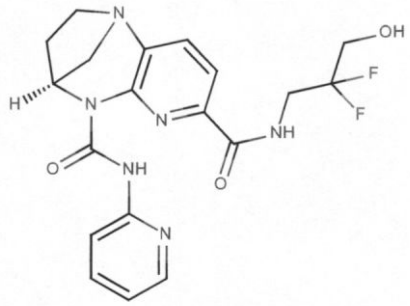
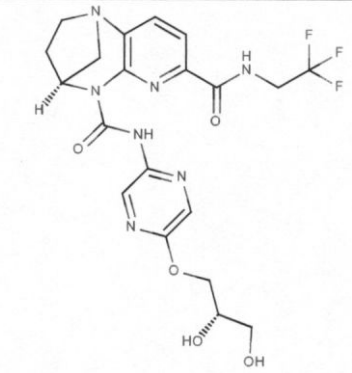
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（３－アミノ－２，２－ジフルオロプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（ピリダジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

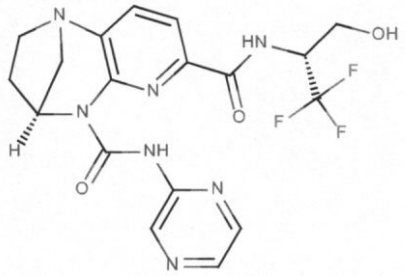
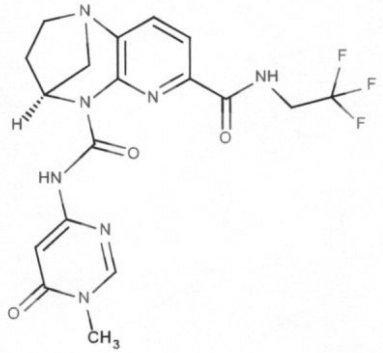
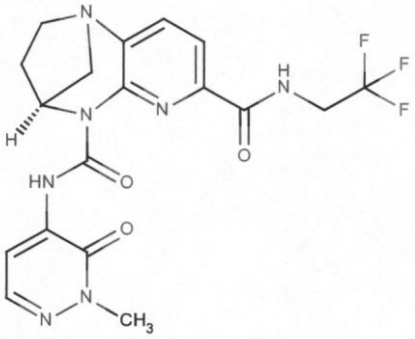
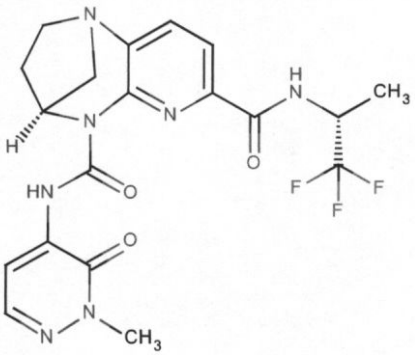
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（プロパ－２－イン－１－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｓ）－１－シクロプロピルエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

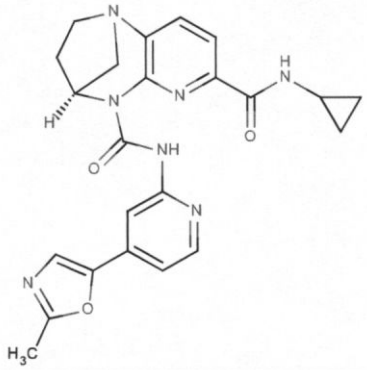
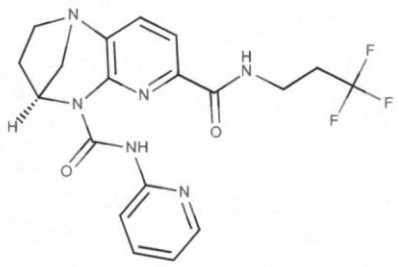
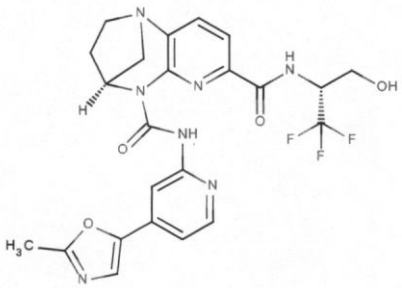
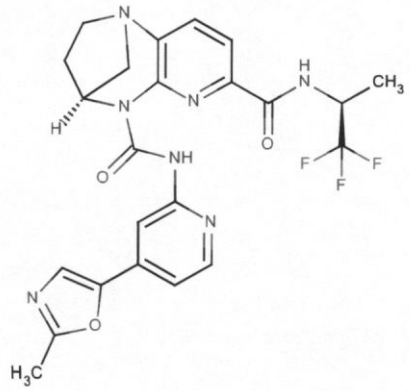
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シアノエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－シアノ－１－メチルエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－ブタ－３－イン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－ベンジル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シアノメチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

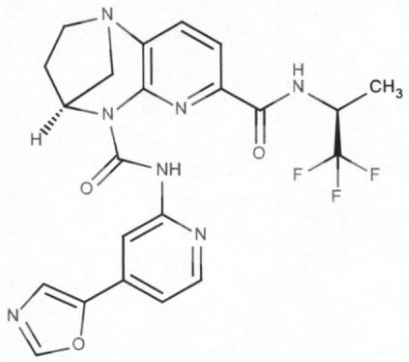
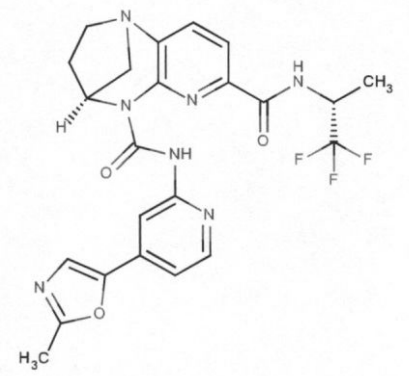
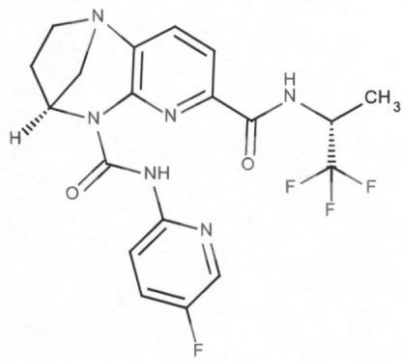
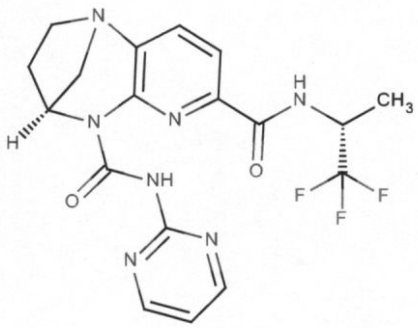
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［(トリメチルシリル）メチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－２（7），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－２（7），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（４－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－２（7），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

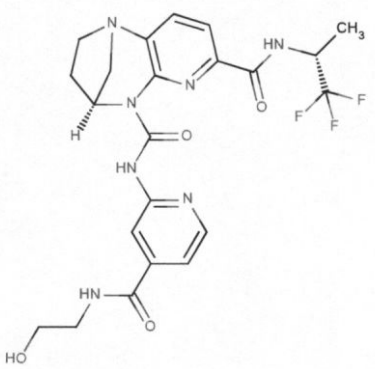
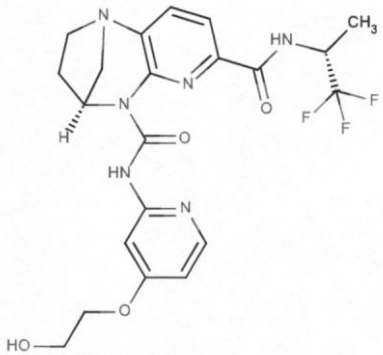
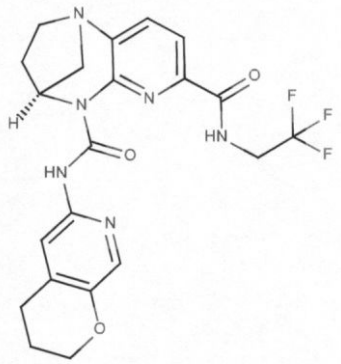
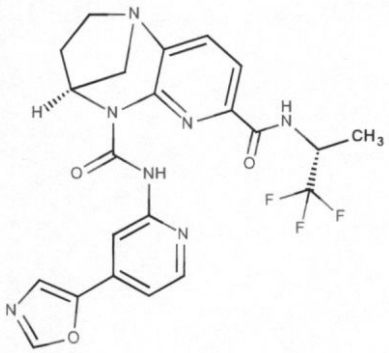
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

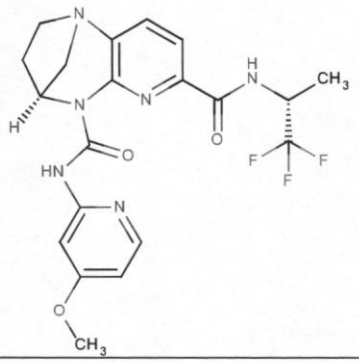
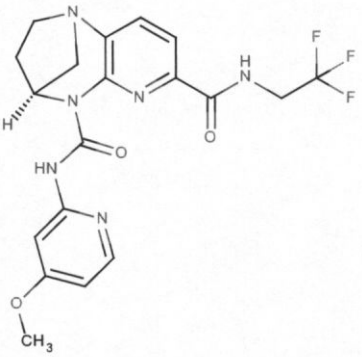
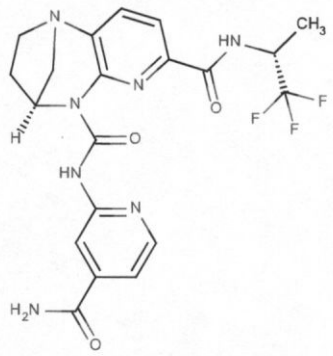
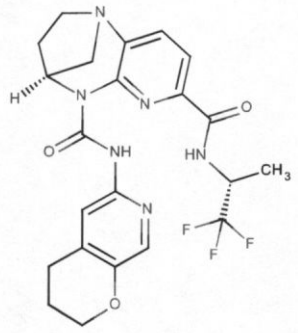
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

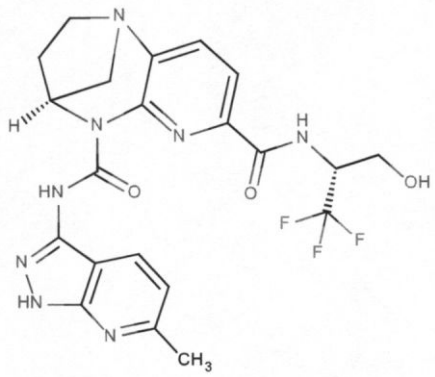
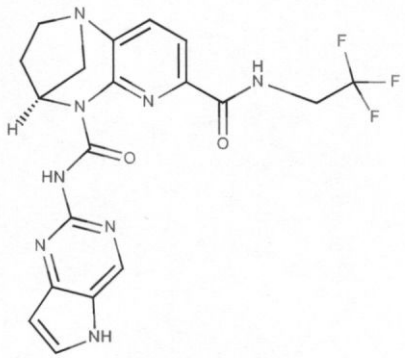
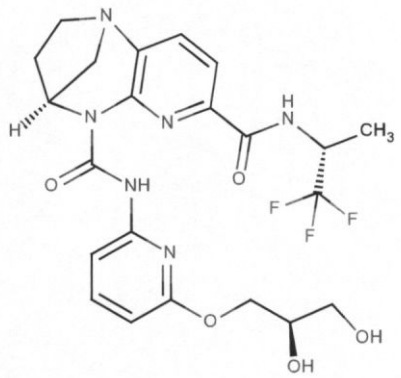
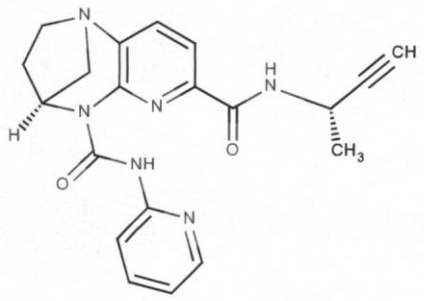
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

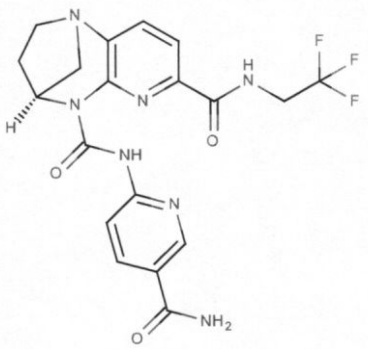
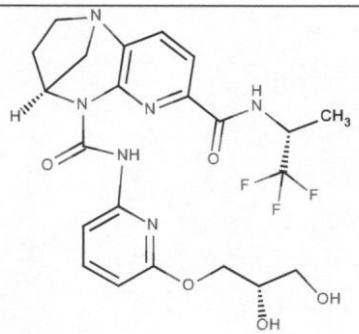
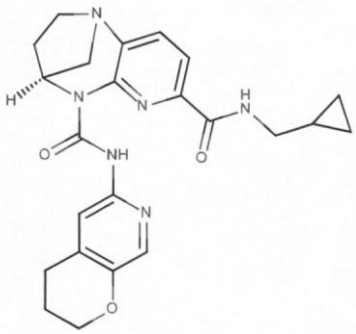
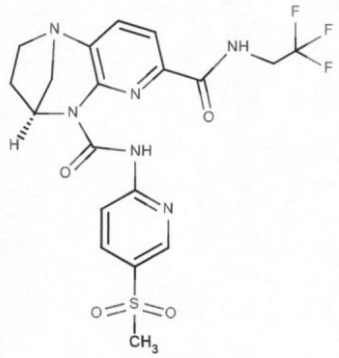
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

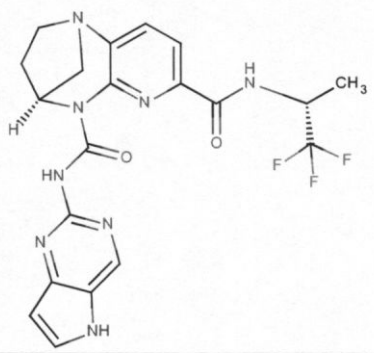
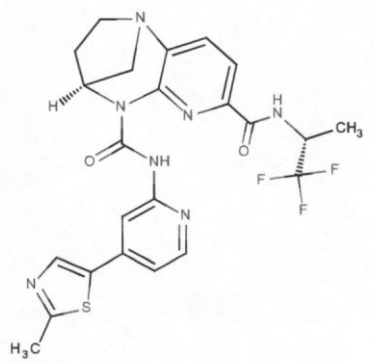
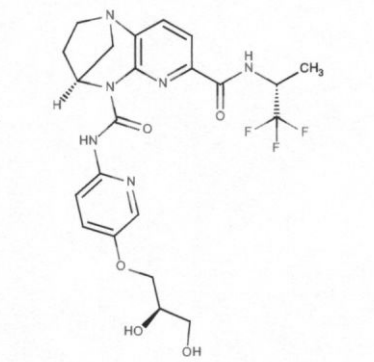
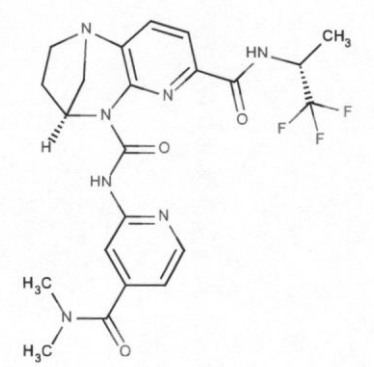
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

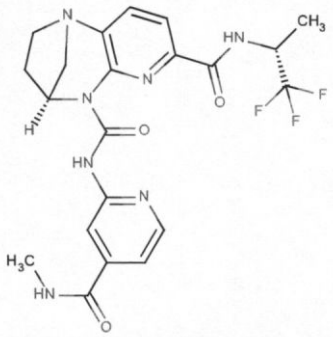
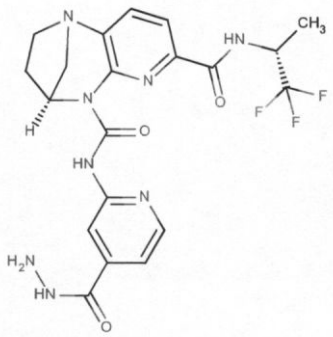
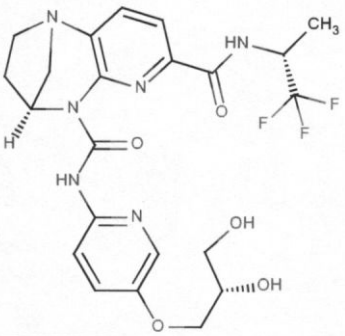
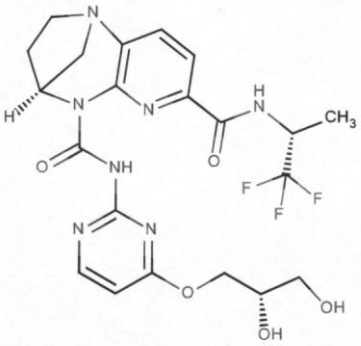
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

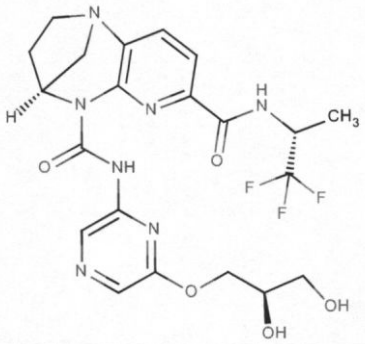
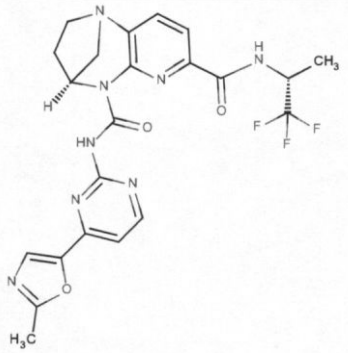
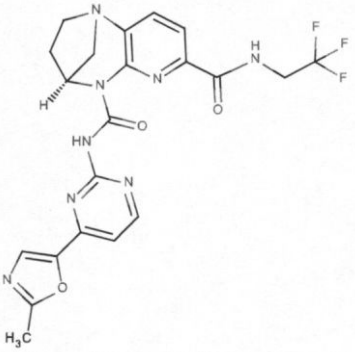
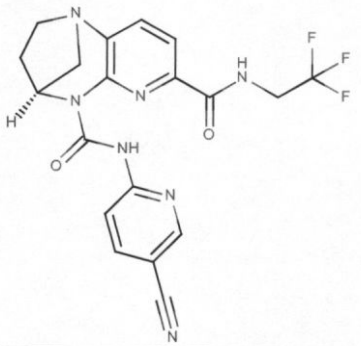
	（９Ｓ）－８－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－カルバモイルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

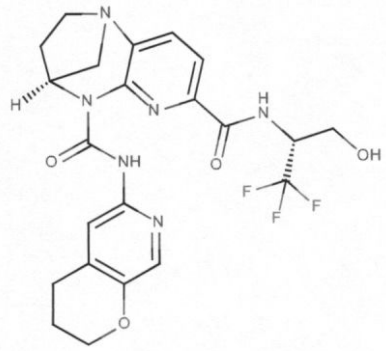
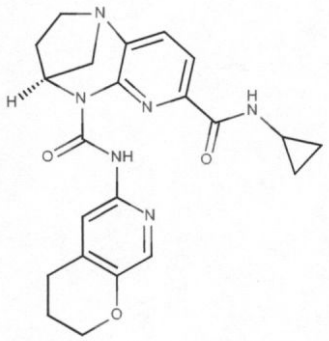
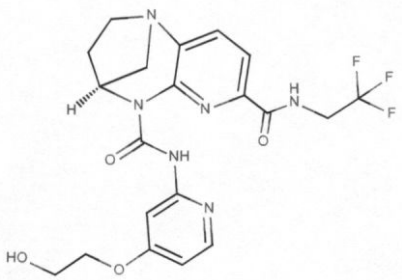
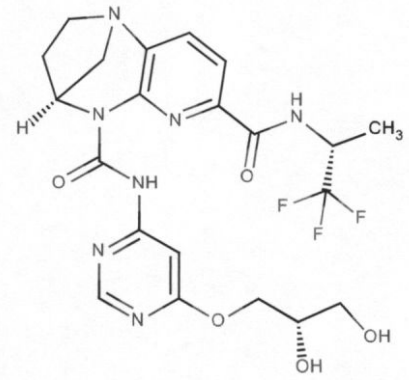
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－ブタ－３－イン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

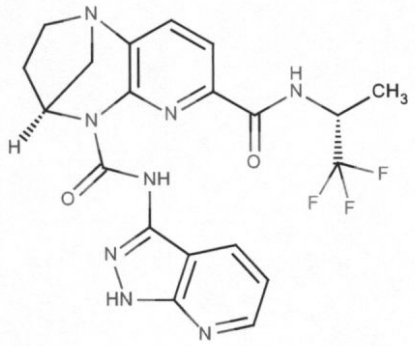
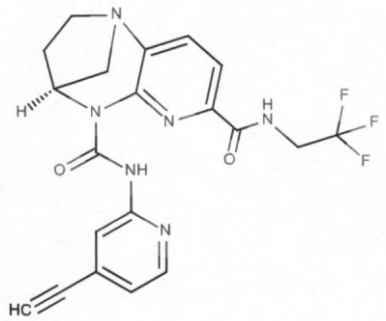
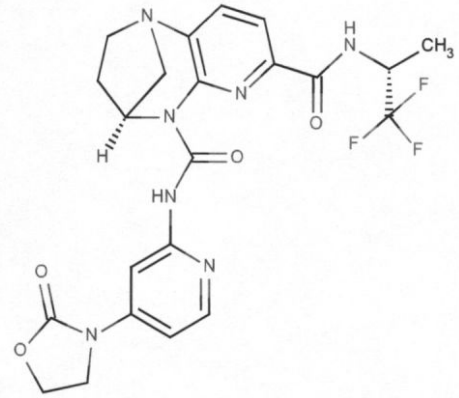
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－カルバモイルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－メタンスルホニルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

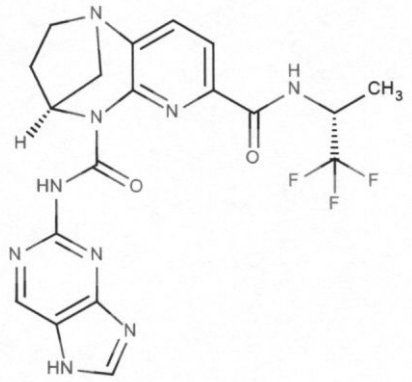
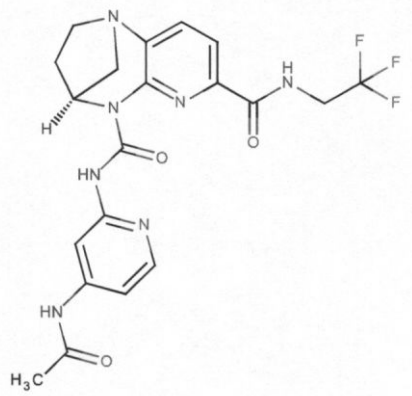
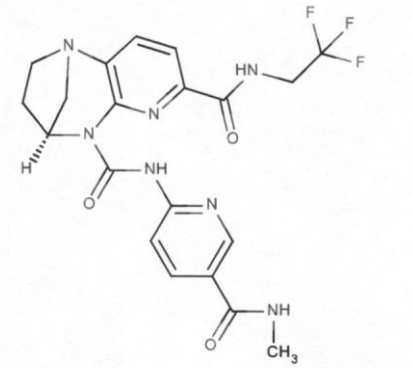
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

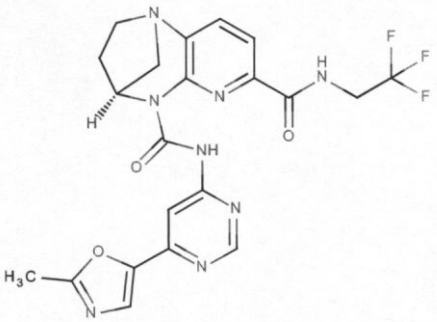
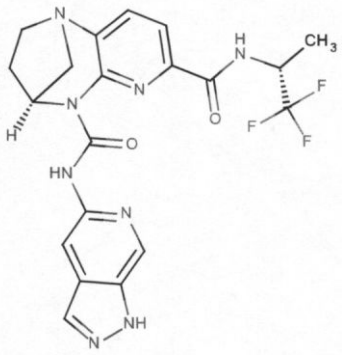
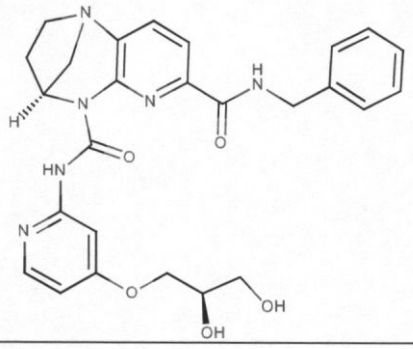
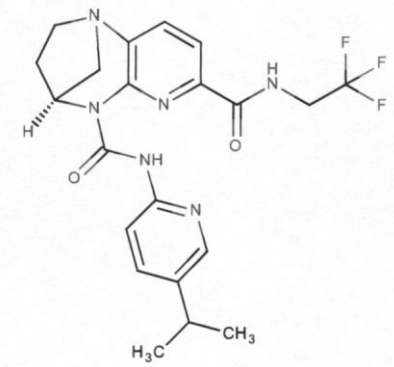
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（ヒドラジンカルボニル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

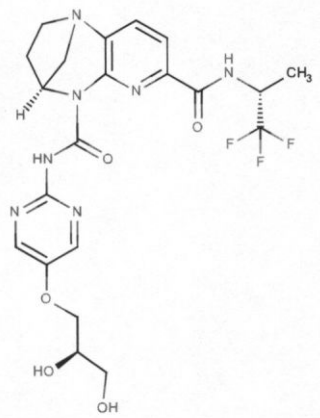
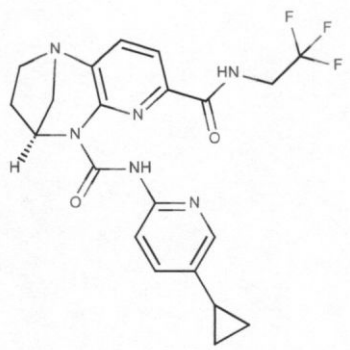
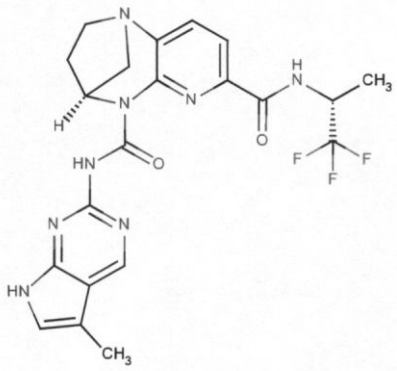
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－シアノピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

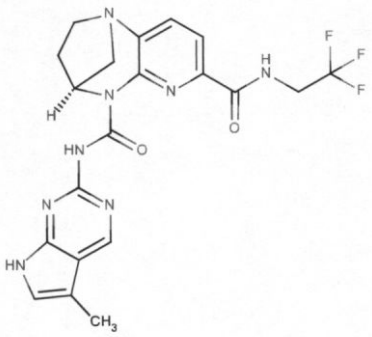
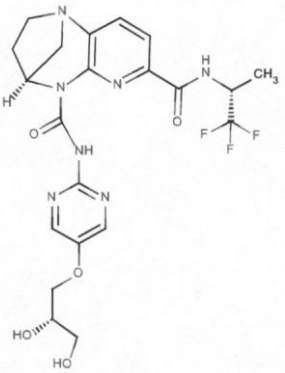
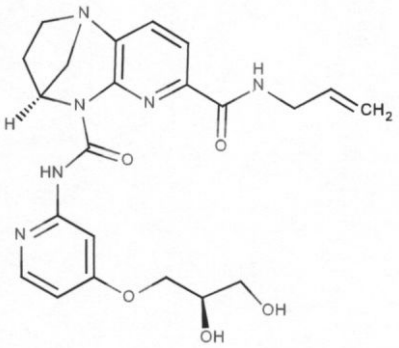
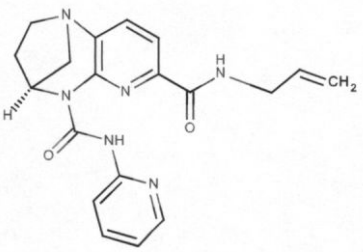
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－４－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

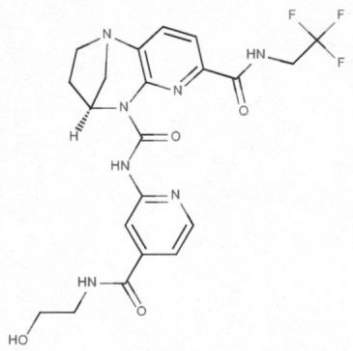
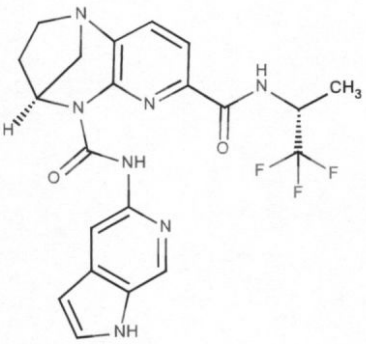
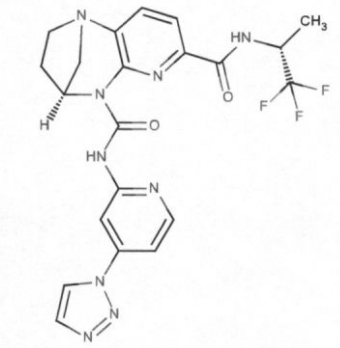
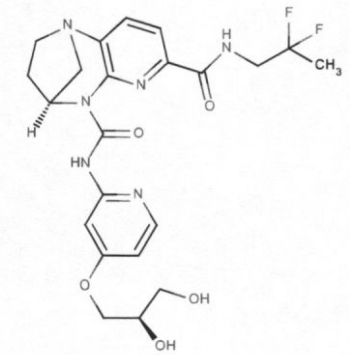
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ－［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－エチニルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

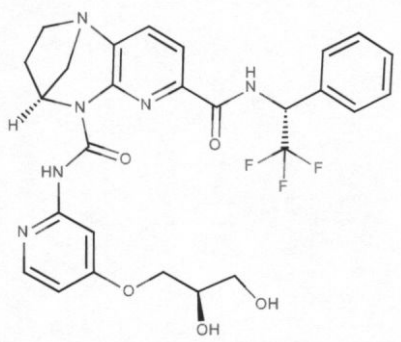
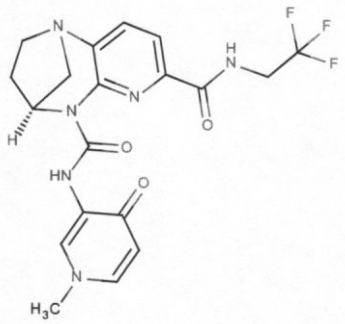
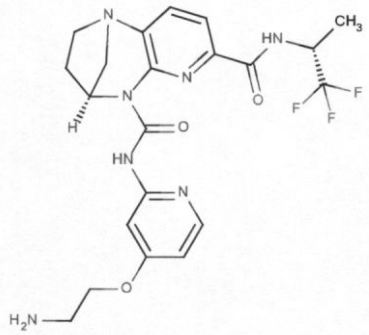
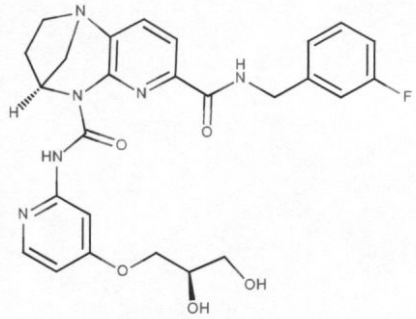
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（７Ｈ－プリン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－アセトアミドピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［５－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７）、３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

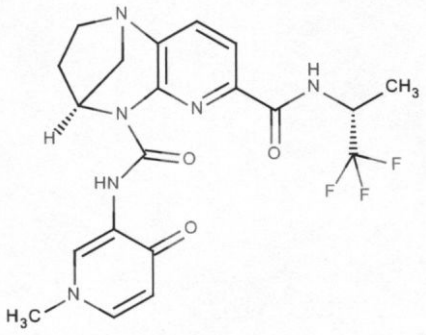
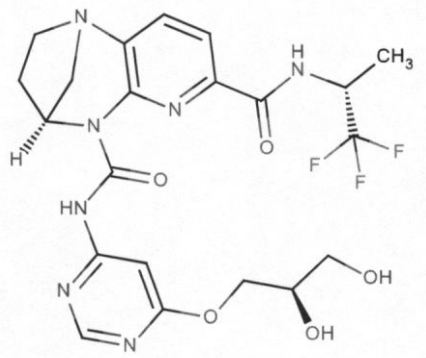
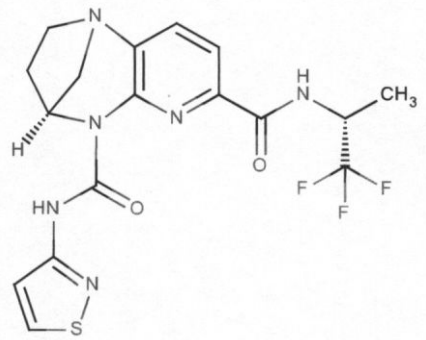
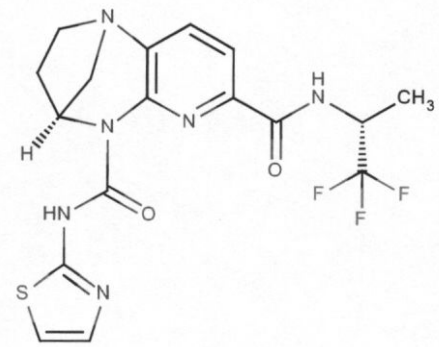
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［６－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－ベンジル－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［５－（プロパン－２－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

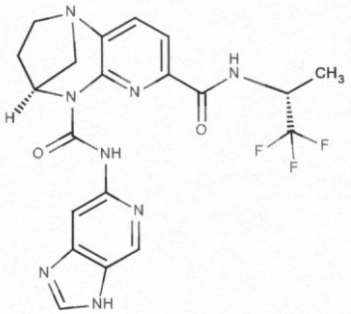
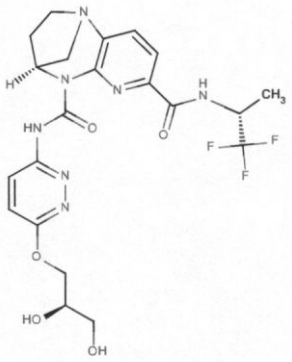
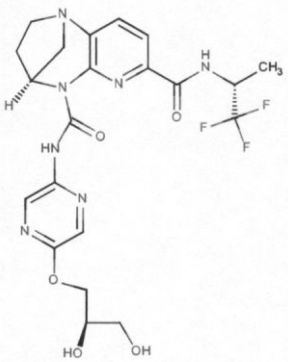
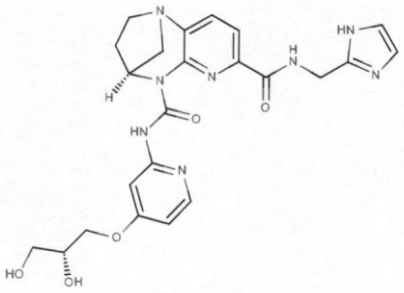
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

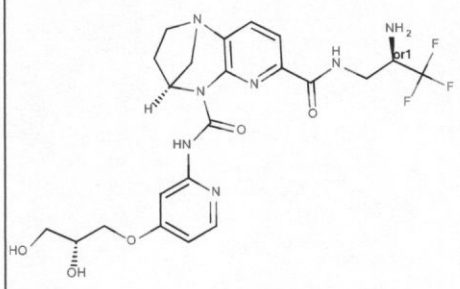
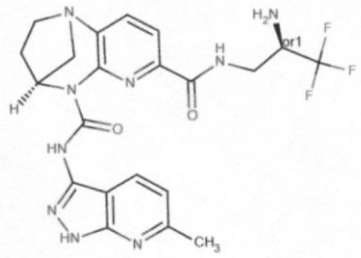
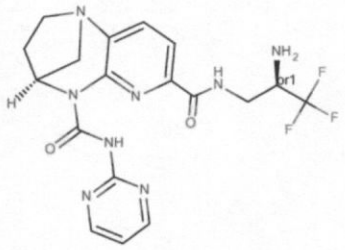
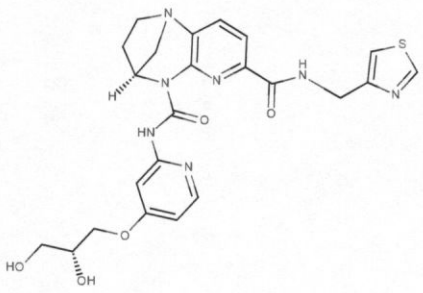
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザシシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

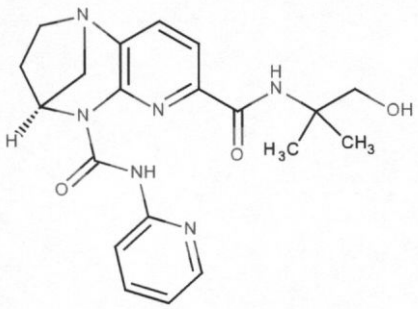
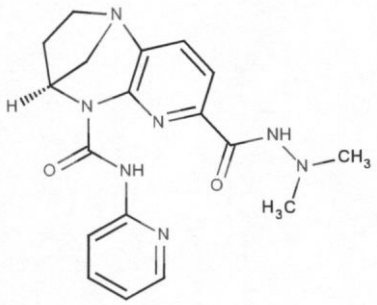
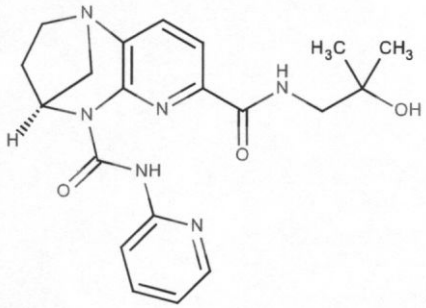
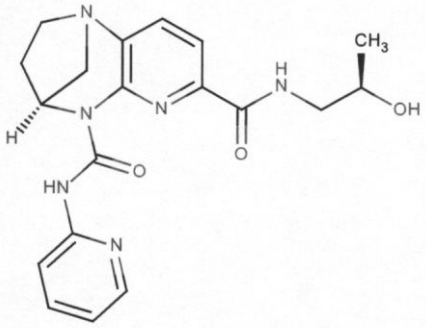
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロプロピル）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

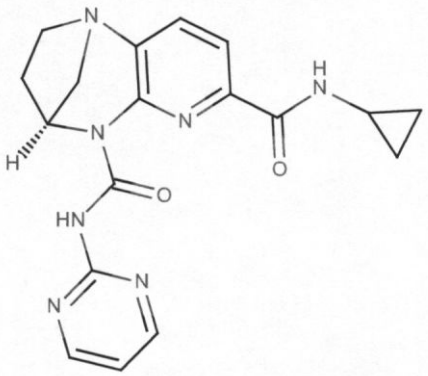
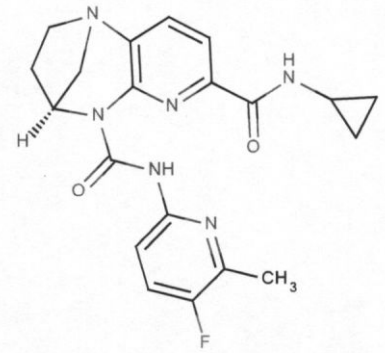
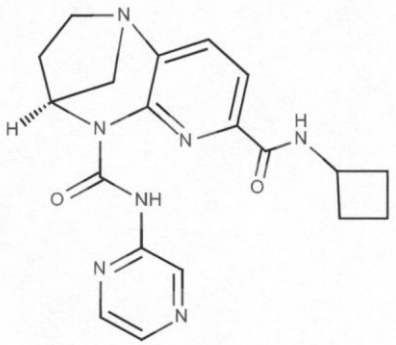
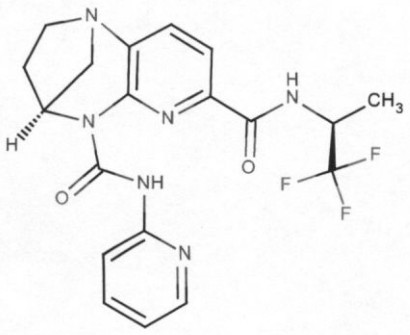
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－アミノエトキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

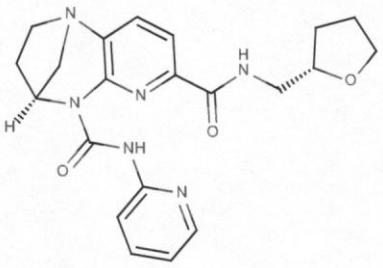
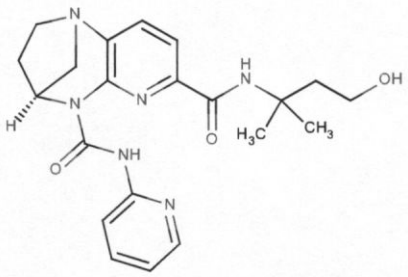
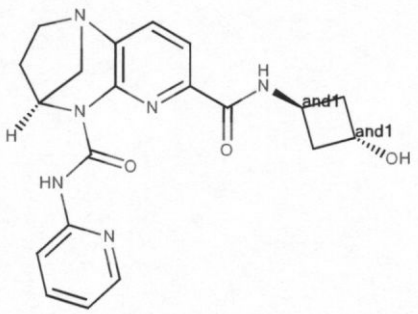
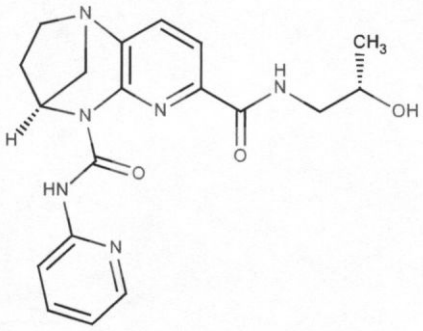
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－４－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，２－チアゾール－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

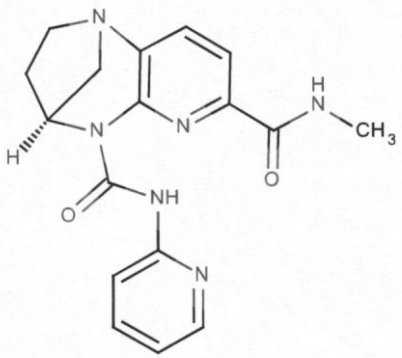
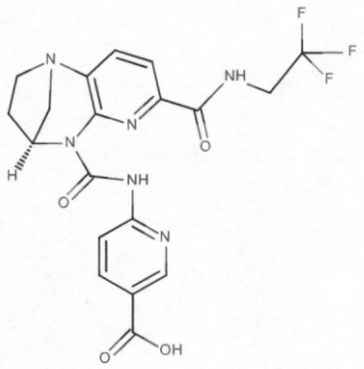
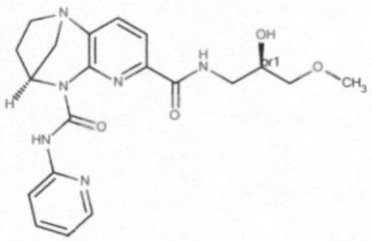
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリダジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

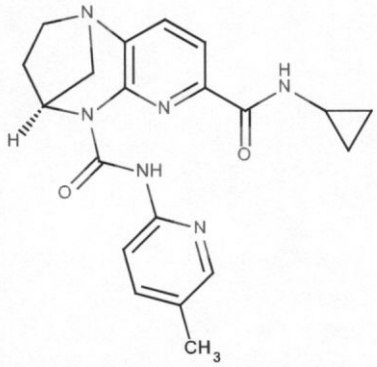
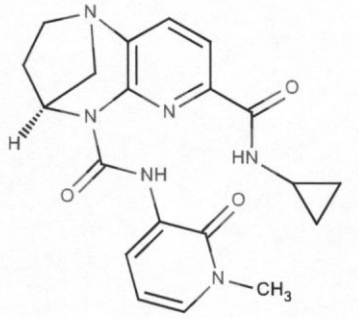
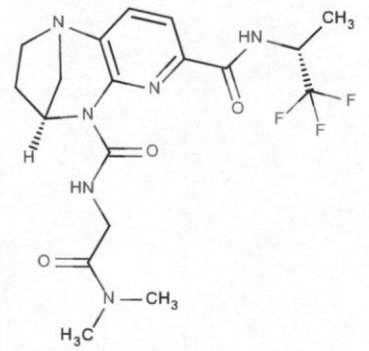
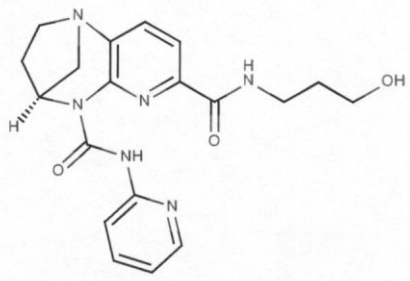
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

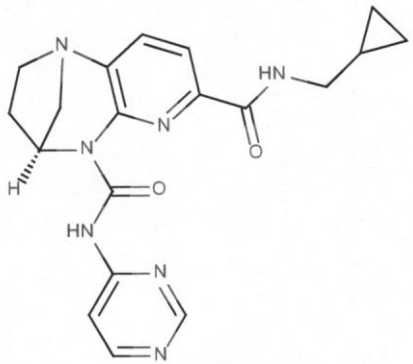
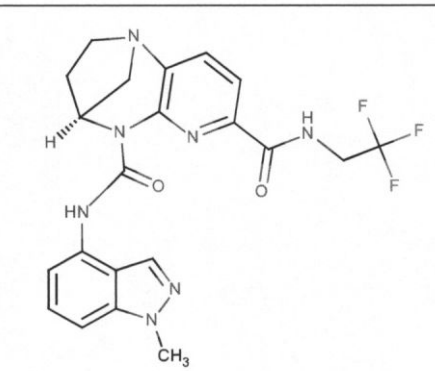
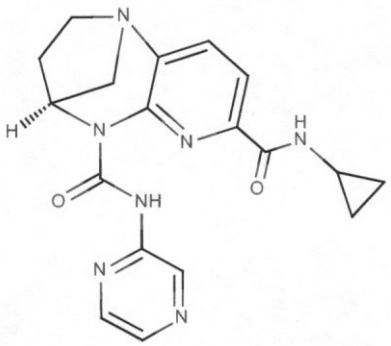
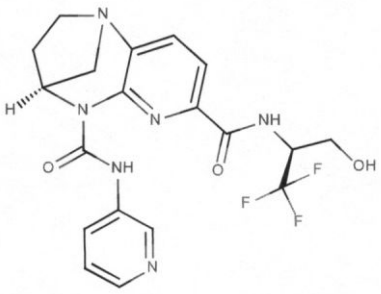
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルヒドラジンカルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

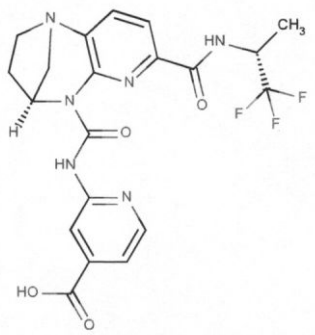
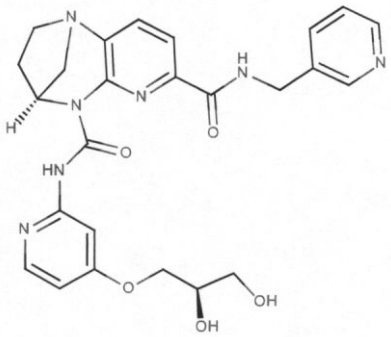
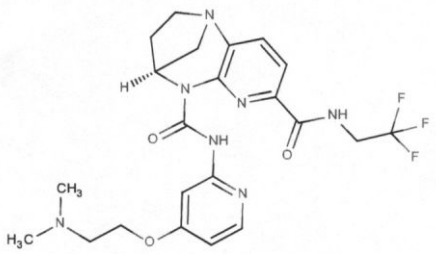
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロブチル－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

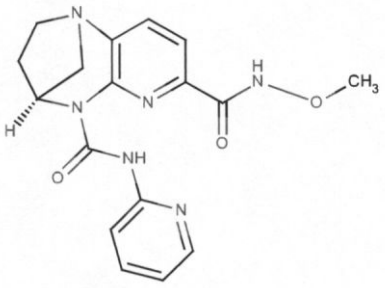
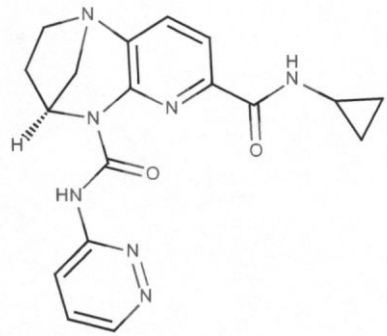
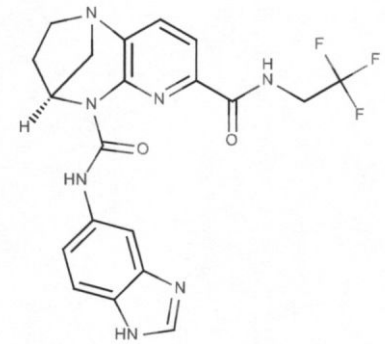
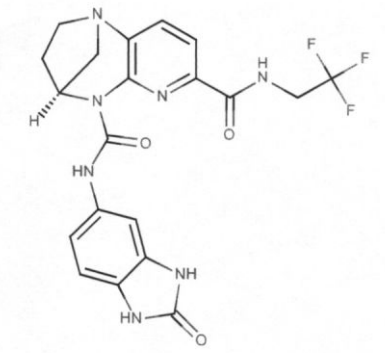
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－オキソラン－２－イルメチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（４－ヒドロキシ－２－メチルブタン－２－イル）－８－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

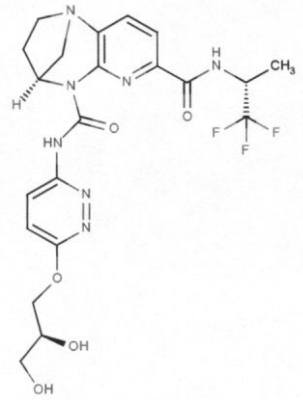
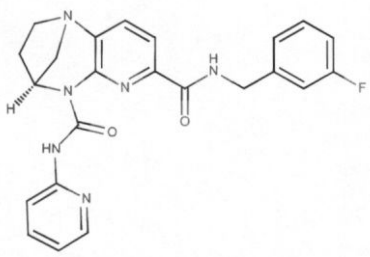
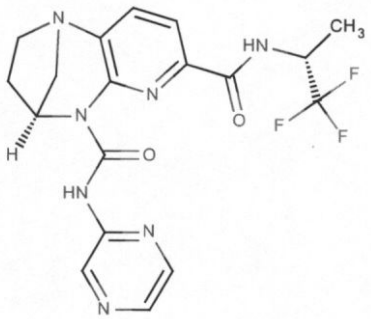
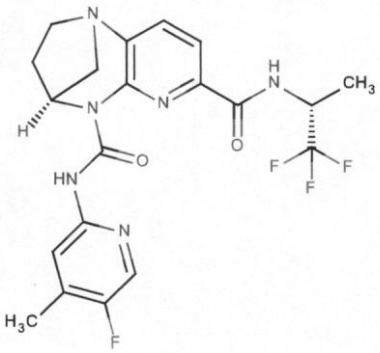
	（９Ｓ）－５－Ｎ－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	６－｛［（９Ｓ）－５－［（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］アミノ｝ピリジン－３－カルボン酸
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

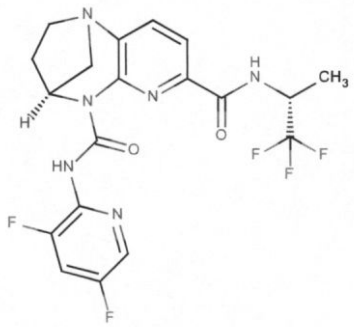
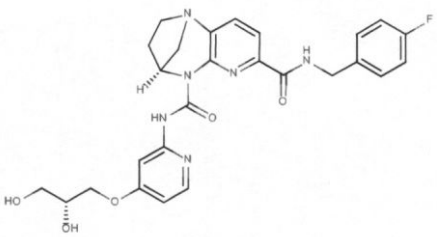
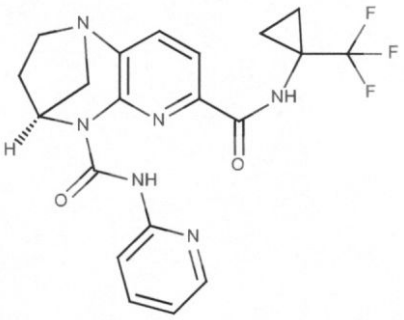
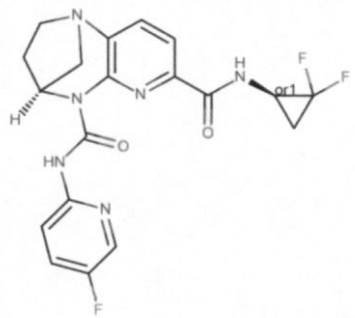
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［(ジメチルカルバモイル)メチル］－５－Ｎ－［(２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

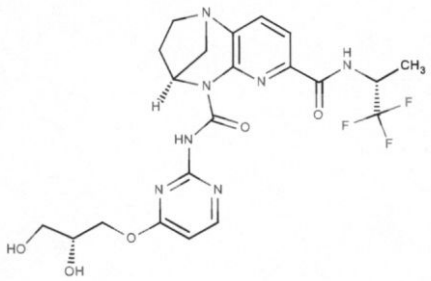
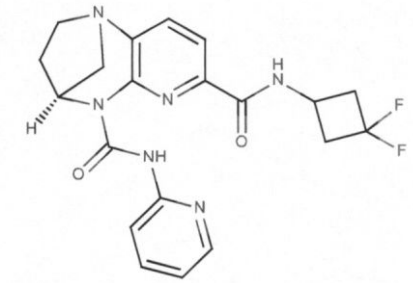
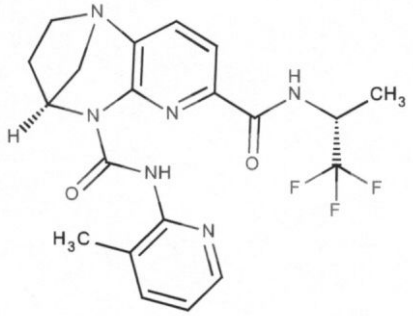
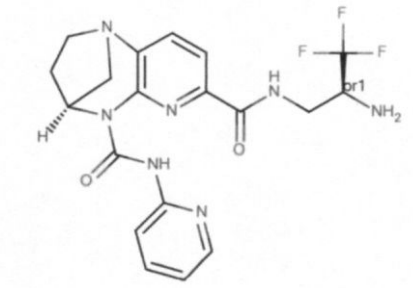
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

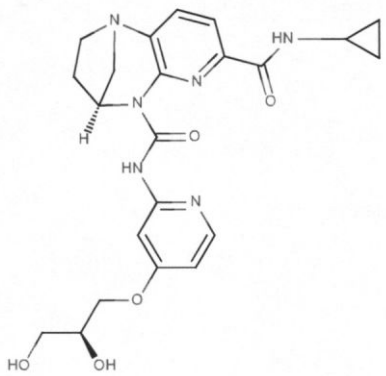
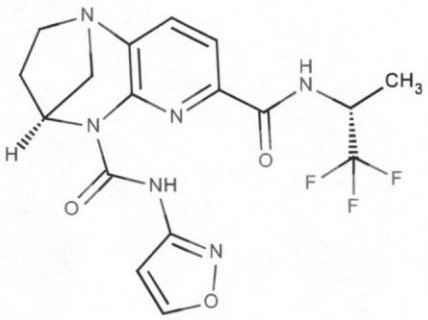
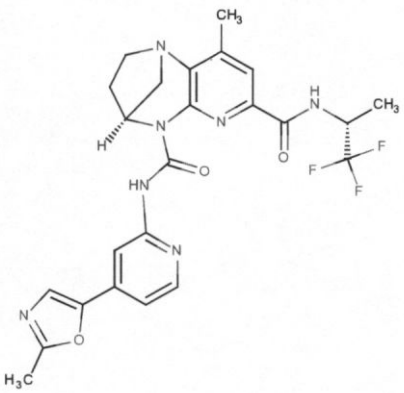
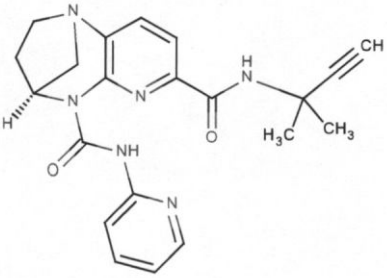
	2－{[(９Ｓ)－５－{[(２Ｒ)－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル]カルバモイル}－１，６，８－トリアザトリシクロ[７．２．１．０^{2}，^{7}]ドデカ－２(７)，３，５－トリエン－８－カルボニル]アミノ}ピリジン－４－カルボン酸
	(９Ｓ)－８－Ｎ－{４－[(２Ｒ)－２，３－ジヒドロキシプロポキシ]ピリジン－２－イル}－５－Ｎ－(ピリジン－３－イルメチル)－１，６，８－トリアザトリシクロ[７．２．１．０^{2}，^{7}]ドデカ－２(７)，３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	(９Ｓ)－８－Ｎ－{４－[２－(ジメチルアミノ)エトキシ]ピリジン－２－イル}－５－Ｎ－(２，２，２－トリフルオロエチル)－１，６，８－トリアザトリシクロ[７．２．１．０^{2}，^{7}]ドデカ－２(７)，３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

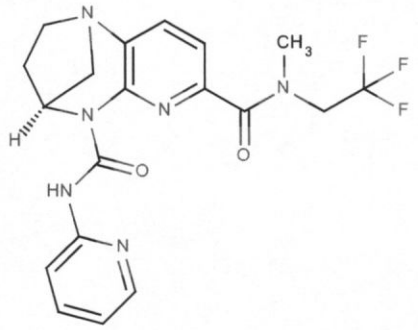
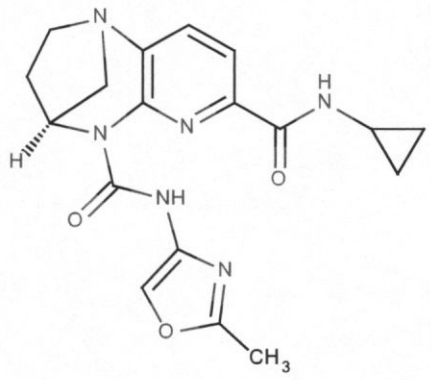
	（９Ｓ）－５－Ｎ－メトキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピリダジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

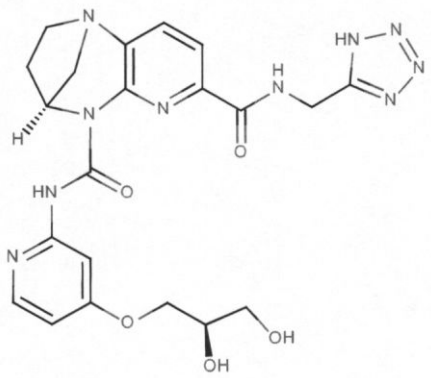
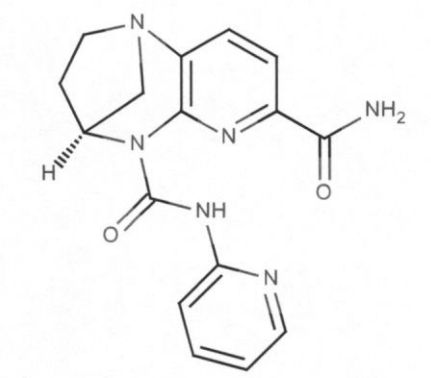
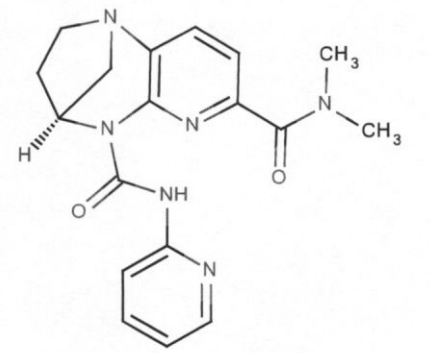
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリダジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（３－フルオロフェニル）メチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

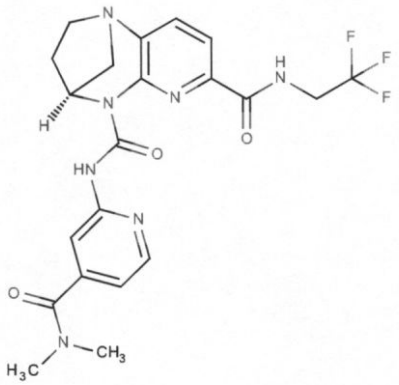
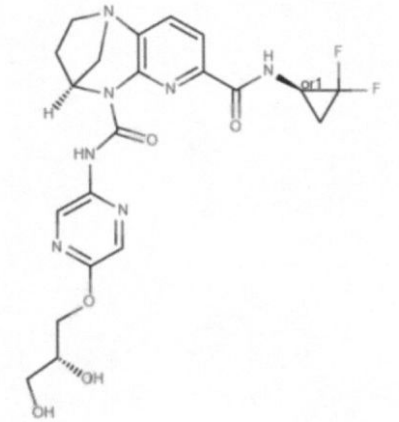
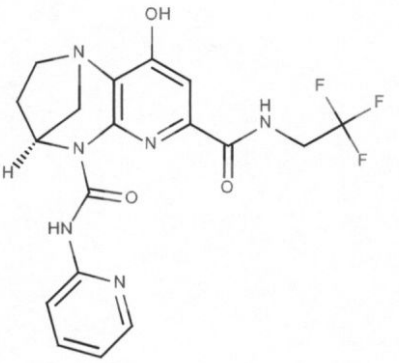
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（４－フルオロフェニル）メチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

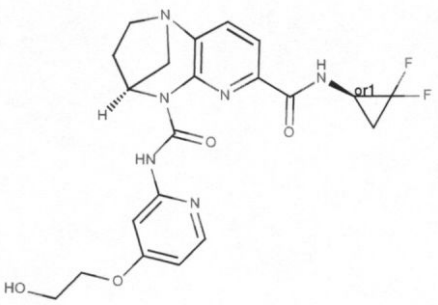
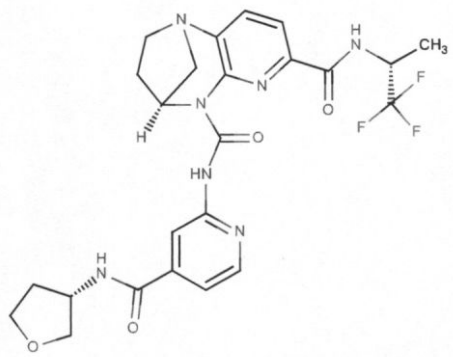
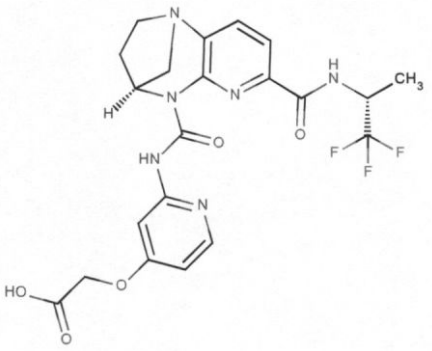
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（３－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

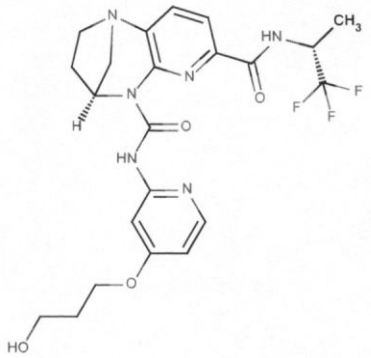
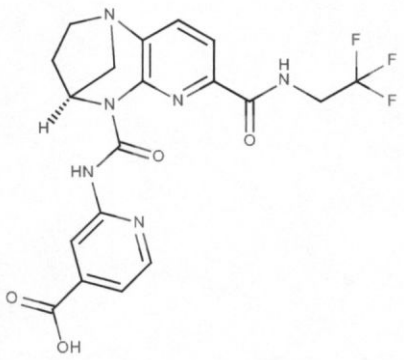
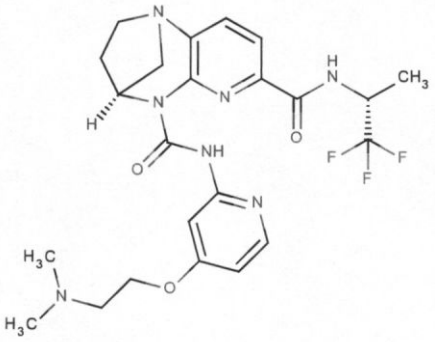
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－｛４－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，２－オキサゾール－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－メチルブタ－３－イン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

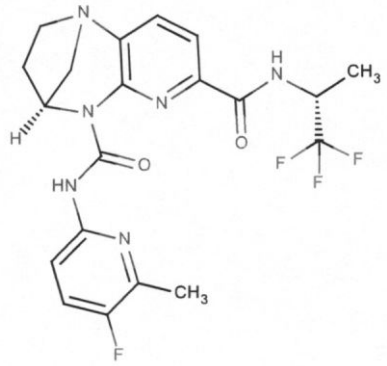
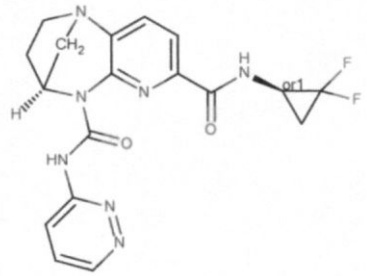
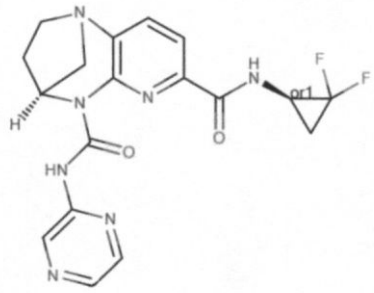
	（９Ｓ）－５－Ｎ－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（２－メチル－１，３－オキサゾール－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

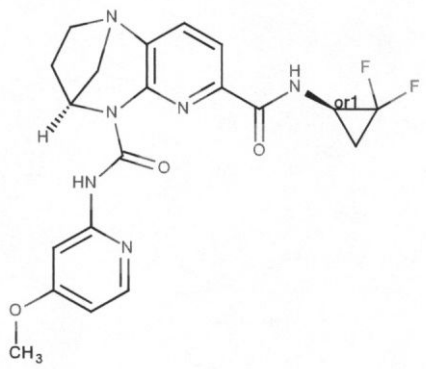
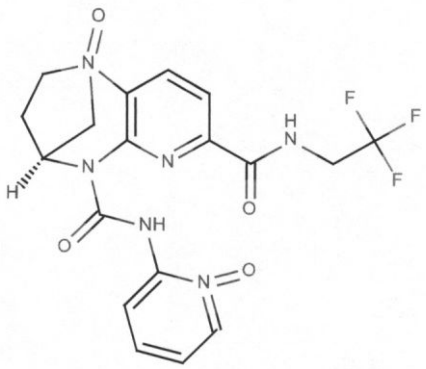
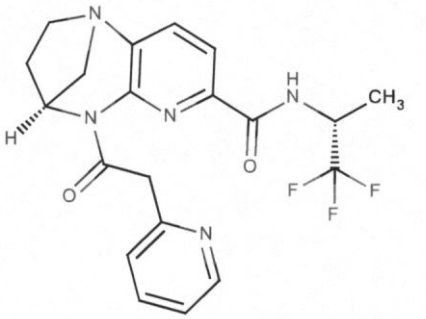
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ，５－Ｎ－ジメチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

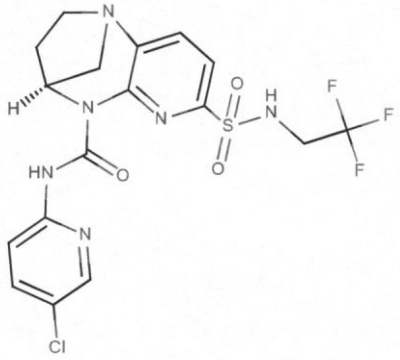
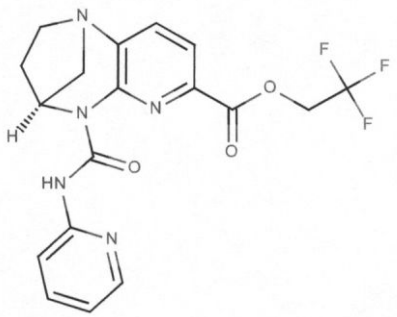
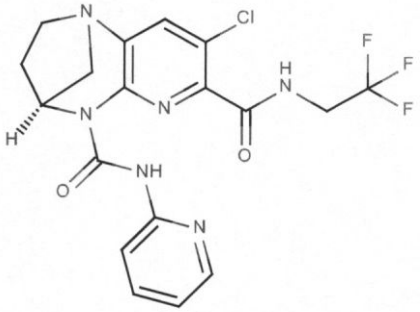
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

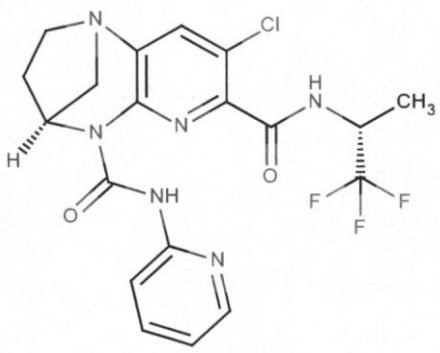
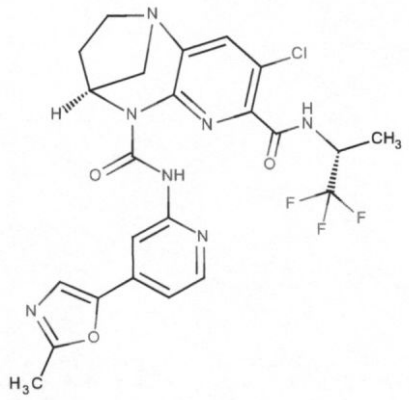
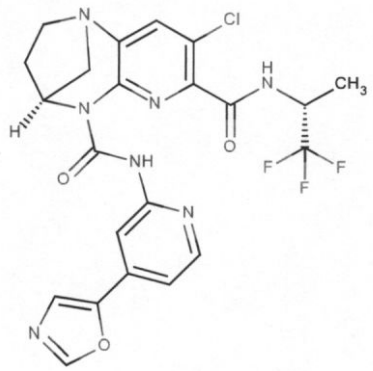
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－｛［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］カルバモイル｝ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	２－［（２－｛［（９Ｓ）－５－｛［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］カルバモイル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イル）オキシ］酢酸

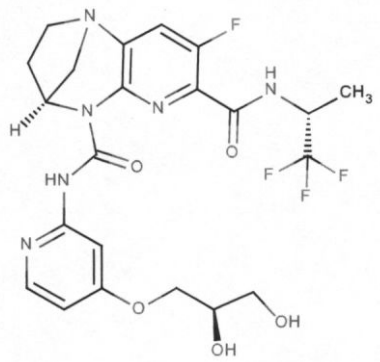
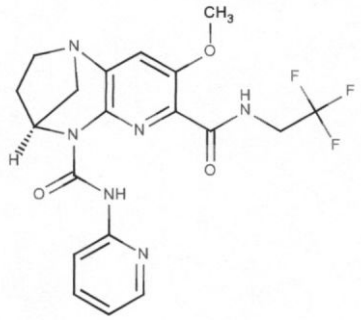
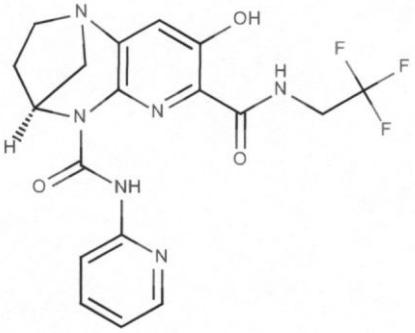
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	２－｛［（９Ｓ）－５－［（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－カルボン酸
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

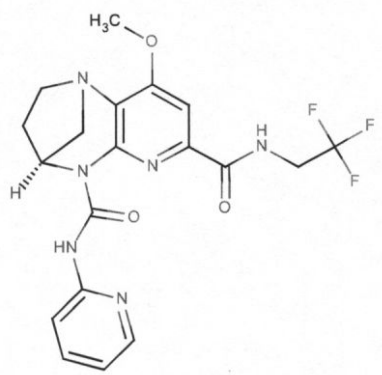
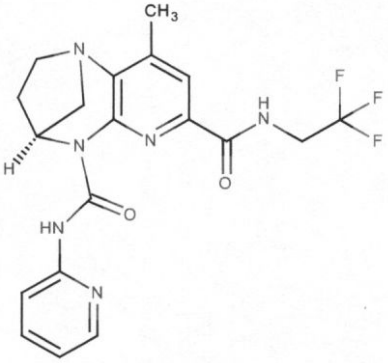
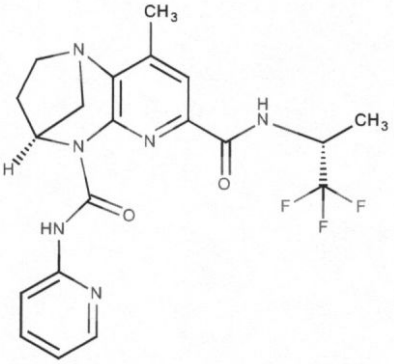
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリダジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

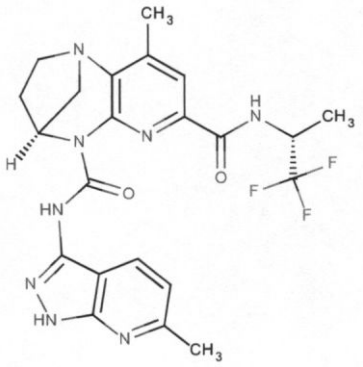
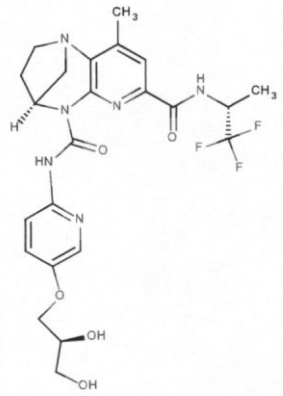
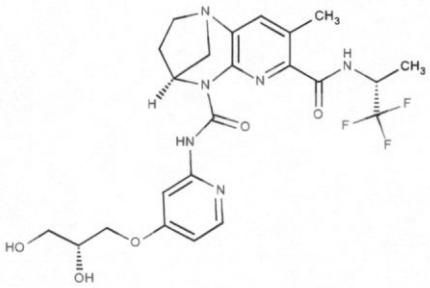
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（４－メトキシピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－１－オキソ－８－Ｎ－（１－オキソ－１λ^{5}－ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１λ^{5}，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－［２－（ピリジン－２－イル）アセチル］－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－カルボキサミド

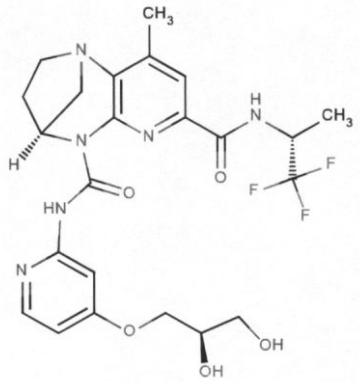
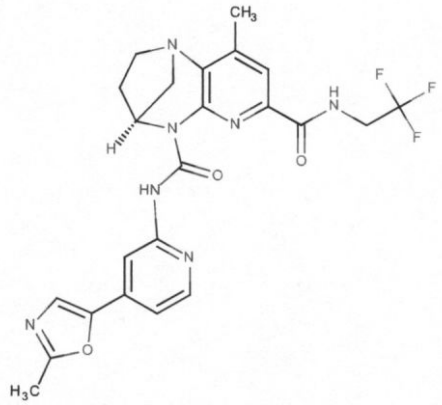
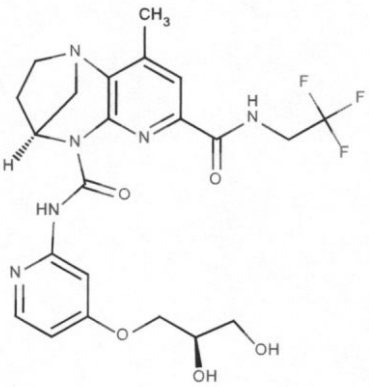
	（９Ｓ）－Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－５－［（２，２，２－トリフルオロエチル）スルファモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－８－カルボキサミド
	２，２，２－トリフルオロエチル（９Ｓ）－８－［（ピリジン－２－イル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－カルボキシレート
	（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

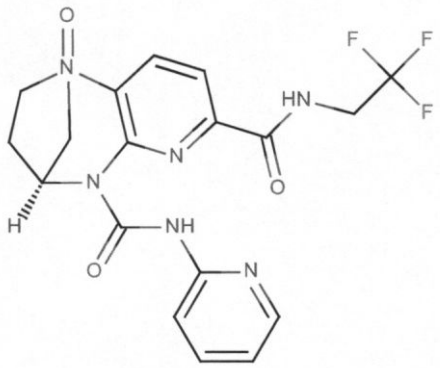
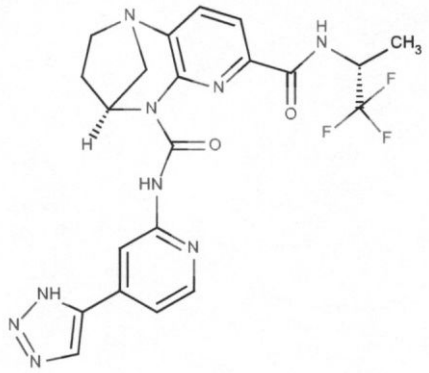
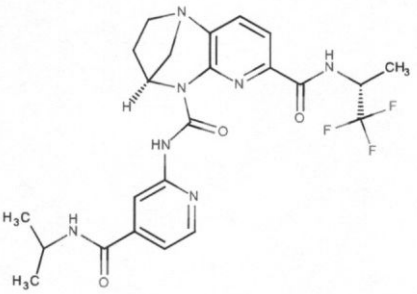
	（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

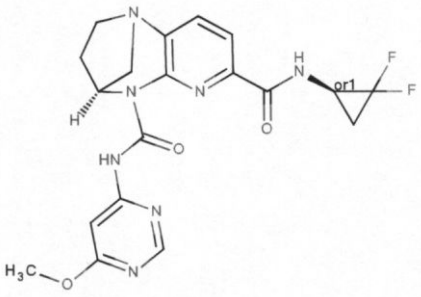
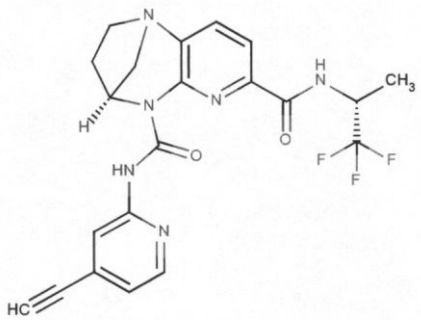
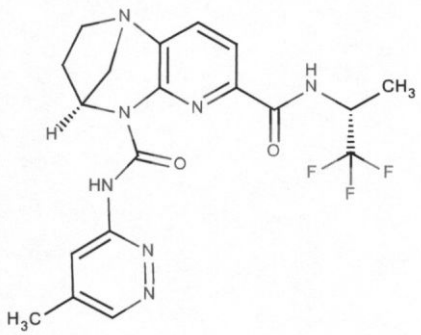
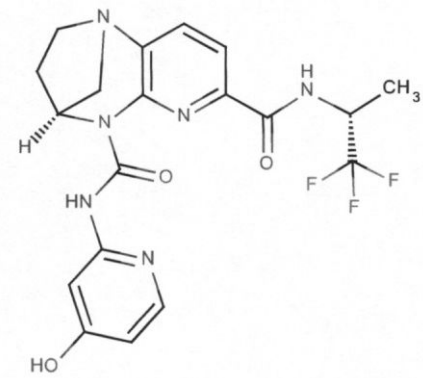
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－４－フルオロ－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－４－メトキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

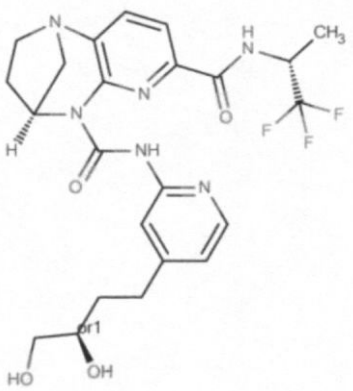
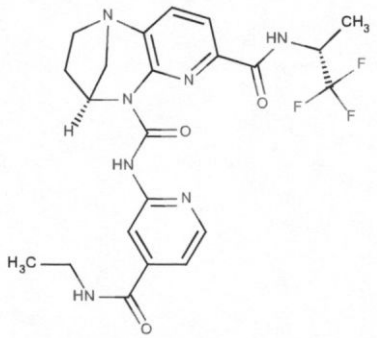
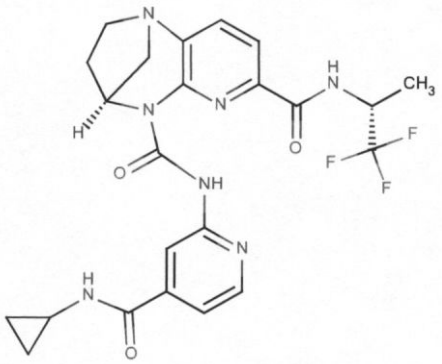
	（９Ｓ）－３－メトキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

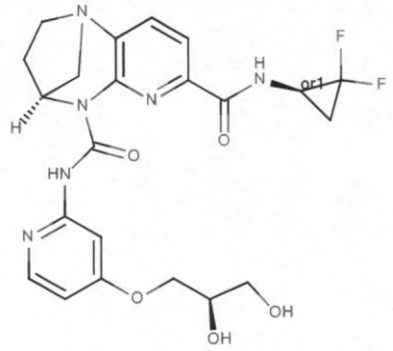
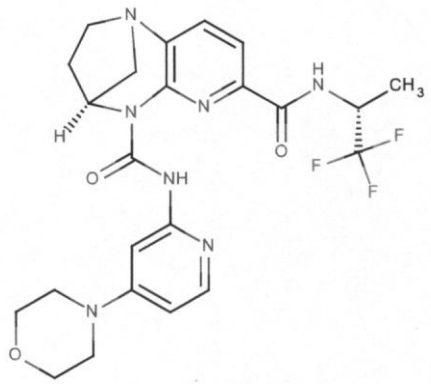
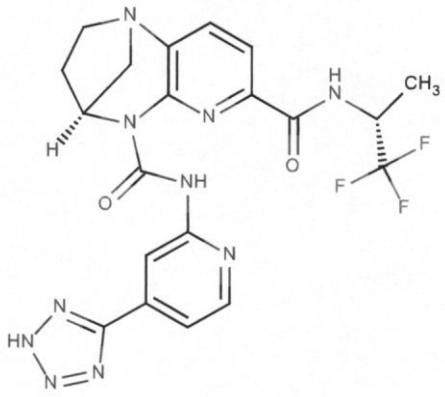
	（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－３－メチル－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－４－メチル－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

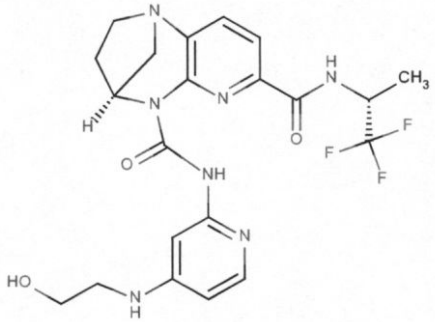
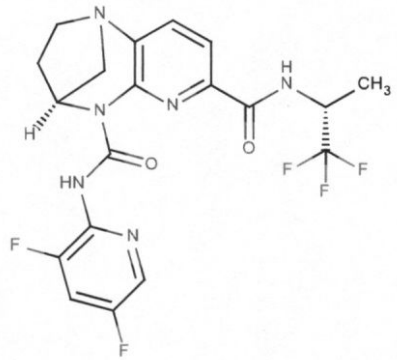
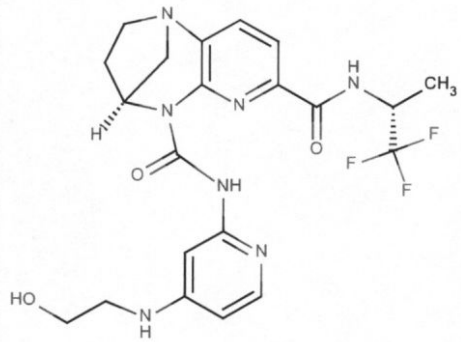
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－３－メチル－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－３－メチル－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

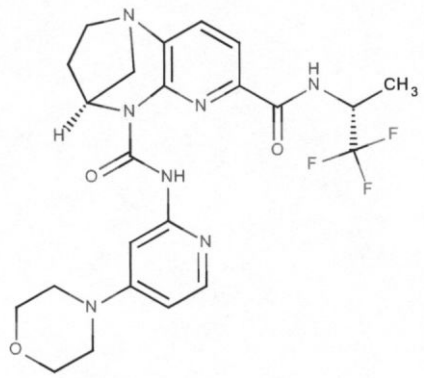
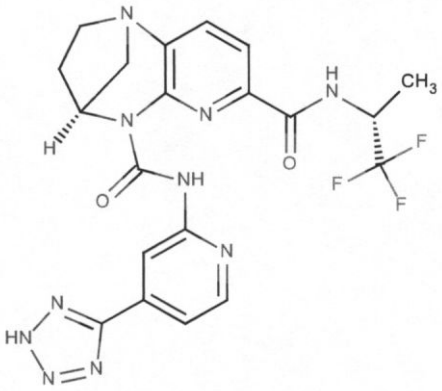
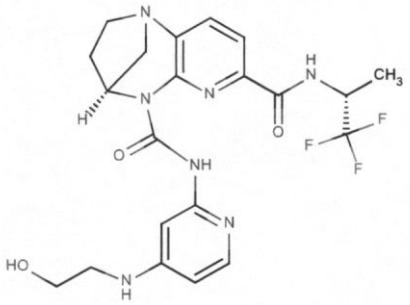
	（９Ｓ）－１－オキソ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１λ^{5}，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（プロパン－２－イル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

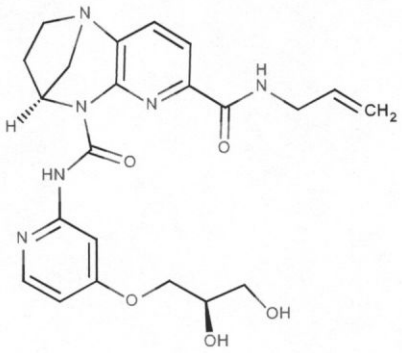
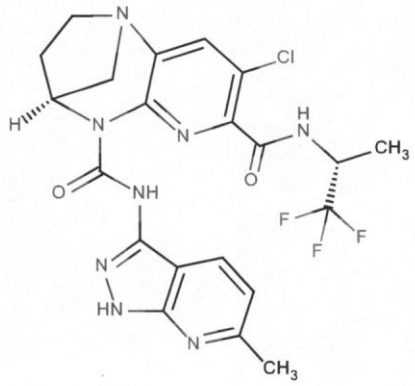
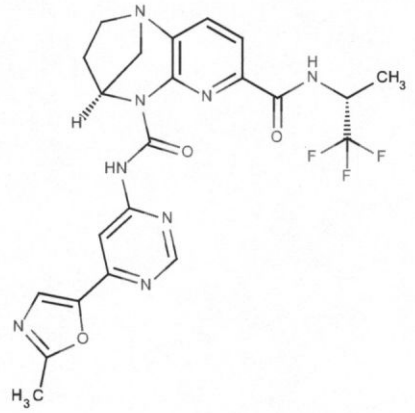
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－エチニルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－メチルピリダジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－ヒドロキシピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

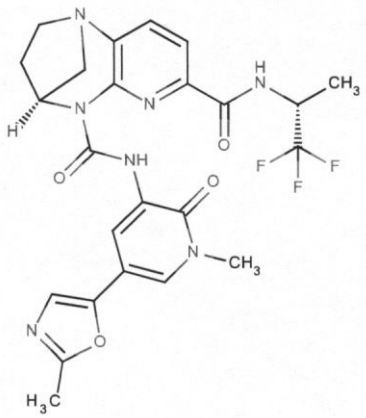
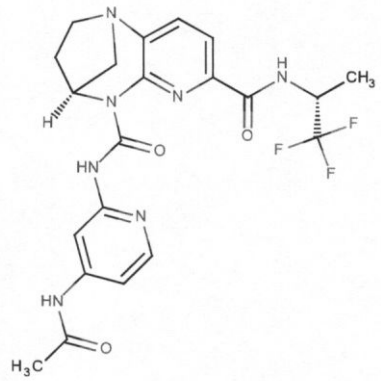
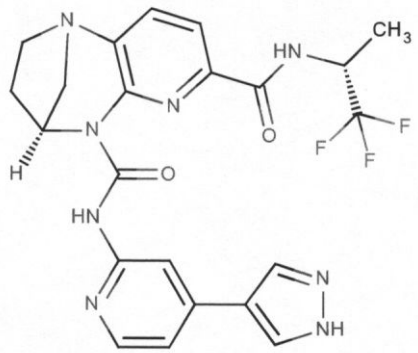
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（エチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（シクロプロピルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

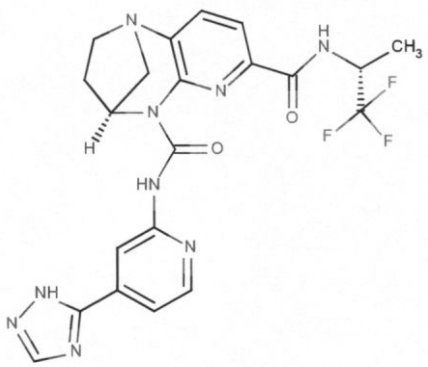
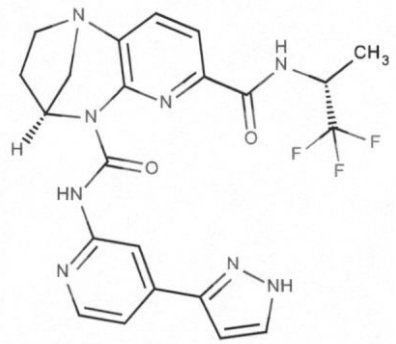
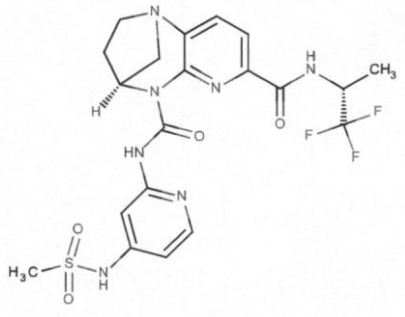
	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（モルホリン－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

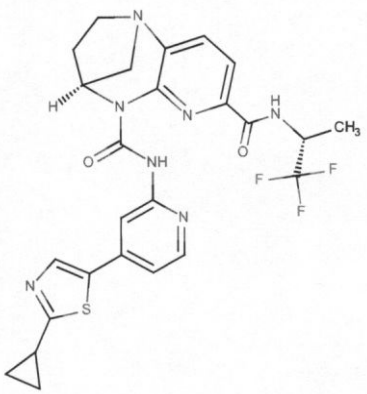
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

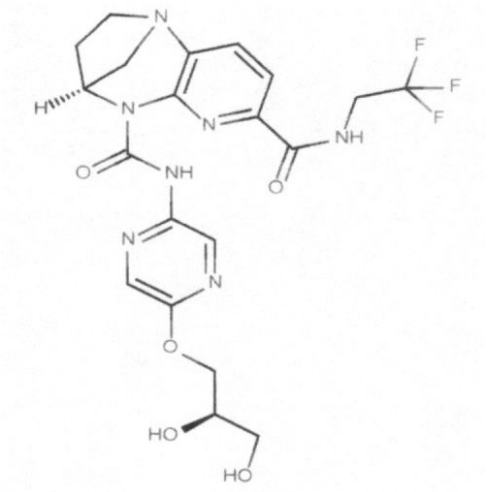
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（モルホリン－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［６－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

	（９Ｓ）－８－Ｎ－［１－メチル－５－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－アセトアミドピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド
	（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－メタンスルホンアミドピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

	（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－シクロプロピル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド

【請求項４】
化合物が、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：
【化３】

【請求項５】
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる、医薬組成物。
【請求項６】
薬学的に許容可能な担体をさらに含んでなる、請求項５に記載の医薬組成物。
【請求項７】
追加の活性剤をさらに含んでなる、請求項５または６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、代謝機能不全、糖尿病もしくはその合併症の治療のための、またはインスリン感受性を高めるための、請求項５～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
ＳＩＲＴ１発現または活性の低下に起因する疾患または障害を治療するための、請求項５～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
ＳＩＲＴ１発現または活性の低下に起因する疾患または障害が、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、癌または炎症性疾患から選択される、請求項９に記載の医薬組成物。

【請求項１１】
疾患または障害が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、疣贅、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、ＣＯＰＤ、全身性エリテマトーデス、眼炎症、脱毛症、創傷の治療、眼障害、ドライアイ、角膜炎、およびブドウ膜炎から選択される、請求項９に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
疾患が、炎症性腸疾患、クローン病、または潰瘍性大腸炎である、請求項１１に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
概して、本発明は、式（Ｉ）～（Ｖ）の置換架橋尿素類似体化合物、その対応する類似体（アナログ）もしくは誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
サイレント・インフォメーション・レギュレーター（ＳＩＲ）遺伝子ファミリーは、古細菌から真核生物に及ぶ生物のゲノムに存在する高度に保存された遺伝子群を表す。コードされているＳＩＲタンパク質は、遺伝子サイレンシングの調節からＤＮＡ修復まで多様な過程に関与している。このファミリーのよく特徴付けられた遺伝子は、酵母接合型、テロメア位置効果および細胞老化を特定する情報を含有するＨＭ遺伝子座のサイレンシングに関与している出芽酵母（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）ＳＩＲ２である。酵母Ｓｉｒ２タンパク質は、ヒストン脱アセチル化酵素のファミリーに属する。ＳＩＲ遺伝子ファミリーのメンバーによってコードされているタンパク質は、２５０アミノ酸コアドメインにおいて高い配列保存性を示す。ネズミチフス菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ）のＳｉｒ２ホモログであるＣｏｂＢは、ＮＡＤ（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）依存性ＡＤＰ－リボシルトランスフェラーゼとして機能する。
【０００３】
Ｓｉｒ２タンパク質は、補助基質としてＮＡＤを使用するクラスＩＩＩ脱アセチル化酵素である。その多くが遺伝子サイレンシングに関与している他の脱アセチル化酵素とは異なり、Ｓｉｒ２はトリコスタチンＡ（ＴＳＡ）などのクラスＩおよびＩＩヒストン脱アセチル化酵素阻害剤に感受性ではない。
【０００４】
Ｓｉｒ２によるアセチル－リジンの脱アセチル化は、ＮＡＤ加水分解と密接に連動し、ニコチンアミドおよび新規なアセチル－ＡＤＰリボース化合物を産生する。Ｓｉｒ２のＮＡＤ依存性脱アセチル化酵素活性はその機能に必須であり、酵母においてその生物学的役割を細胞代謝と関連付けることができる。哺乳類Ｓｉｒ２ホモログは、ＮＡＤ依存性ヒストン脱アセチル化酵素活性を有する。
【０００５】
生化学的研究により、Ｓｉｒ２がヒストンＨ３およびＨ４のアミノ末端尾部を容易に脱アセチル化し、２’／３’－Ｏ－アセチル－ＡＤＰ－リボース（ＯＡＡＤＰＲ）およびニコチンアミドの形成をもたらし得ることが示されている。ＳＩＲ２のさらなるコピーを有する株は、ｒＤＮＡサイレンシングの増加および３０％長い寿命を示す。線虫（Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ）ＳＩＲ２ホモログ、ｓｉｒ－２．１およびキイロショウジョウバエ（Ｄ．ｍｅｌａｎｏｇａｓｔｅｒ）ｄＳｉｒ２遺伝子のさらなるコピーがこれらの生物で寿命を延

ばすことも示されている。これは、老化のためのＳＩＲ２依存性調節経路が進化の早期に生じ、よく保存されていることを意味する。現在では、Ｓｉｒ２遺伝子は逆境を生き残る機会を増やすために生物の健康およびストレス抵抗性を高めるために進化してきたと考えられている。

【０００６】

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

【０００７】

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

【０００８】

カロリー制限が健康を改善し、哺乳動物の寿命を延ばすことが７０年以上にわたって知られている。酵母の寿命も、後生動物のように、低グルコースなどのカロリー制限に似た介入によって延長される。カロリー制限した場合にＳＩＲ２遺伝子を欠く酵母とハエの両方が長く生存しないという発見は、ＳＩＲ２遺伝子が制限カロリー食の有益な健康効果を媒介するという証拠を提供する。さらに、酵母グルコース反応性ｃＡＭＰ（アデノシン３’，５’－一リン酸）依存性（ＰＫＡ）経路の活性を低下させる突然変異は、野生型細胞において寿命を延ばすが、突然変異ｓｉｒ２株では延ばさず、ＳＩＲ２がカロリー制限経路の重要な下流成分であると見られることを示している。

【０００９】

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

【００１０】

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

【発明の概要】

【００１１】

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

【００１２】

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

【００１３】

本発明はまた、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物および対応する類似体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）をそれぞれ調製する方法にも関する。

【００１４】

本発明はまた、それだけに限らないが、例えば、さらに、それだけに限らないが、乾癬

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

【発明の具体的説明】

【００１５】

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

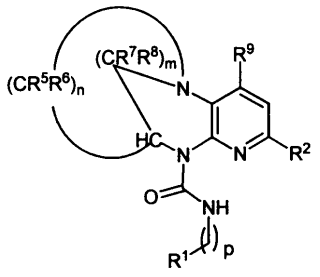
【００１６】

化合物

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

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

【化１】



（Ｉ）

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

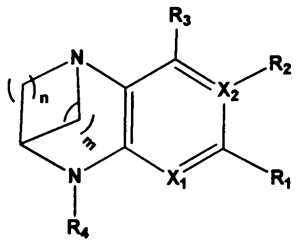
【００１７】

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

【００１８】

一側面では、本発明は、式（Ｉ）の化合物：

【化２】



（Ｉ）；

（式中、
X_1またはX_2は、独立に、－Ｎまたは－Ｃから選択され；
R^1は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、－Ｎ－置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）R_aまたは－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり；
R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり；
R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり；
R^4は水素または－Ｃ（Ｏ）NR_bR_cであり；
ここで、
X_2が－Ｎである場合、R_2は存在しない；または
X_2が－Ｃである場合、R_2は上記に定義される通りであり；
上記に定義される各R^1、R^2、R^3またはR^4は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－$(CH_2)_x$ＯＨ、
－Ｃ≡Ｎ、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、
－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_eまたはR_fは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－$(CH_2)_x$$C_1$～$C_6$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリール、－$(CHR_g)_x$ヘテロアリールから選択され；
R_gは、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_eまたはR_fは水素、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、カルボシクリル、－$(CH_2)_x$－カルボシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、－$(CH_2)_x$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）－ＯＨから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
ｍは１～３の整数であり；
ｎは１～３から選択される整数であり；
ｘは０または１～６の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【００１９】

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

ｎ＝１の場合、ｍ≠１であり、

ｎ＝３の場合、ｍ≠３である。

【００２０】

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

【００２１】

別の側面では、本発明は、

ｍが１であり；

ｎが２または３であり；

Ｒ^{4}が水素である、

式（Ｉ）の化合物に関する。

【００２２】

別の側面では、本発明は、

ｍが１であり；

ｎが２または３であり；

Ｒ^{4}が－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$（式中、各Ｒ$_{b}$およびＲ$_{c}$は上記に定義される通りである）である、

式（Ｉ）の化合物に関する。

【００２３】

別の側面では、本発明は、

ｍが１であり；

ｎが２であり；

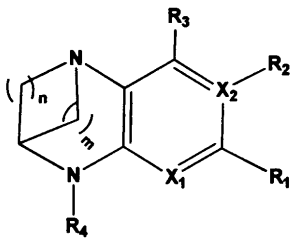
Ｒ^{1}が－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{a}$または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$であり、Ｒ^{4}が－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$（式中、各Ｒ$_{b}$およびＲ$_{c}$は上記に定義される通りである）である、

式（Ｉ）の化合物に関する。

【００２４】

一側面では、本発明は、式（ＩＩ）の化合物：

【化３】



（ＩＩ）；

（式中、

Ｘ$_{1}$またはＸ$_{2}$は、独立に、－Ｎまたは－Ｃから選択され；

Ｘ$_{2}$が－Ｎである場合、Ｒ$_{2}$は存在しない；または

Ｘ$_{2}$が－Ｃである場合、Ｒ$_{2}$は上記に定義される通りであり；

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

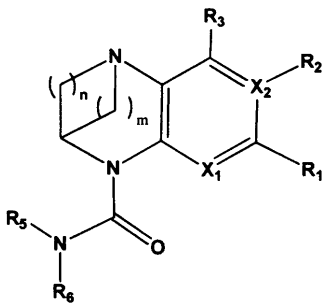
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$であり；

R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり；
R^4は水素または－C（O）NR_bR_cであり；
上記に定義される各R^1、R^2、R^3またはR^4は水素、ハロゲン、－OH、－（CH_2）$_x$OH、
－C≡N、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－O－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－（CH_2）$_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（CH_2）$_x$－ヘテロアリール、
－O－（CH_2）$_x$CH（OH）CH_2（OH）、または－C（O）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_eまたはR_fは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－（CH_2）$_x$$C_1$～$C_6$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－N－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（CH_2）$_x$ヘテロアリール、－（CHR_g）$_x$ヘテロアリールから選択され；
R_gは、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_eまたはR_fは水素、ハロゲン、－OH、－C≡N、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－O－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、カルボシクリル、－（CH_2）$_x$－カルボシクリル、－ヘテロシクリル、－O－ヘテロシクリルアリール、－ヘテロアリール、－（CH_2）$_x$－ヘテロアリール、－O－（CH_2）$_x$CH（OH）CH_2（OH）、－（CH_2）$_x$－OH、または－C（O）－OHから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
mは１～３の整数であり；
nは１～３から選択される整数であり；
xは０または１～６の整数である）
またはその薬学的塩に関する。

【００２５】

本発明は、式（ＩＩＩ）の化合物：

【化４】

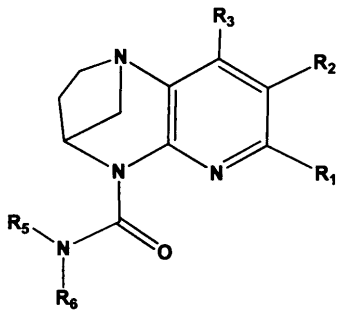


（ＩＩＩ）；

（式中、
X_1またはX_2は、独立に、－Nまたは－Cから選択され；
X_2が－Nである場合、R_2は存在しない；または
X_2が－Cである場合、R_2は上記に定義される通りであり；
R^1は、水素、ハロゲン、－CN、カルボシクリル、ヘテロシクリル、－N－置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－C（O）R_aまたは－C（O）－NR_bR_c

であり；
R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－C（O）－NR_bR_cであり；
R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり；
各R^5およびR^6は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_xC_1$～C_6シクロアルキル、ヘテロシクリル、－N－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリール、－$(CHR_g)_x$ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各R^1、R^2、R^3、R^5およびR^6は水素、ハロゲン、－OH、－$(CH_2)_x$OH、
－C≡N、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－O－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－O－$(CH_2)_x$CH（OH）CH_2（OH）、または－C（O）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－$(CH_2)_xC_1$～C_6－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－N－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは水素、ハロゲン、－OH、－$(CH_2)_x$OH、－C≡N、－NR_hR_i、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－O－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－O－$(CH_2)_x$CH（OH）CH_2（OH）、－$(CH_2)_x$－OH、または
－C（O）OR_jから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
各R_h、R_iおよびR_jは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルから選択され；
mは１～３の整数であり；
nは２～３から選択される整数であり；
xは０または１～６の整数である）
またはその薬学的塩に関する。
【００２６】
本発明は、式（ＩＶ）の化合物：

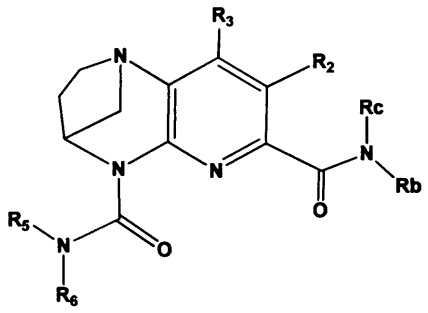
【化５】



（ＩＶ）；

（式中、
Ｒ[1]は－Ｃ（Ｏ）Ｒ[a]または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ[b]Ｒ[c]であり；
Ｒ[2]は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ[b]Ｒ[c]であり；
Ｒ[3]は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキルであり；
各Ｒ[5]およびＲ[6]は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキル、－Ｃ[1]～Ｃ[6]シクロアルキル、－（ＣＨ[2]）[x]Ｃ[1]～Ｃ[6]シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ[2]）[x]ヘテロアリール、－（ＣＨＲ[g]）[x]ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[5]およびＲ[6]は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ[2]）[x]ＯＨ、
－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ[d]Ｒ[e]、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキル、－Ｃ[1]～Ｃ[6]シクロアルキル、－（ＣＨ[2]）[x]－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ[2]）[x]－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ[2]）[x]ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ[2]（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ[f]から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各Ｒ[a]、Ｒ[b]、Ｒ[c]、Ｒ[d]、Ｒ[e]、Ｒ[f]またはＲ[g]は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキル、－Ｃ[1]～Ｃ[6]－シクロアルキル、－（ＣＨ[2]）[x]Ｃ[1]～Ｃ[6]－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ[2]）[x]ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各Ｒ[a]、Ｒ[b]、Ｒ[c]、Ｒ[d]、Ｒ[e]、Ｒ[f]またはＲ[g]は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ[2]）[x]ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ[h]Ｒ[i]、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルコキシ、－Ｃ[1]～Ｃ[6]シクロアルキル、－（ＣＨ[2]）[x]－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ[2]）[x]－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ[2]）[x]ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ[2]（ＯＨ）、－（ＣＨ[2]）[x]－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ[j]から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
各Ｒ[h]、Ｒ[i]およびＲ[j]は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ[1]～Ｃ[6]ハロアルキルから選択され；
ｍは１～３の整数であり；
ｎは２～３から選択される整数であり；
ｘは０または１～６の整数である）
またはその薬学的塩に関する。

【００２７】
本発明は、式（Ｖ）の化合物：
【化６】



（Ｖ）；

（式中、
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$であり；
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルであり；
各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ヘテロアリール、－（ＣＨＲ$_{g}$）$_{x}$ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＯＨ、
－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_{d}$Ｒ$_{e}$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{f}$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各Ｒ$_{a}$、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、Ｒ$_{d}$、Ｒ$_{e}$、Ｒ$_{f}$またはＲ$_{g}$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各Ｒ$_{a}$、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、Ｒ$_{d}$、Ｒ$_{e}$、Ｒ$_{f}$またはＲ$_{g}$は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_{h}$Ｒ$_{i}$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$（ＯＨ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{j}$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
各Ｒ$_{h}$、Ｒ$_{i}$およびＲ$_{j}$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから選択され；
ｍは１～３の整数であり；
ｎは２～３から選択される整数であり；
ｘは０または１～６の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【００２８】

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

ｎ＝１の場合、ｍ≠１であり、

ｎ＝３の場合、ｍ≠３である。

【００２９】

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

【００３０】

別の側面では、本発明は、

ｍが１であり；

ｎが２または３であり；

R^4が水素である、

式（Ｉ）の化合物に関する。

【００３１】

別の側面では、本発明は、

ｍが１であり；

ｎが２または３であり；

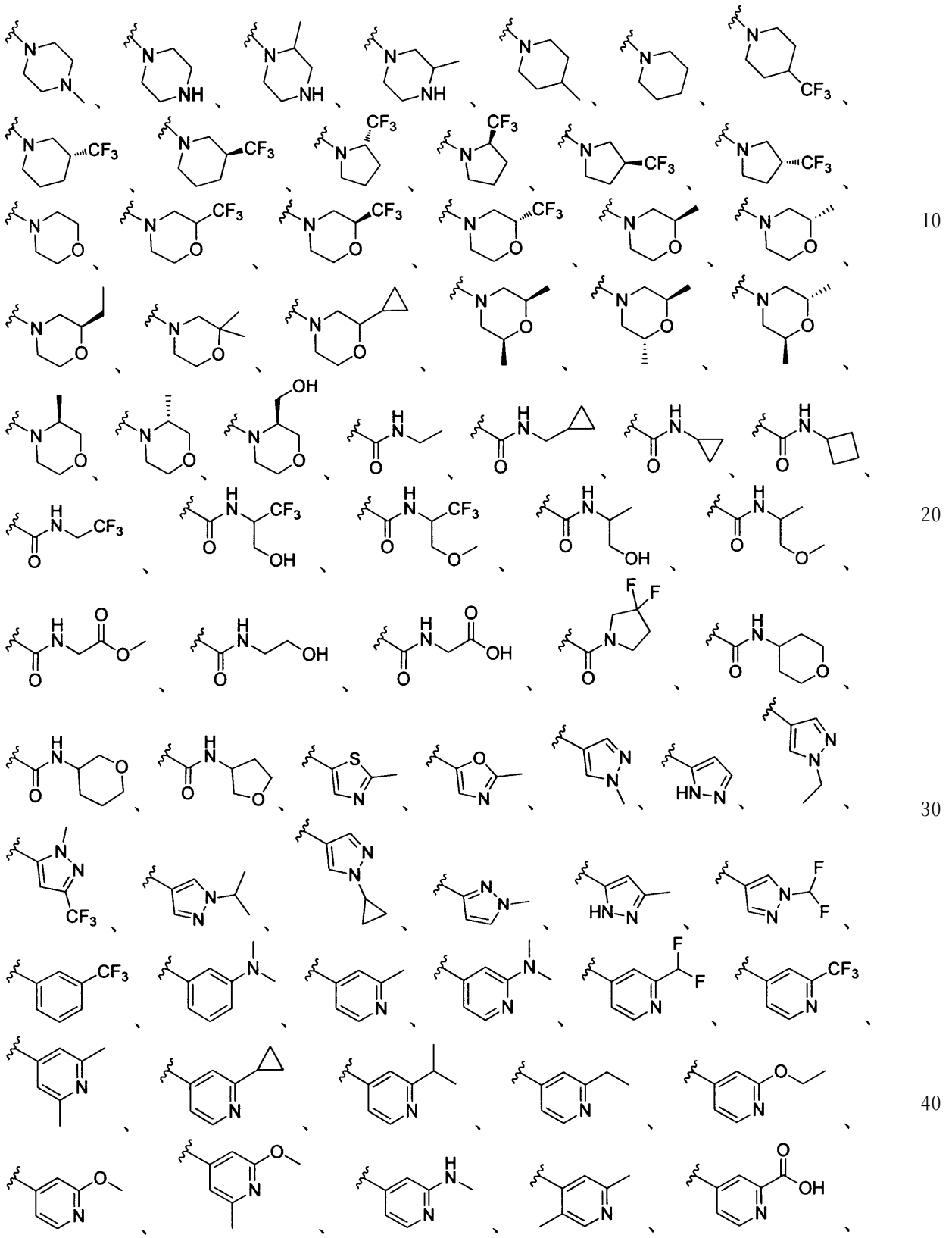
R^4が－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_b$Ｒ$_c$（式中、各Ｒ$_b$およびＲ$_c$は上記に定義される通りである）である、

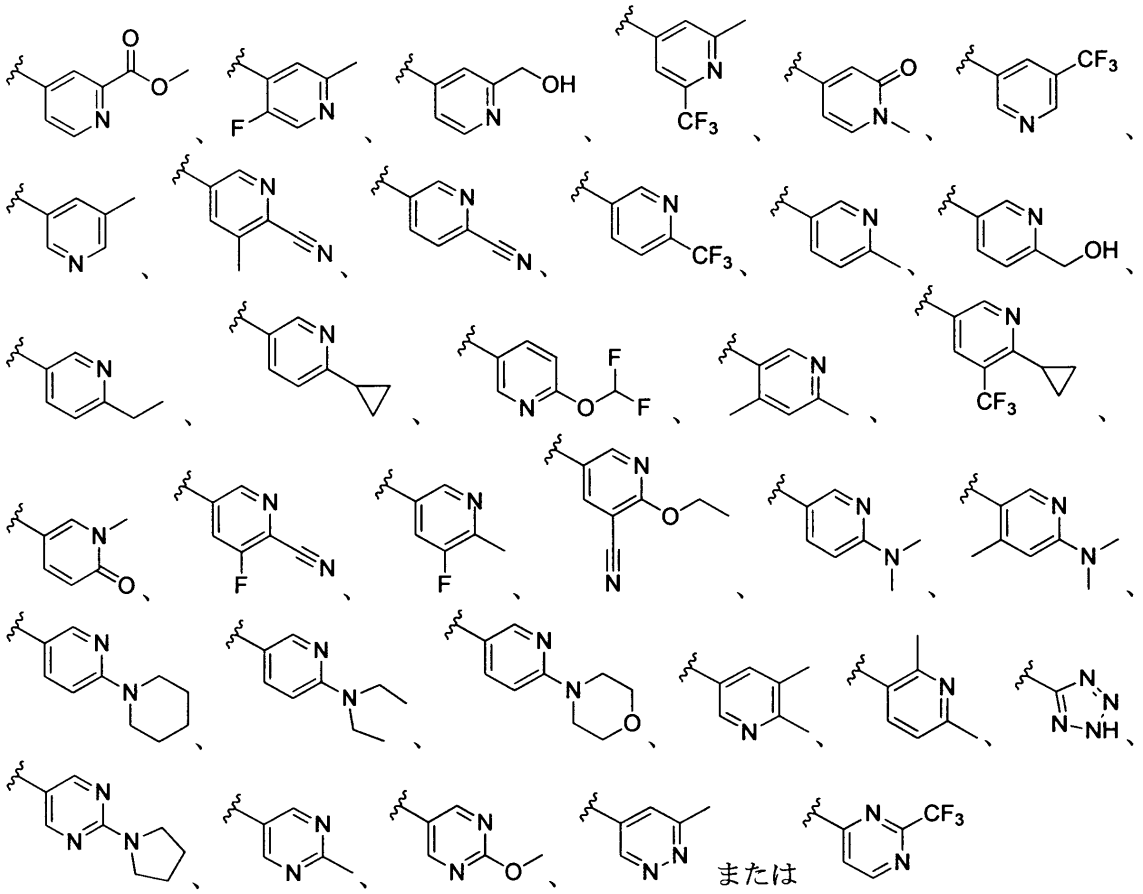
式（Ｉ）の化合物に関する。

【００３２】

別の側面では、本発明は、R^1が

【化７】



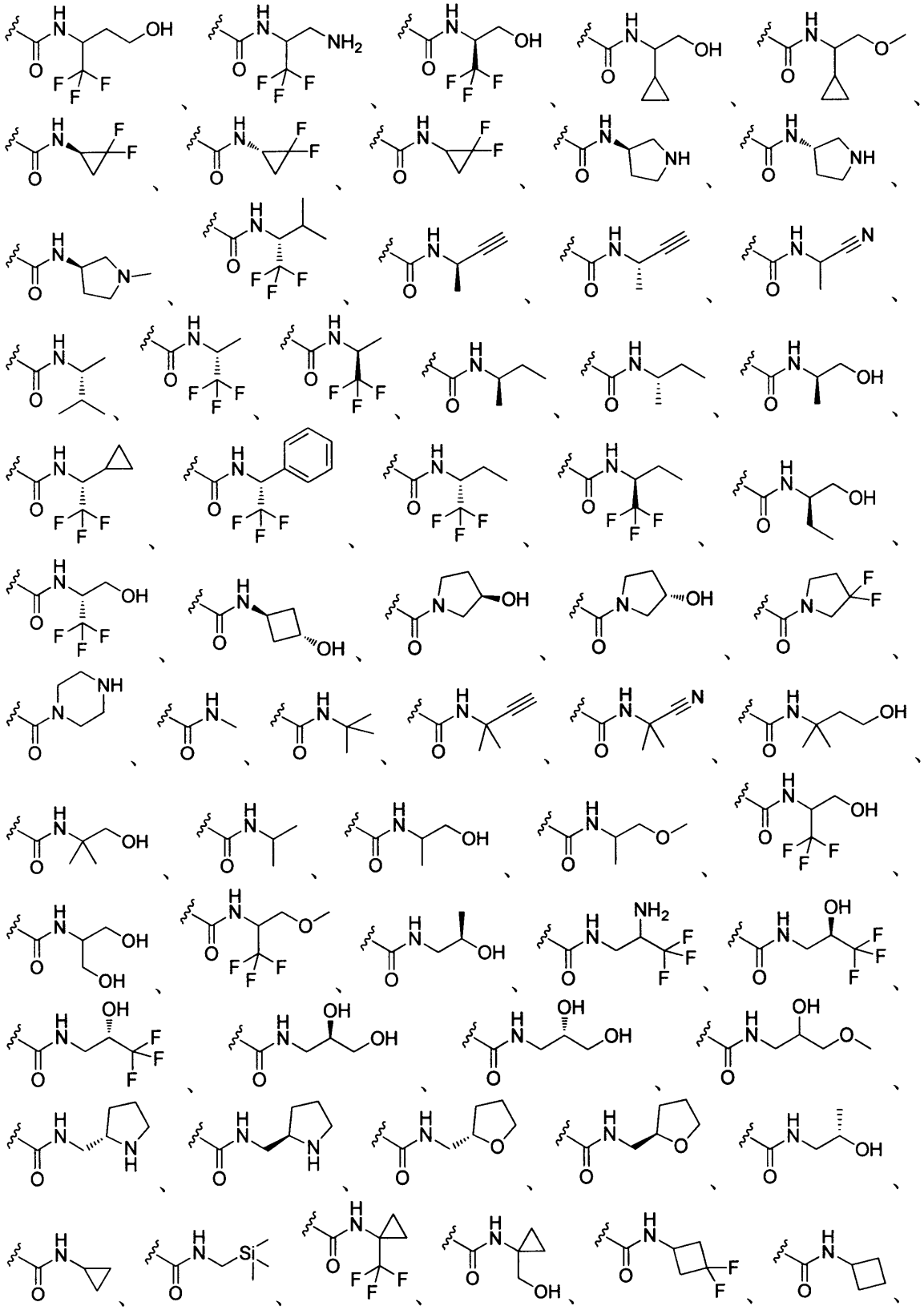


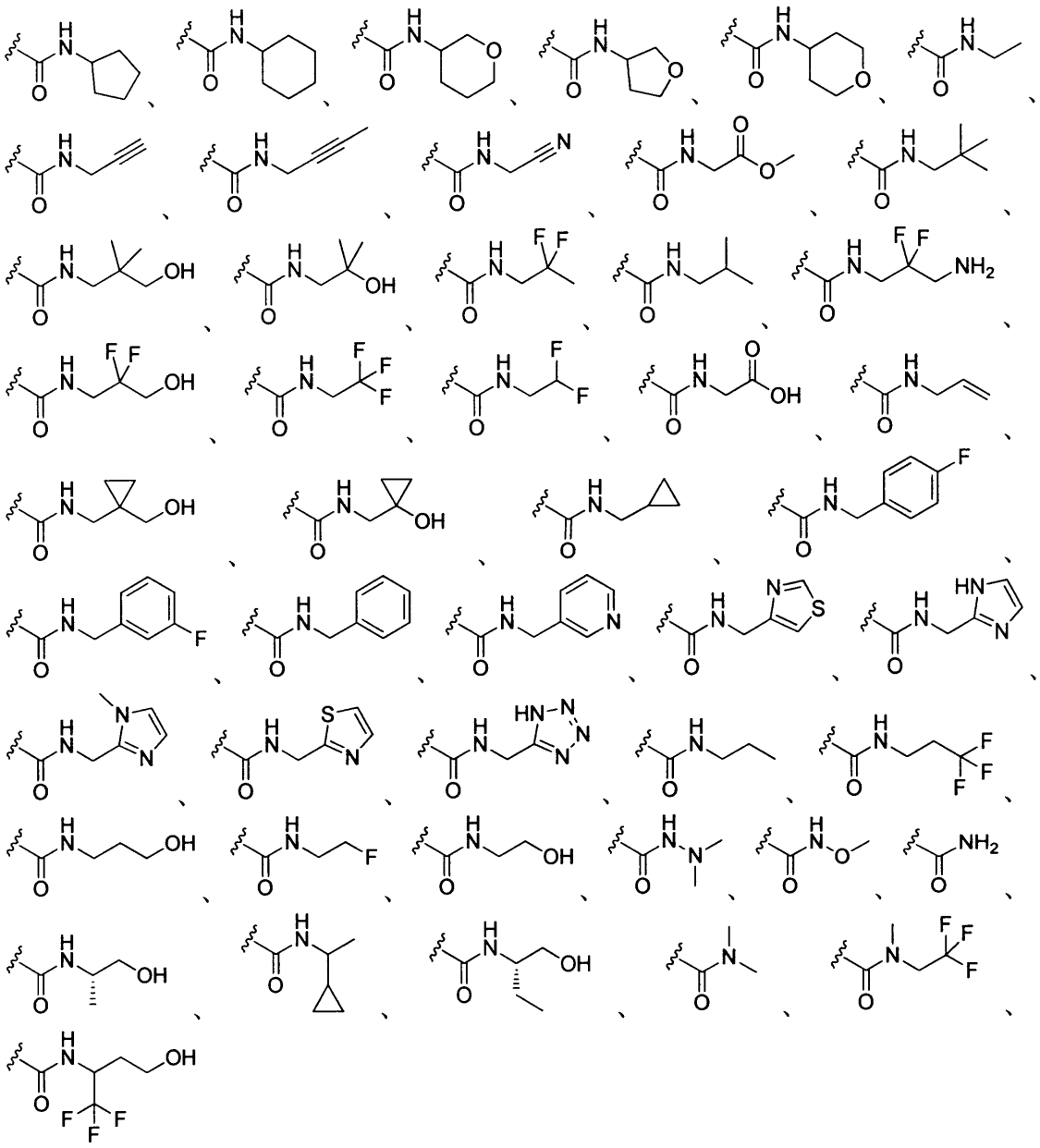
から選択される、それぞれ式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物に関する。

【００３３】

別の側面では、本発明は、Ｒ^{1}が

【化８】





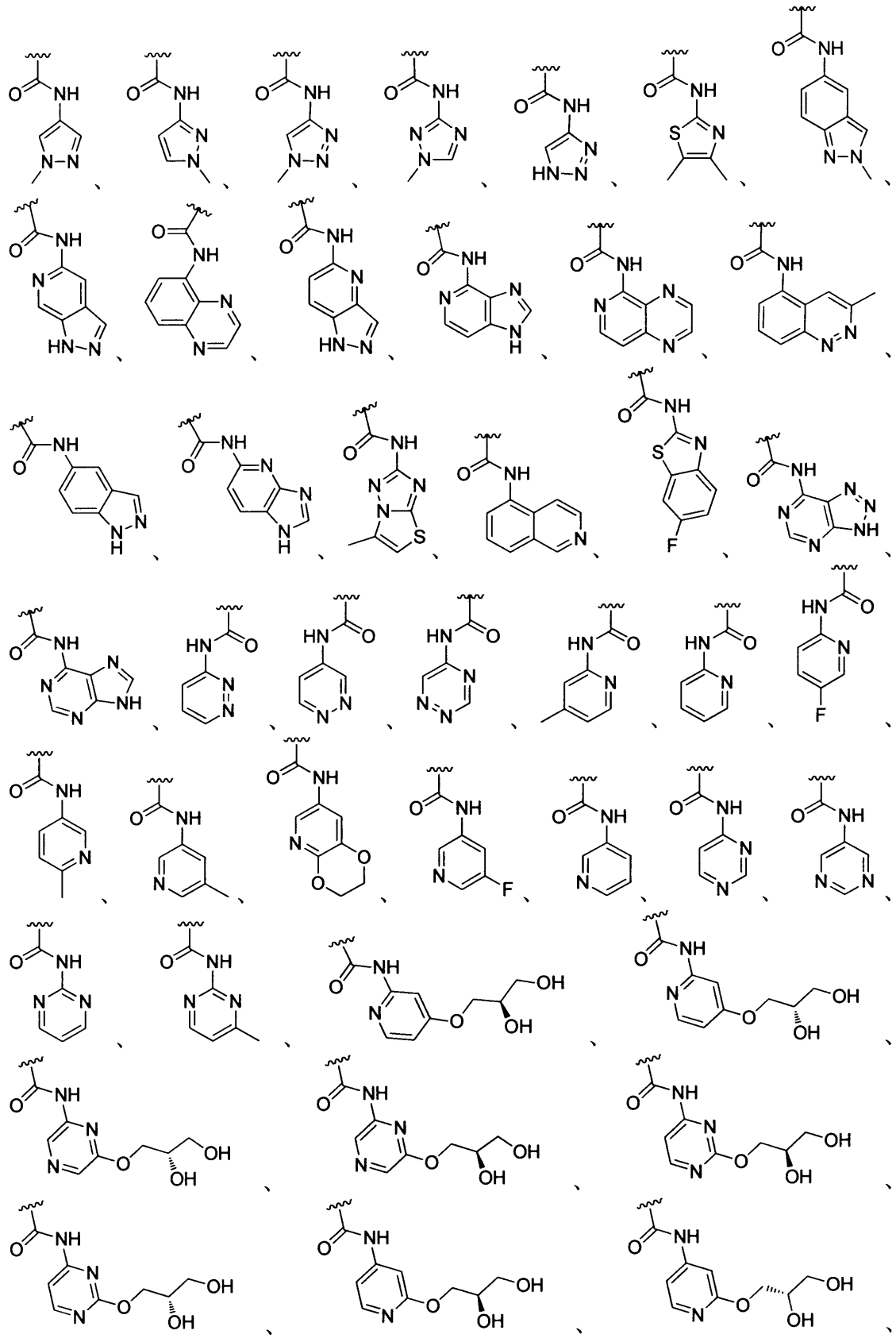
から選択される、それぞれ式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物に関する。

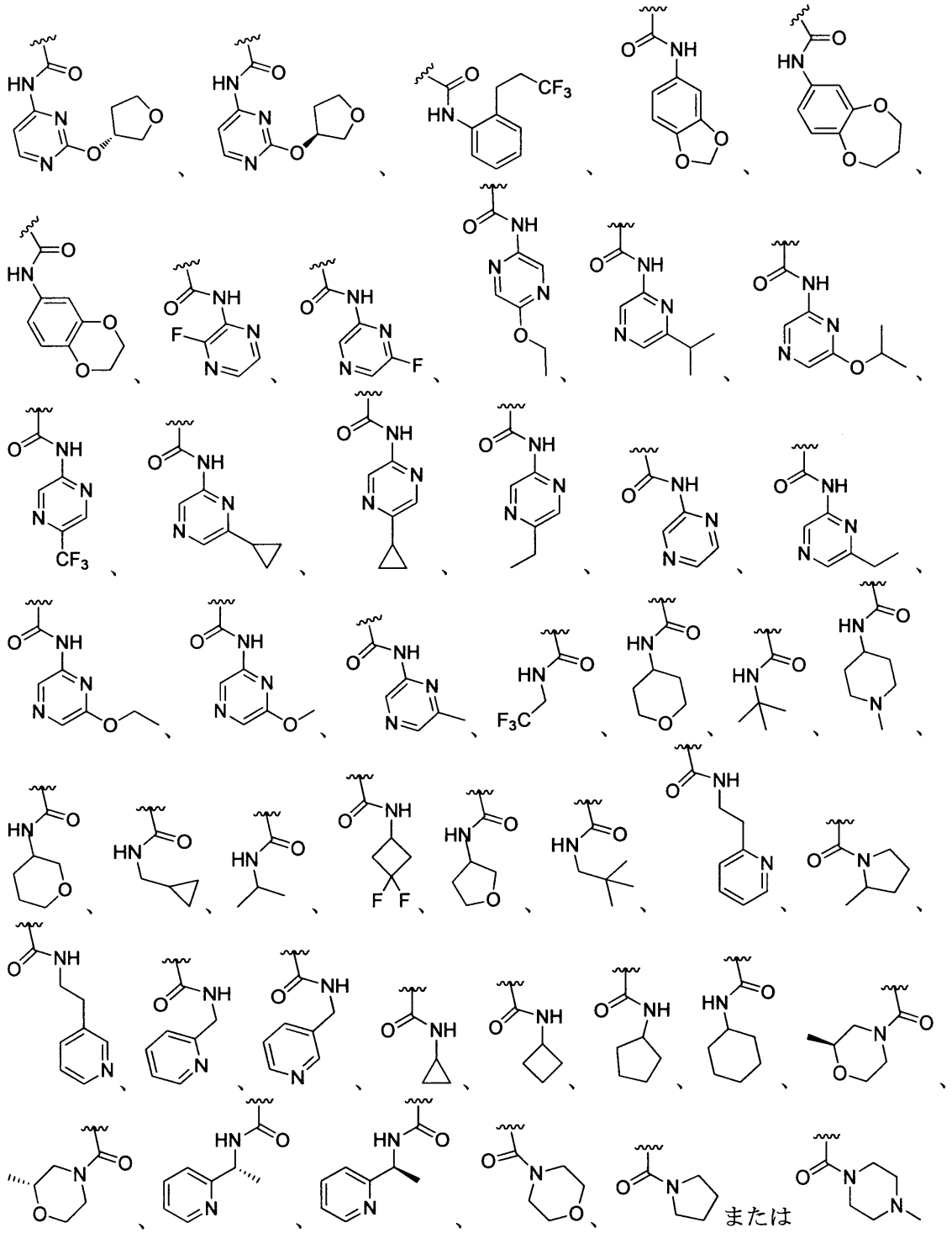
【００３４】

別の側面では、本発明は、

Ｒ^{4}が

【化９】



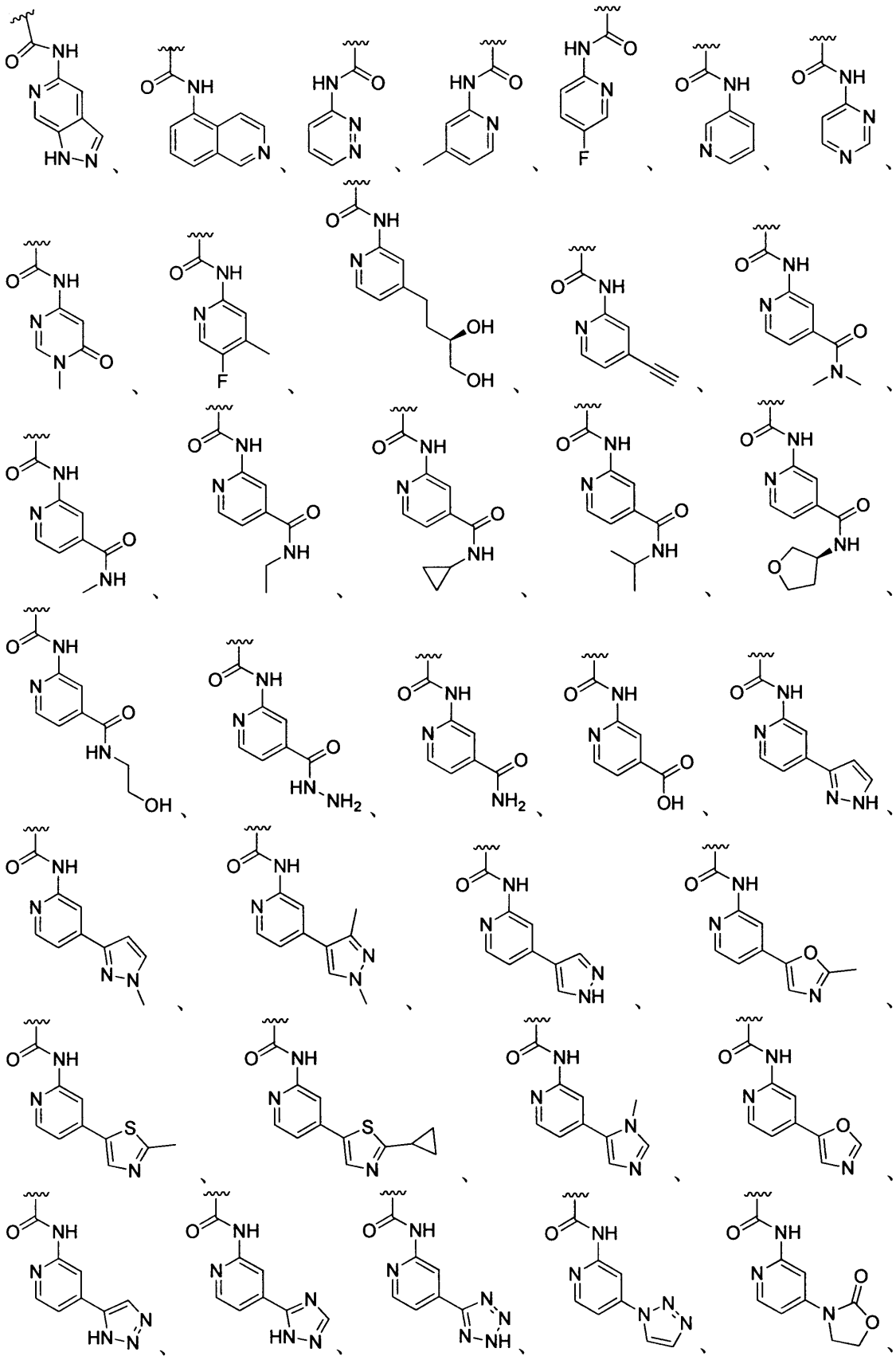


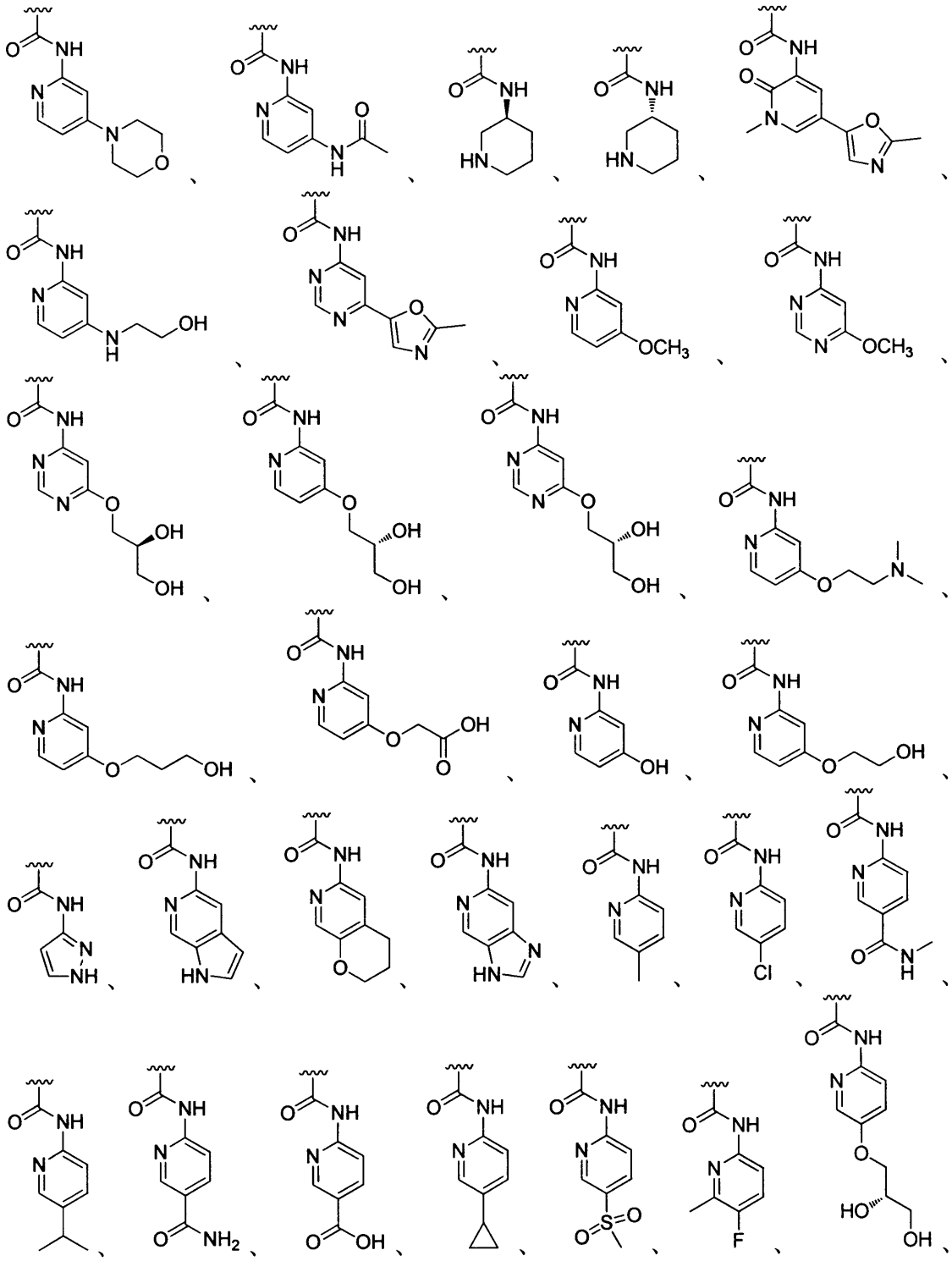
から選択される、それぞれ式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物に関する。

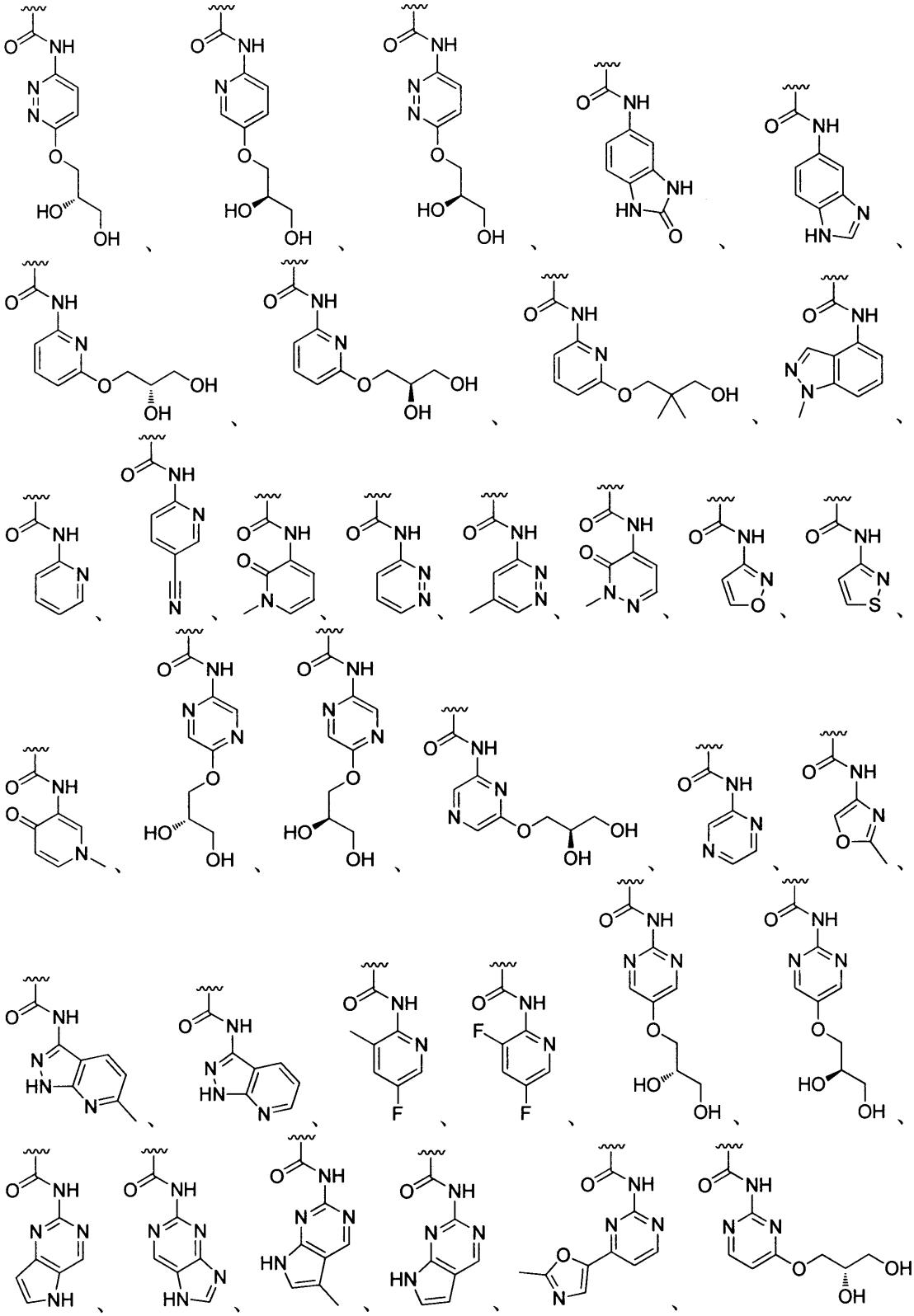
【００３５】

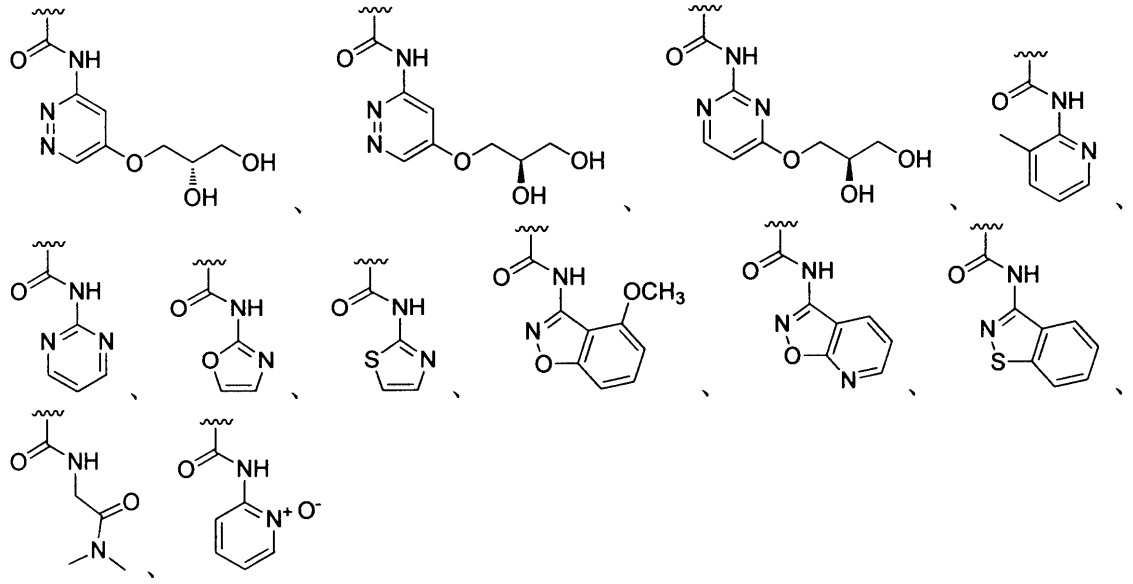
別の側面では、本発明は、Ｒ^{4}が

【化１０】







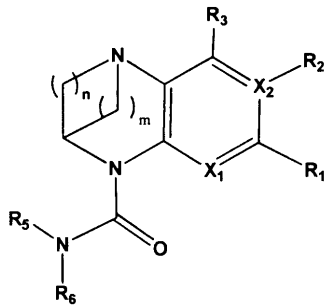


から選択される、それぞれ式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物に関する。

【００３６】

別の側面では、本発明は、式（ＩＩＩ）の化合物：

【化１１】



（ＩＩＩ）；

（式中、

X_1またはX_2は、独立に、－Ｎまたは－Ｃから選択され；

X_2が－Ｎである場合、R_2は存在しない；または

X_2が－Ｃである場合、R_2は上記に定義される通りであり；

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

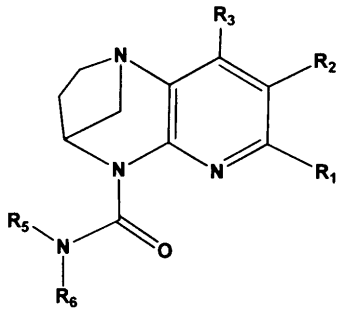
R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－Ｎ$R_b R_c$であり；

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

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

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

（CH_2）$_x$OH、
－C≡N、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－O－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－（CH_2）$_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（CH_2）$_x$－ヘテロアリール、－O－（CH_2）$_x$CH（OH）CH_2（OH）、または－C（O）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－（CH_2）$_x$$C_1$～$C_6$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－N－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（CH_2）$_x$ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは水素、ハロゲン、－OH、－（CH_2）$_x$OH、－C≡N、NR_hR_i、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－C_1～C_6シクロアルキル、－（CH_2）$_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－O－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（CH_2）$_x$－ヘテロアリール、－O－（CH_2）$_x$CH（OH）CH_2（OH）、－（CH_2）$_x$－OH、または－C（O）OR_jから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
各Rh、RｉおよびRｊは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルから選択され；
ｍは１～３の整数であり；
ｎは２～３から選択される整数であり；
ｘは０または１～６の整数である）
またはその薬学的塩に関する。
【００３７】
別の側面では、本発明は、ｎが２または３であり、ｍが１である、本発明の化合物に関する。
【００３８】
別の側面では、本発明は、式（ＩＶ）：
【化１２】



（ＩＶ）；

（式中、
R^1は水素、ハロゲン、－CN、カルボシクリル、ヘテロシクリル、－N－置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－C（O）R_aまたは－C（O）－NR_bR_cであり；
R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－C（O）－NR_bR_cであり；

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

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

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

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

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

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

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

ｍは１～３の整数であり；

ｎは２～３から選択される整数であり；

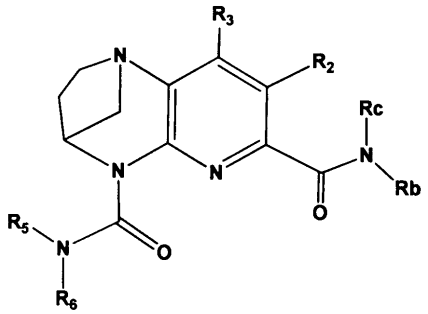
ｘは０または１～６の整数である）

またはその薬学的塩に関する。

【００３９】

本発明は、式（Ｖ）の化合物：

【化１３】



（ＩＶ）；

（式中、

R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり；
R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり；
各R^5およびR^6は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_xC_1$～C_6シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリール、－$(CHR_g)_x$ヘテロアリールから選択され；
上記に定義される各R^1、R^2、R^3、R^5およびR^6は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－$(CH_2)_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－$(CH_2)_xC_1$～C_6－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリールから選択され；
ここで、
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは水素、ハロゲン、－ＯＨ、－$(CH_2)_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－NR_hR_i、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、－$(CH_2)_x$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）OR_jから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく；
各R_h、R_iおよびR_jは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルから選択され；
ｍは１～３の整数であり；
ｎは２～３から選択される整数であり；
ｘは０または１～６の整数である）
またはその薬学的塩に関する。

【００４０】

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

【００４１】

用語および定義
第１節
本発明の一定の化合物は、特定の幾何学的形態または立体異性形態で存在し得る。本発明は、本発明の範囲内に入るシス－およびトランス－異性体、（Ｒ）－および（Ｓ）－エナンチオマー、ジアステレオマー、（Ｄ）－異性体、（Ｌ）－異性体、これらのラセミ混合物、ならびにこれらの他の混合物を含む全てのこのような化合物を包含する。追加の不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基に存在してもよい。全てのこのような異性体、ならびにこれらの混合物は、本発明に含まれることが意図されている。

【００４２】

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

【００４３】

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

【００４４】

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

【００４５】

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

【００４６】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和した直鎖または分岐の非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分岐アルキル基は、特に定義しない限り、１～約２０個の炭素原子、好ましくは１～約１０個の炭素原子を有する。直鎖および分岐アルキル基の例には、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが含まれる。C_1～C_4直鎖または分岐アルキル基は、「低級アルキル」基とも呼ばれる。

【００４７】

先の態様のいずれかにおいて、C_1～C_4アルコキシ置換基は、例えば、１個、２個または３個のメトキシ基およびエトキシ基などの１個以上のアルコキシ置換基を含み得る。代表的なC_1～C_4アルコキシ置換基は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシおよびｔｅｒｔ－ブトキシを含む。

【００４８】

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

【００４９】

「ハロゲン」はＦ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを指す。

【００５０】

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

【００５１】

一側面では、ハロアルキルという用語は、１個以上の水素原子がハロゲン原子によって置き換えられている任意のアルキル基と定義される。先の態様のいずれかにおいて、「ハロ置換」基は、１個のハロ置換基から最大ペルハロ置換までを含む。代表的なハロ置換C_1～C_4アルキルは、CFH_2、$CClH_2$、$CBrH_2$、CF_2H、CCl_2H、CBr_2H、CF_3、CCl_3、CBr_3、CH_2CH_2F、CH_2CH_2Cl、CH_2CH_2Br、CH_2CHF_2、$CHFCH_3$、$CHClCH_3$、$CHBrCH_3$、CF_2CHF_2、CF_2CHCl_2、CF_2CHBr_2、$CH(CF_3)_2$および$C(CF_3)_3$を含む。ペルハロ置換C_1～C_4アルキルは、例えば、CF_3、CCl_3、CBr_3、CF_2CF_3、CCl_2CF_3およびCBr_2CF_3を含む。

【００５２】

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

【００５３】

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

【００５４】

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

【００５５】

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

【００５６】

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

【００５７】

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

【００５８】

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

【００５９】

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

【００６０】

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

【００６１】

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

【００６２】

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

【００６３】

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

【００６４】

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

ンチルおよびシクロヘキシルを含む。

【００６５】

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

【００６６】

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

【００６７】

「ヘテロアリール」または「芳香族複素環」という用語は、置換または未置換の芳香族単環構造、好ましくは５～７員環、より好ましくは５～６員環を含み、その環構造は少なくとも１個のヘテロ原子、好ましくは１～４個のヘテロ原子、より好ましくは１個または２個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」という用語はまた、環の少なくとも１個が複素芳香族であり、例えば、他の環がシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、芳香族炭素環、ヘテロアリールおよび／またはヘテロシクリルであり得る１個または２個の環を有する環系を含む。ヘテロアリール基は、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジンおよびピリミジンを含む。

【００６８】

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

【００６９】

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

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

【００７０】

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

【００７１】

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

【００７２】

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

【００７３】

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

【００７４】

重水素化化合物

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

【００７５】

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

【００７６】

同位体

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

【００７７】

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

【００７８】

純度

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

【００７９】

塩

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

【００８０】

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

【００８１】

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

【００８２】

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

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

【００８３】

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

【００８４】

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

【００８５】

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

【００８６】

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

【００８７】

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

【００８８】

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

【００８９】

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

【００９０】

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

【００９１】

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

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

【００９２】

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

【００９３】

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

【００９４】

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

【００９５】

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

【００９６】

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

【００９７】

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

【００９８】

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

【００９９】

用語および定義

第２節

１．定義

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

【０１００】

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

【０１０１】
化合物に言及する場合、「生物学的に利用可能な」という用語は、当該分野で認識されており、投与される化合物の量の全部または一部が、それが投与される対象または患者に吸収される、取り込まれる、または生理学的に利用可能になるのを可能にする化合物の形態を指す。
【０１０２】
「サーチュインの生物学的に活性な部分」は、脱アセチル化する能力（「触媒的に活性」）などの生物学的活性を有するサーチュインタンパク質の一部を指す。サーチュインの触媒的に活性な部分は、サーチュインのコアドメインを含んでなることができる。例えば、ＮＡＤ$^{+}$結合ドメインおよび基質結合ドメインを含むＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０を有するＳＩＲＴ１の触媒的に活性な部分は、限定されないが、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のポリヌクレオチドによってコードされる、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０のアミノ酸２４０～６６４または２４０～５０５を含み得る。そのため、この領域はしばしばコアドメインと呼ばれる。ＳＩＲＴ１の他の触媒的に活性な部分（しばしばコアドメインとも呼ばれる）は、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド８３４～１３９４によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０の約アミノ酸２６１～４４７；ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド７７７～１５３２によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０の約アミノ酸２４２～４９３；またはＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド８１３～１５３８によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０の約アミノ酸２５４～４９５を含む。ＳＩＲＴ１の別の「生物学的に活性な」部分は、化合物結合部位にとって重要なコアドメインに対するＮ末端ドメインを含んでなる、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０のアミノ酸６２～２９３または１８３～２２５である。
【０１０３】
「コンパニオンアニマル」という用語は、ネコとイヌを指す。本明細書中で使用される場合、「イヌ（複数可）」という用語は、イヌ（Ｃａｎｉｓ　ｆａｍｉｌｉａｒｉｓ）種のいずれかのメンバーを示し、多数の異なる品種が存在する。「ネコ（複数可）」という用語は、イエネコおよびネコ（Ｆｅｌｉｄａｅ）科、フェリス（Ｆｅｌｉｓ）属の他のメンバーを含むネコ動物を指す。
【０１０４】
「糖尿病」とは、高血糖またはケトアシドーシス、ならびに長期間の高血糖状態または耐糖能の低下から生じる慢性全身代謝異常を指す。「糖尿病」は、疾患のＩ型とＩＩ型（非インスリン依存性糖尿病またはＮＩＤＤＭ）の両方の形態を含む。糖尿病の危険因子は以下の因子を含む：男性では４０インチ以上もしくは女性では３５インチ以上のウエストライン、１３０／８５ｍｍＨｇ以上の血圧、１５０ｍｇ／ｄｌ超のトリグリセリド、１００ｍｇ／ｄｌ超の空腹時血中グルコース、または男性では４０ｍｇ／ｄｌ未満もしくは女性では５０ｍｇ／ｄｌ未満の高密度リポタンパク質。
【０１０５】
「$ＥＤ_{５０}$」という用語は、当該分野で認識されている有効用量の尺度を指す。一定の態様では、$ＥＤ_{５０}$は、その最大応答または効果の５０％をもたらす薬物の用量、あるいは試験対象または調製物（単離組織または細胞など）の５０％において所定の応答をもたらす用量を意味する。「$ＬＤ_{５０}$」という用語は、当該分野で認識されている致死用量の尺度を指す。一定の態様では、$ＬＤ_{５０}$は、試験対象の５０％で致命的である薬物の用量を意味する。「治療指数」という用語は、$ＬＤ_{５０}$／$ＥＤ_{５０}$として定義される薬物の治療指数を指す当該分野で認識されている用語である。
【０１０６】
「高インスリン血症」という用語は、血中インスリンレベルが正常より高い個体における状態を指す。
【０１０７】

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

【０１０８】

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

【０１０９】

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

【０１１０】

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

【０１１１】

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

【０１１２】

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

【０１１３】

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

【０１１４】

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

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

【０１１５】

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

【０１１６】

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

【０１１７】

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

【０１１８】

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

【０１１９】

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

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

【０１２０】

タンパク質は、例えばアセチル化ペプチド基質の脱アセチル化を含む。

【０１２１】

「サーチュインタンパク質」は、酵母Ｓｉｒ２（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号Ｐ５３６８５）、線虫（Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ）Ｓｉｒ－２．１（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿５０１９１２）、ならびにヒトＳＩＲＴ１（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８およびＮＰ＿０３６３７０（またはＡＦ０８３１０６））およびＳＩＲＴ２（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３７、ＮＭ＿０３０５９３、ＮＰ＿０３６３６９、ＮＰ＿０８５０９６およびＡＦ０８３１０７）タンパク質を含む、サーチュイン脱アセチル化酵素タンパク質ファミリー、好ましくはｓｉｒ２ファミリーのメンバーを指す。他のファミリーメンバーには、「ＨＳＴ遺伝子」（Ｓｉｒ２のホモログ）ＨＳＴ１、ＨＳＴ２、ＨＳＴ３およびＨＳＴ４と呼ばれる４つのさらなる酵母Ｓｉｒ２様遺伝子、ならびに５つの他のヒトホモログｈＳＩＲＴ３、ｈＳＩＲＴ４、ｈＳＩＲＴ５、ｈＳＩＲＴ６およびｈＳＩＲＴ７が含まれる（Ｂｒａｃｈｍａｎｎら（１９９５）Ｇｅｎｅｓ　Ｄｅｖ．９：２８８８およびＦｒｙｅら（１９９９）ＢＢＲＣ　２６０：２７３）。

【０１２２】

「ＳＩＲＴ１タンパク質」は、サーチュイン脱アセチル化酵素のｓｉｒ２ファミリーのメンバーを指す。一定の態様では、ＳＩＲＴ１タンパク質が、酵母Ｓｉｒ２（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号Ｐ５３６８５）、線虫（Ｃ．ｅｌｅｇａｎｓ）Ｓｉｒ－２．１（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿５０１９１２）、ヒトＳＩＲＴ１（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８またはＮＰ＿０３６３７０（またはＡＦ０８３１０６））、マウスＳＩＲＴ１（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１９８１２またはＮＰ＿０６２７８６）、ならびにこれらの同等物および断片を含む。別の態様では、ＳＩＲＴ１タンパク質が、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０、ＮＰ＿５０１９１２、ＮＰ＿０８５０９６、ＮＰ＿０３６３６９またはＰ５３６８５に示されるアミノ酸配列からなる、またはから本質的になる配列を含んでなるポリペプチドを含む。ＳＩＲＴ１タンパク質は、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０、ＮＰ＿５０１９１２、ＮＰ＿０８５０９６、ＮＰ＿０３６３６９またはＰ５３６８５に示されるアミノ酸配列；１～約２、３、５、７、１０、１５、２０、３０、５０、７５またはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有するＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０、ＮＰ＿５０１９１２、ＮＰ＿０８５０９６、ＮＰ＿０３６３６９またはＰ５３６８５に示されるアミノ酸配列；ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０、ＮＰ＿５０１９１２、ＮＰ＿０８５０９６、ＮＰ＿０３６３６９またはＰ５３６８５と少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列およびその機能的断片の全部または一部を含んでなるポリペプチドを含む。本発明のポリペプチドはまた、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０、ＮＰ＿５０１９１２、ＮＰ＿０８５０９６、ＮＰ＿０３６３６９またはＰ５３６８５のホモログ（例えば、オルソログおよびパラログ）、変異体または断片を含む。

【０１２３】

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

Ｈ０１０４２、ＮＰ＿０３６３７１またはＮＰ＿００１０１７５２４）およびマウスＳＩＲＴ３（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０７１８７８）タンパク質、ならびにこれらの同等物および断片を含む。一定の態様では、ＳＩＲＴ４タンパク質が、ヒトＳＩＲＴ４（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２４０またはＮＰ＿０３６３７２）を含む。一定の態様では、ＳＩＲＴ５タンパク質が、ヒトＳＩＲＴ５（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２４１またはＮＰ＿０３６３７３）を含む。一定の態様では、ＳＩＲＴ６タンパク質が、ヒトＳＩＲＴ６（ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１６５３９またはＮＰ＿０５７６２３）を含む。別の態様では、ＳＩＲＴ３タンパク質が、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＨ０１０４２、ＮＰ＿０３６３７１、ＮＰ＿００１０１７５２４またはＮＰ＿０７１８７８に示されるアミノ酸配列からなる、またはから本質的になる配列を含んでなるポリペプチドを含む。ＳＩＲＴ３タンパク質は、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＨ０１０４２、ＮＰ＿０３６３７１、ＮＰ＿００１０１７５２４またはＮＰ＿０７１８７８に示されるアミノ酸配列；１～約２、３、５、７、１０、１５、２０、３０、５０、７５またはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有するＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＨ０１０４２、ＮＰ＿０３６３７１、ＮＰ＿００１０１７５２４またはＮＰ＿０７１８７８に示されるアミノ酸配列；ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＨ０１０４２、ＮＰ＿０３６３７１、ＮＰ＿００１０１７５２４またはＮＰ＿０７１８７８と少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％または９９％同一であるアミノ酸配列およびその機能的断片の全部または一部を含んでなるポリペプチドを含む。本発明のポリペプチドはまた、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＨ０１０４２、ＮＰ＿０３６３７１、ＮＰ＿００１０１７５２４またはＮＰ＿０７１８７８のホモログ（例えば、オルソログおよびパラログ）、変異体または断片を含む。一定の態様では、ＳＩＲＴ３タンパク質が、ミトコンドリアマトリックスプロセシングペプチダーゼ（ＭＰＰ）および／またはミトコンドリア中間体ペプチダーゼ（ＭＩＰ）による切断によって産生されるＳＩＲＴ３タンパク質の断片を含む。

【０１２４】

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

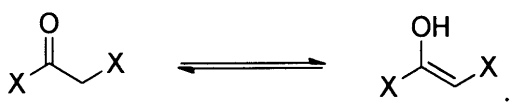
【０１２５】

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

【０１２６】

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

【化１４】



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

た任意の物質を意味する。

【０１２７】

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

【０１２８】

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

【０１２９】

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

【０１３０】

略語および記号

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

【０１３１】

具体的には、以下の略語が実施例および明細書を通して使用され得る：

ｇ（グラム）；ｍｇ（ミリグラム）；

ｋｇ（キログラム）；μｇ（マイクログラム）；

Ｌ（リットル）；ｍＬ（ミリリットル）；

μＬ（マイクロリットル）；ｐｓｉ（ポンド／平方インチ）；

Ｍ（モル濃度）；ｍＭ（ミリモル濃度）；

μＭ（マイクロモル濃度）；ｎＭ（ナノモル濃度）；

ｐＭ（ピコモル濃度）；ｎｍ（ナノメートル）；

ｍｍ（ミリメートル）；ｗｔ（重量）；

Ｎ（規定）；ＣＦＵ（コロニー形成単位）；

Ｉ．Ｖ．（静脈内）；Ｈｚ（ヘルツ）；

ＭＨｚ（メガヘルツ）；ｍｏｌ（モル）；

ｍｍｏｌ（ミリモル）；ＲＴ（室温）；

ｍｉｎ（分）；ｈ（時間）；

ｂ．ｐ．（沸点）；ＴＬＣ（薄層クロマトグラフィー）；

Ｔｒ（保持時間）；ＲＰ（逆相）；

ＭｅＯＨ（メタノール）；ｉ－ＰｒＯＨ（イソプロパノール）；

ＴＥＡ（トリエチルアミン）；ＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）；

ＴＦＡＡ（トリフルオロ酢酸無水物）；ＴＨＦ（テトラヒドロフラン）；

ＤＭＳＯ（ジメチルスルホキシド）；ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）；

ＤＭＥ（１，２－ジメトキシエタン）；ＤＣＭ（ジクロロメタン）；

ＤＣＥ（ジクロロエタン）；ＤＭＦ（Ｎ、Ｎ－ジメチルホルムアミド）；

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

ＩＢＣＦ（クロロギ酸イソブチル）；ＡｃＯＨ（酢酸）；

ＨＯＡｔ（１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール）；

ＴＨＰ（テトラヒドロピラン）；ＮＭＭ（Ｎ－メチルモルホリン）；
Ｐｄ／Ｃ（パラジウム炭素）；ＭＴＢＥ（ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）；
ＨＯＢＴ（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール）；ｍＣＰＢＡ（メタ－クロロ過安息香酸；
ＥＤＣ（１－［３－ジメチルアミノ）プロピル］－３－エチルカルボジイミド塩酸塩）；
Ｂｏｃ（ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）；ＦＭＯＣ（９－フルオレニルメトキシカルボニル）；
ＤＣＣ（ジシクロヘキシルカルボジイミド）；ＣＢＺ（ベンジルオキシカルボニル）；
Ａｃ（アセチル）；ａｔｍ（大気）；
ＴＭＳＥ（２－（トリメチルシリル）エチル）；ＴＭＳ（トリメチルシリル）；
ＴＩＰＳ（トリイソプロピルシリル）；ＴＢＳ（ｔ－ブチルジメチルシリル）；
ＤＭＡＰ（４－ジメチルアミノピリジン）；ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）
ＮＡＤ（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）；
ＨＰＬＣ（高速液体クロマトグラフィー）；
ＬＣ／ＭＳ（液体クロマトグラフィー／質量分析）；
ＢＯＰ（ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィン酸クロリド）；
ＴＢＡＦ（テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオリド）；
ＨＢＴＵ（Ｏ－ベンゾトリアゾール－１－イル－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）。
ＨＥＰＥＳ（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）；
ＤＰＰＡ（ジフェニルホスホリルアジド）；ＬＡＨ（水素化アルミニウムリチウム）；
ｆＨＮＯ$_3$（発煙ＨＮＯ$_3$）；ＮａＯＭｅ（ナトリウムメトキシド）；
ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸）；
ＴＭＥＤＡ（Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－１，２－エタンジアミン）；
ＮＢＳ（Ｎ－ブロモスクシンイミド）；ＤＩＰＥＡ（ジイソプロピルエチルアミン）；
ｄｐｐｆ（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）；および
ＮＩＳ（Ｎ－ヨードスクシンイミド）。

【０１３２】

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

【０１３３】

合成スキームおよび一般的調製方法

本発明はまた、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、対応する類似体（すなわち、Ｒ^{2}位での水素置換を有する）および／またはその中間体化合物それぞれを調製する方法にも関する。

【０１３４】

式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、対応する類似体（すなわち、Ｒ^{2}位での水素置換を有する）および／またはその中間体化合物、またはその薬学的に許容可能な塩は、以下のスキームに例示される合成手順を使用するまたは熟練した有機化学者の知識を活用することによって得ることができる。

【０１３５】

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

【０１３６】

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

する化合物またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。

【０１３７】

本発明はまた、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、対応する類似体（すなわち、Ｒ^{2}位での水素置換を有する）および／またはその中間体化合物それぞれ、またはその薬学的に許容可能な塩を調製する方法にも関する。

【０１３８】

式（Ｉ）～（Ｖ）による化合物それぞれ、本発明はまた、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、対応する類似体（すなわち、Ｒ^{2}位での水素置換を有する）および／またはその中間体化合物それぞれ、またはその薬学的に許容可能な塩を調製する方法にも関する、は慣用的な有機合成を用いて調製される。

【０１３９】

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

【０１４０】

適当な合成経路を、以下の一般的な反応スキームで以下に示す。

【０１４１】

化合物の調製

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

【０１４２】

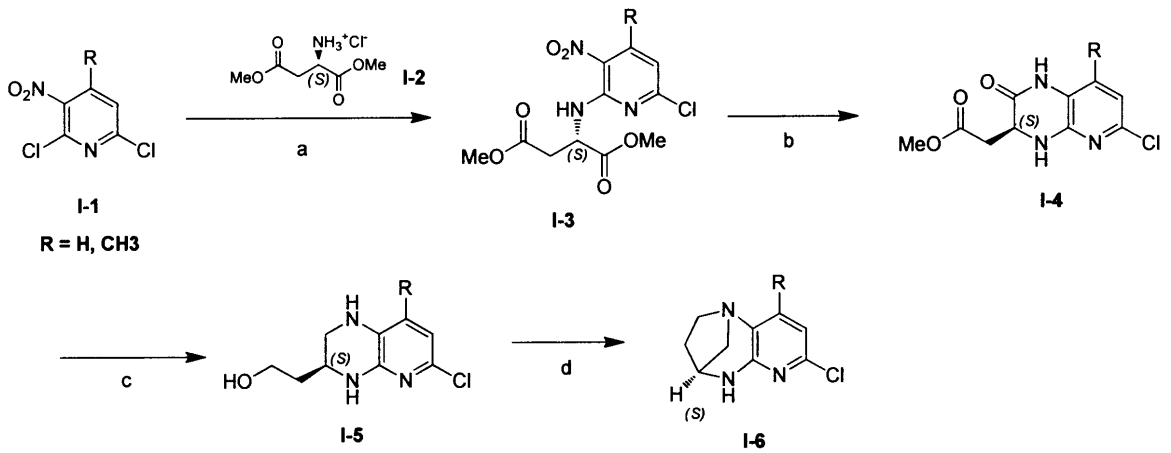
本明細書に記載される化合物を合成するのに有用な合成化学変換および方法論は、当技術分野で公知であり、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ（１９８９）；Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ、第２版（１９９１）；Ｌ．ＦｉｅｓｅｒおよびＭ．Ｆｉｅｓｅｒ、Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（１９９４）；Ｌ．Ｐａｑｕｅｔｔｅ編、Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（１９９５）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

【０１４３】

一般的手順

スキームＩ

【化１５】



試薬：（ａ）ＴＨＦ、ＮａＨＣＯ$_{3}$、４５℃；（ｂ）Ｆｅ、ｉ－ＰｒＯＨ、ＨＯＡｃ、７０℃；（ｃ）ＬｉＡｌＨ$_{4}$、ＴＨＦ、６０℃；（ｄ）ＰＯＣｌ$_{3}$。

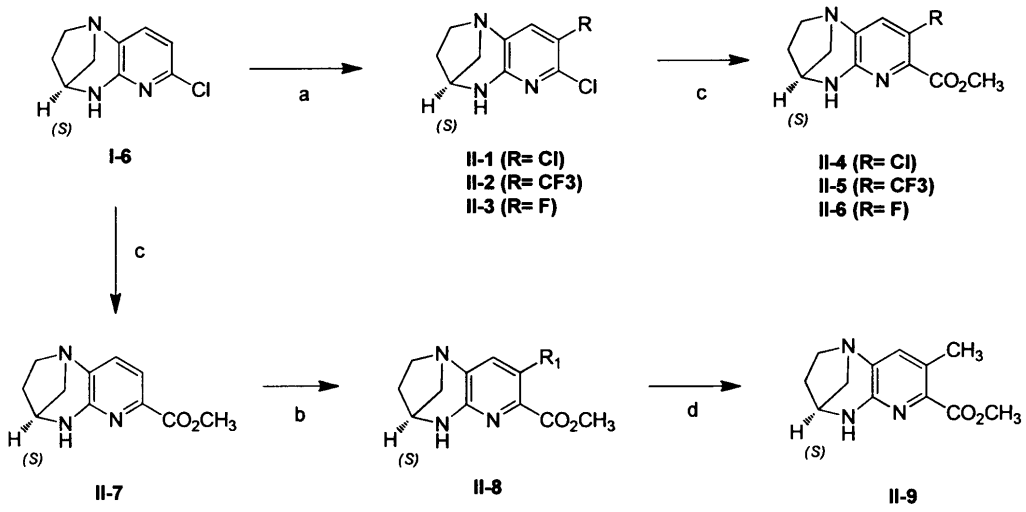
【０１４４】

市販のクロロピリジン（Ｉ－１）を非プロトン性溶媒（例えばＴＨＦ、ＤＭＦ、ジオキサン）中、塩基の存在下で（ＨＣｌを除去するため）求核性アミン（Ｉ－２）と反応させて位置選択的付加生成物（Ｉ－３）を得た。種（Ｉ－３）のニトロ官能基を、ブロンステッド酸（ＨＣｌ、ＨＯＡｃ）およびプロトン性溶媒の存在下で、Ｆｅ（０）（Ｂｅｃｈａｍｐ　ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ、Ｏｒｇ　Ｒｅａｃｔ．２、４２８、１９４４参照）を用いて還元した。この還元を行うために、Ｓｎなどの他の金属を使用してもよい。その場で形成される得られた中間体アミン種が、高温下でエステル官能基と反応して、環状アミドＩ－４を形成した。$LiAlH_4$などの強力なヒドリド還元剤を化合物Ｉ－４と反応させて、エステルを対応するアルコールに還元し、同時にラクタムを環状アミンに還元した。この種の還元は、当業者に周知である（Ｈ．Ｃ．ＢｒｏｗｎおよびＳ．Ｋｒｉｓｈｎａｍｕｒｔｈｙ、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ、１９７９、３５、５６７参照）。アルコール（Ｉ－５）と、容易な脱離基を形成することができる活性化基（$POCl_3$など）との反応により、二環式アミン化合物（Ｉ－６）を得た。

【０１４５】

スキームＩＩ

【化１６】



試薬：（ａ）ＮＣＳ、$CHCl_3$、７０℃（Ｒ＝Ｃｌ）；$CuCl$、ＤＭＰＵ　１，１０－フェナントロリン、トリフルオロメチルトリメチルシラン、室温、（$R=CF_3$）。Ｎ－フルオロ－Ｎ’－クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）、トリフリン酸、７０℃、（Ｒ＝Ｆ）；（ｂ）ＮＢＳまたはＮＩＳ、$CHCl_3$、７０℃；（ｃ）ＴＥＡ、CH_3OH、１４０℃、３００ｐｓｉ　ＣＯ、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）；（ｄ）２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物、ジオキサン、１２０℃、（$R=CH_3$）。

【０１４６】

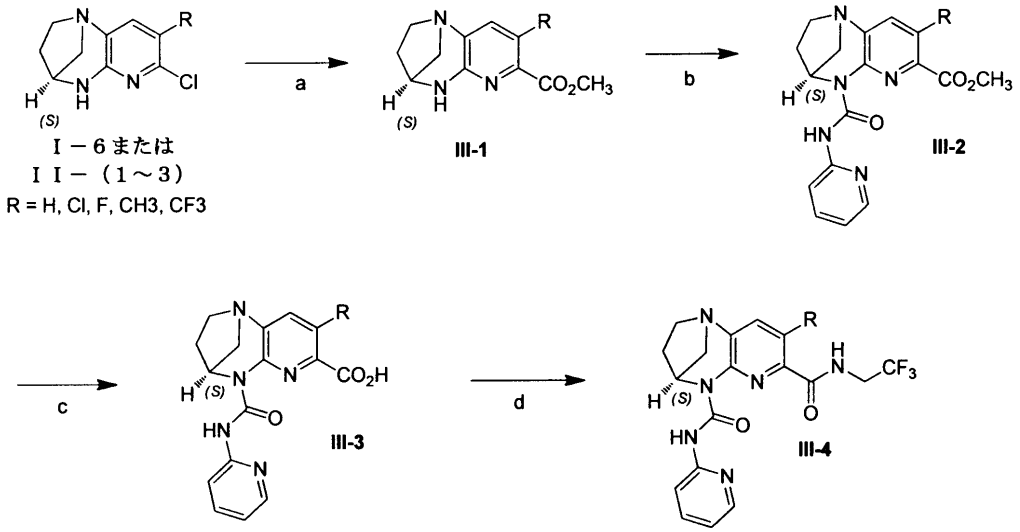
化合物Ｉ－６を適当な溶媒中、ＮＣＳ、ＮＩＳまたはＮ－フルオロ－Ｎ’－クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）などの求電子性ハロゲン化試薬と反応させて位置選択的に、対応するハロゲン化種ＩＩ－１～３を得た。芳香環のハロゲン化をもたらす多くの方法が存在し、当業者に周知である。塩化アリール（Ｉ－６）または（ＩＩ－１～３）をアルコールの存在下、圧力および高温下でＣＯと反応させてエステル（ＩＩ－４～７）を製造した。カルボニル化反応は、文献に記載されており（Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｏｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ　Ｍｅｔａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．Ｓａｕｓａｌｉｔｏ、ＣＡ：Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ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

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

【０１４７】

スキームＩＩＩ

【化１７】



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

【０１４８】

塩化アリール（Ｉ－６）または（ＩＩ－１～３）をアルコールの存在下、圧力および高温下でＣＯと反応させてエステル（ＩＩＩ－１）を製造した。カルボニル化反応は、文献に記載されており（Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｏｔｒａｎｓｉｔｉｏｎ Ｍｅｔａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．Ｓａｕｓａｌｉｔｏ、ＣＡ：Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ；１９８７年参照）、当業者に周知である。アミン官能基（ＩＩＩ－１）を非プロトン性溶媒（ＤＣＭ、$CHCl_3$、ＴＨＦ等）中、トリホスゲンまたはカルボニルジイミダゾールなどのアシル化試薬と反応させ、引き続いて三級アルキルアミン塩基の存在下、アニリン化合物またはアルキルアミンでその場で処理して、エステル（ＩＩＩ－２）を得た。水性ＬｉＯＨ中でエステル官能基を加水分解して、酸種（ＩＩＩ－３）を形成した。カルボン酸（ＩＩＩ－３）を極性非プロトン性溶媒中、カップリング試薬（ＨＡＴＵ）の存在下でアルキルアミンと反応させて、対応するアミド（ＩＩＩ－４）を得た。ＥＤＣ、ＰｙＢｒｏｐなどの種々のアミドカップリング試薬が市販されている。アミドカップリング反応は一般的に、Et_3Nまたは$(i\text{-}Pr)_2NEt$などの有機塩基を利用して、ＤＣＭまたはＤＭＦなどの溶媒中で行われる。

【０１４９】

化合物の特徴および特性

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

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

【０１５０】

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

【０１５１】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物が、サーチュインの脱アセチル化酵素活性を調節するのに有効な濃度（例えば、インビボ）で、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＤＡＣ）クラスＩおよび／またはＨＤＡＣクラスＩＩを阻害する実質的な能力を有さない。例えば、好ましい態様では、サーチュイン調節化合物がサーチュイン調節化合物であり、ＨＤＡＣ　Ｉおよび／またはＨＤＡＣ　ＩＩの阻害についてEC_{50}よりも少なくとも５倍低い、さらにより好ましくは少なくとも１０倍、１００倍またはさらに１０００倍低いサーチュイン脱アセチル化酵素活性を活性化するためのEC_{50}を有するよう選択される。ＨＤＡＣ　Ｉおよび／またはＨＤＡＣ　ＩＩ活性をアッセイする方法は、当技術分野で周知であり、このようなアッセイを実施するためのキットは、商業的に購入することができる。例えば、ＢｉｏＶｉｓｉｏｎ、Ｉｎｃ．（Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ、ＣＡ；ｗｏｒｌｄ　ｗｉｄｅ　ｗｅｂ　ａｔ　ｂｉｏｖｉｓｉｏｎ．ｃｏｍ）およびＴｈｏｍａｓ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（Ｓｗｅｄｅｓｂｏｒｏ、ＮＪ；ｗｏｒｌｄ　ｗｉｄｅ　ｗｅｂ　ａｔ　ｔｏｍａｓｓｃｉ．ｃｏｍ）を参照されたい。

【０１５２】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物が、サーチュインホモログを調節する実質的な能力を有さない。一定の態様では、ヒトサーチュインタンパク質の活性化因子が、ヒトサーチュインの脱アセチル化酵素活性を活性化するのに有効な濃度（例えば、インビボ）で、下等真核生物、特に酵母またはヒト病原体からのサーチュインタンパク質を活性化する実質的な能力を有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３などのヒトサーチュインを活性化するためのEC_{50}、Ｓｉｒ２（例えば、カンジダ、出芽酵母（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）等）などの酵母サーチュインを活性化するためのEC_{50}より少なくとも５倍低い、さらにより好ましくは少なくとも１０倍、１００倍またはさらに１０００倍低い脱アセチル化酵素活性を有するように選択され得る。別の態様では、下等真核生物、特に酵母またはヒト病原体のサーチュインタンパク質の阻害剤が、下等真核生物のサーチュインタンパク質の脱アセチル化酵素活性を阻害するのに有効な濃度（例えば、インビボ）でヒトのサーチュインタンパク質を阻害する実質的な能力を有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３などのヒトサーチュインを阻害するためのIC_{50}、Ｓｉｒ２（例えば、カンジダ、出芽酵母（Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ）等）などの酵母サーチュインを阻害するためのIC_{50}より少なくとも５倍低い、さらにより好ましくは少なくとも１０倍、１００倍またはさらに１０００倍低い脱アセチル化酵素活性を有するように選択され得る。

【０１５３】

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

調節する能力を有する。

【０１５４】

他の態様では、ＳＩＲＴ１調節因子が、ヒトＳＩＲＴ１の脱アセチル化酵素活性を調節するのに有用な濃度（例えば、インビボ）で、例えばヒトＳＩＲＴ２、ＳＩＲＴ３、ＳＩＲＴ４、ＳＩＲＴ５、ＳＩＲＴ６またはＳＩＲＴ７の１つ以上などの他のサーチュインタンパク質ホモログを調節する実質的な能力を有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトＳＩＲＴ２、ＳＩＲＴ３、ＳＩＲＴ４、ＳＩＲＴ５、ＳＩＲＴ６またはＳＩＲＴ７の１つ以上を調節するためのED_{50}よりも少なくとも５倍低い、さらにより好ましくは少なくとも１０倍、１００倍またはさらに１０００倍低いヒトＳＩＲＴ１脱アセチル化酵素活性を調節するためのED_{50}を有するように選択され得る。いくつかの態様では、ＳＩＲＴ１調節因子が、ＳＩＲＴ３タンパク質を調節する実質的な能力を有さない。

【０１５５】

他の態様では、ＳＩＲＴ３調節因子が、ヒトＳＩＲＴ３の脱アセチル化酵素活性を調節するのに有用な濃度（例えば、インビボ）で、例えばヒトＳＩＲＴ１、ＳＩＲＴ２、ＳＩＲＴ４、ＳＩＲＴ５、ＳＩＲＴ６またはＳＩＲＴ７の１つ以上などの他のサーチュインタンパク質ホモログを調節する実質的な能力を有さない。例えば、サーチュイン調節化合物は、ヒトＳＩＲＴ１、ＳＩＲＴ２、ＳＩＲＴ４、ＳＩＲＴ５、ＳＩＲＴ６またはＳＩＲＴ７の１つ以上を調節するためのED_{50}よりも少なくとも５倍低い、さらにより好ましくは少なくとも１０倍、１００倍またはさらに１０００倍低いヒトＳＩＲＴ３脱アセチル化酵素活性を調節するためのED_{50}を有するように選択され得る。いくつかの態様では、ＳＩＲＴ３調節因子が、ＳＩＲＴ１タンパク質を調節する実質的な能力を有さない。

【０１５６】

一定の態様では、サーチュイン調節化合物が、約10^{-9}Ｍ、10^{-10}Ｍ、10^{-11}Ｍ、10^{-12}Ｍまたはそれ以下のサーチュインタンパク質に対する結合親和性を有し得る。サーチュイン調節化合物は、その基質またはNAD^{+}（または他の補因子）についてのサーチュインタンパク質の見かけのＫｍを、少なくとも約２、３、４、５、１０、２０、３０、５０または１００倍減少させる（活性化因子）または増加させる（阻害因子）ことができる。一定の態様では、Ｋｍ値が、本明細書に記載される質量分析アッセイを用いて決定される。好ましい活性化化合物は、同様の濃度でレスベラトロールにより引き起こされるよりも大きな程度にその基質もしくは補因子に対するサーチュインのＫｍを低下させる、またはより低い濃度でレスベラトロールにより引き起こされるのと同様にその基質もしくは補因子に対するサーチュインのＫｍを低下させる。サーチュイン調節化合物は、サーチュインタンパク質のＶｍａｘを、少なくとも約２、３、４、５、１０、２０、３０、５０または１００倍増加させることができる。サーチュイン調節化合物は、約１ｎＭ未満、約１０ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、約１μＭ未満、約１０μＭ、約１００μＭ未満、または約１～１０ｎＭ、約１０～１００ｎＭ、約０．１～１μＭ、約１～１０μＭ、または約１０～１００μＭのＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３タンパク質の脱アセチル化酵素活性を調節するためのED_{50}を有し得る。サーチュイン調節化合物は、ＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３タンパク質の脱アセチル化酵素活性を、細胞アッセイまたは細胞ベースアッセイで測定して少なくとも約５、１０、２０、３０、５０または１００倍、調節し得る。サーチュイン調節化合物は、同じ濃度のレスベラトロールに対して、少なくとも約１０％、３０％、５０％、８０％、２倍、５倍、１０倍、５０倍または１００倍以上のサーチュインタンパク質の脱アセチル化酵素活性の誘導を引き起こし得る。サーチュイン調節化合物は、ＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３を調節するためのED_{50}よりも少なくとも約１０倍、２０倍、３０倍、５０倍大きいＳＩＲＴ５を調節するためのED_{50}を有し得る。

【０１５７】

代表的な使用

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

【０１５８】
一定の態様では、本発明は、サーチュイン調節化合物がサーチュインタンパク質を活性化する、例えば、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させる、サーチュイン調節化合物を使用するための方法または使用を提供する。サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、例えば、細胞の寿命を延ばすこと、ならびに多種多様な疾患および障害（例えば、老化またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅等に関連する疾患または障害を含む）を治療および／または予防することを含む、種々の治療用途に有用であり得る。本発明の方法または使用は、薬学的有効量のサーチュイン調節化合物、例えばサーチュイン調節化合物を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。
【０１５９】
理論によって拘束されることを望むものではないが、本発明の活性化因子は、サーチュインタンパク質内の同じ位置（例えば、活性部位または活性部位のＫｍもしくはＶｍａｘに影響を与える部位）でサーチュインと相互作用すると考えられる。これが、一定のクラスのサーチュイン活性化因子および阻害因子が実質的な構造類似性を有し得る理由であると考えられる。
【０１６０】
一定の態様では、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物が、単独でまたは他の化合物と組み合わせて用いられ得る。一定の態様では、２種以上のサーチュイン調節化合物の混合物が、それを必要とする患者に投与され得る。別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、以下の化合物：レスベラトロール、ブテイン、フィセチン、ピセタノールまたはケルセチンの１つ以上と共に投与され得る。代表的な態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、ニコチン酸またはニコチンアミドリボシドと組み合わせて投与され得る。別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を低下させるサーチュイン調節化合物が、以下の化合物：ニコチンアミド（ＮＡＭ）、スラミン；ＮＦ０２３（Ｇタンパク質アンタゴニスト）；ＮＦ２７９（プリン作動性受容体アンタゴニスト）；Ｔｒｏｌｏｘ（６－ヒドロキシ－２，５，７，８－テトラメチルクロマン－２－カルボン酸）；（－）－エピガロカテキン（３、５、７、３’、４’、５’部位上のヒドロキシ）；（－）－エピガロカテキンガレート（ヒドロキシ部位５、７、３’、４’、５’および３上のガレートエステル）；塩化シアニジン（３，５，７，３’，４’－ペンタヒドロキシフラビリウムクロリド）；塩化デルフィニジン（３，５，７，３’，４’，５’－ヘキサヒドロキシフラビリウムクロリド）；ミリセチン（カンナビセチン；３，５，７，３’，４’，５’－ヘキサヒドロキシフラボン）；３，７，３’，４’，５’－ペンタヒドロキシフラボン；ゴシペチン（３，５，７，８，３’，４’－ヘキサヒドロキシフラボン）、サーチノール（ｓｉｒｔｉｎｏｌ）；およびスプリトマイシンの１つ以上と共に投与され得る。さらに別の態様では、１種以上のサーチュイン調節化合物が、例えば、がん、糖尿病、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固、炎症、潮紅、肥満、老化、ストレス等を含む種々の疾患を治療または予防するための１種以上の治療剤と共に投与され得る。種々の態様では、サーチュイン調節化合物を含んでなる併用療法が、（１）１種以上の治療剤（例えば、本明細書に記載される１種以上の治療剤）と組み合わせて１種以上のサーチュイン調節化合物を含んでなる医薬組成物；（２）サーチュイン調節化合物および治療剤が同じ組成物中に製剤化されていない（ただし、同じキットまたはパッケージ、例えば、ブリスターパックまたは他のマルチチャンバーパッケージ；使用者によって分離され得る接続され、別個に密閉された容器（例えば、箔パウチ）；または化合物（複数可）および他の治療剤（複数可）が別々の容器中にあるキット内に存在してもよい）１種以上のサーチュイン調節化合物と、１種以上の治療剤の同時投与を指し得る。別個の製剤を使用する場合、サーチュイン調節化合物は、別の治療剤の投与と同時、間欠的に、互い違いに、投与の前に、後に、またはこれらの組合せで投与され得る。

【０１６１】
一定の態様では、本明細書に記載される化合物を使用して疾患または障害を軽減、予防または治療するための方法または使用が、サーチュイン、例えば、ヒトＳＩＲＴ１、ＳＩＲＴ２および／またはＳＩＲＴ３、またはそのホモログのタンパク質レベルを増加させることも含んでなることができる。タンパク質レベルの増加は、サーチュインをコードする核酸の１つ以上のコピーを細胞に導入することによって達成することができる。例えば、サーチュインをコードする核酸を哺乳動物細胞に導入すること、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０に示されるアミノ酸配列をコードする核酸を導入することによってＳＩＲＴ１のレベルを増加させること、および／またはＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＡＡＨ０１０４２に示されるアミノ酸配列をコードする核酸を導入することによってＳＩＲＴ３のレベルを増加させることによって、哺乳動物細胞中のサーチュインレベルを増加させることができる。

【０１６２】
サーチュインのタンパク質レベルを増加させるために細胞に導入される核酸は、サーチュイン、例えば、ＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３タンパク質の配列と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％または９９％同一であるタンパク質をコードし得る。例えば、タンパク質をコードする核酸は、ＳＩＲＴ１（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８）および／またはＳＩＲＴ３（例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＢＣ００１０４２）タンパク質をコードする核酸と少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９８％または９９％同一であり得る。核酸はまた、好ましくはストリンジェントなハイブリダイゼーション条件下で、野生型サーチュイン、例えば、ＳＩＲＴ１および／またはＳＩＲＴ３タンパク質をコードする核酸とハイブリダイズする核酸であり得る。ストリンジェントなハイブリダイゼーション条件は、ハイブリダイゼーションおよび６５℃で０．２×ＳＳＣ中での洗浄を含み得る。野生型サーチュインタンパク質とは異なるタンパク質、例えば野生型サーチュインの断片であるタンパク質をコードする核酸を使用する場合、タンパク質は好ましくは生物学的に活性である、例えば脱アセチル化可能である。生物学的に活性であるサーチュインの一部分を細胞内で発現させることが必要なだけである。例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０を有する野生型ＳＩＲＴ１とは異なるタンパク質は、好ましくはそのコア構造を含有する。コア構造はしばしば、ＮＡＤ結合ドメインならびに基質結合ドメインを含むＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド２３７～９３２によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０のアミノ酸６２～２９３を指す。ＳＩＲＴ１のコアドメインはまた、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド８３４～１３９４によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０の約アミノ酸２６１～４４７；ＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド７７７～１５３２によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０の約アミノ酸２４２～４９３；またはＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＭ＿０１２２３８のヌクレオチド８１３～１５３８によってコードされるＧｅｎＢａｎｋ登録番号ＮＰ＿０３６３７０の約アミノ酸２５４～４９５を指し得る。タンパク質が生物学的機能、例えば脱アセチル化能力を保持しているかどうかは、当技術分野で公知の方法に従って決定することができる。

【０１６３】
一定の態様では、サーチュイン調節化合物を使用して疾患または障害を軽減、予防または治療するための方法または使用が、サーチュイン、例えば、ヒトＳＩＲＴ１、ＳＩＲＴ２および／またはＳＩＲＴ３、またはそのホモログのタンパク質レベルを低下させることも含んでなることができる。サーチュインタンパク質レベルを低下させることは、当技術分野で公知の方法または使用に従って達成することができる。例えば、サーチュインを標的とするｓｉＲＮＡ、アンチセンス核酸またはリボザイムを細胞内で発現させることができる。ドミナントネガティブサーチュイン変異体、例えば脱アセチル化能のない変異体も使用することができる。例えば、Ｌｕｏら（２００１）Ｃｅｌｌ　１０７：１３７に記載されているＳＩＲＴ１の変異体Ｈ３６３Ｙを使用することができる。あるいは、転写を阻

害する薬剤を使用することができる。

【０１６４】

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

【０１６５】

老化／ストレス

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

【０１６６】

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

【０１６７】

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

【０１６８】

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

【０１６９】

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

植片生存を延長するために有用な別の治療剤でさらに処理され得る。

【０１７０】

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

【０１７１】

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

【０１７２】

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

【０１７３】

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

【０１７４】

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

【０１７５】

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

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

【０１７６】

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

心血管疾患

【０１７７】

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

【０１７８】

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

【０１７９】

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

【０１８０】

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

【０１８１】

細胞死／がん

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

【０１８２】

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

【０１８３】

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

【０１８４】

サーチュイン調節化合物および慣用的な化学療法剤を含んでなる併用療法は、慣用的な化学療法剤がより低投与量でより大きな効果を発揮することを可能にするので、当技術分野で公知の併用療法より有利となり得る。好ましい態様では、化学療法剤または慣用的な化学療法剤の組合せについての有効用量（ED_{50}）が、サーチュイン調節化合物と組み合わせて使用する場合、化学療法剤単独についてのED_{50}の少なくとも２倍小さく、さらにより好ましくは５倍、１０倍またはさらに２５倍小さい。逆に、このような化学療法剤またはこのような化学療法剤の組合せについての治療指数（ＴＩ）は、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物と組み合わせて使用する場合、慣用的な化学療法計画単独についてのＴＩより少なくとも２倍大きく、さらにより好ましくは５倍、１０倍またはさらに２５倍大きくなり得る。

【０１８５】

ニューロン疾患／障害

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

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

【０１８６】

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

【０１８７】

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

【０１８８】

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

【０１８９】

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

【０１９０】

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

【０１９１】

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

。
【０１９２】
末梢神経障害は、末梢神経系の神経への損傷の医学用語であり、神経の疾患または全身性疾患の副作用のいずれかによって引き起こされ得る。末梢神経障害の主な原因には、発作、栄養不足およびＨＩＶが含まれるが、糖尿病が最も考えられ得る原因である。
【０１９３】
代表的な態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、再発性ＭＳおよび単一症候性ＭＳを含む多発性硬化症（ＭＳ）ならびに他の脱髄状態、例えば、慢性炎症性脱髄性多発神経障害（ＣＩＤＰ）、またはそれに関連する症状を治療または予防することができる。
【０１９４】
さらに別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、疾患、傷害（外科的介入を含む）または環境的外傷（例えば、神経毒、アルコール中毒等）による外傷を含む神経に対する外傷を治療することができる。
【０１９５】
サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物はまた、種々のＰＮＳ障害の症状を予防、治療および緩和するために有用であり得る。「末梢神経障害」という用語は、脳および脊髄の外側の神経－末梢神経－が損傷している広範な障害を含む。末梢神経障害は、末梢神経炎とも呼ばれることがある、または多くの神経が関与する場合、多発神経障害または多発神経炎という用語が使用され得る。
【０１９６】
サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物で治療可能なＰＮＳ疾患には、糖尿病、ハンセン病、シャルコー・マリー・ツース病、ギラン・バレー症候群および腕神経叢神経障害（頚部および第１胸部の根、腕神経叢の神経幹、索、および末梢神経成分の疾患）が含まれる。
【０１９７】
別の態様では、サーチュイン調節化合物を使用して、ポリグルタミン病を治療または予防することができる。代表的なポリグルタミン病には、球脊髄性筋萎縮症（ケネディ病）、ハンチントン病（ＨＤ）、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（Ｈａｗ　Ｒｉｖｅｒ症候群）、脊髄小脳失調症１型、脊髄小脳失調症２型、脊髄小脳失調症３型（Ｍａｃｈａｄｏ－Ｊｏｓｅｐｈ病）、脊髄小脳失調症６型、脊髄小脳失調症７型および脊髄小脳失調症１７型が含まれる。
【０１９８】
一定の態様では、本発明は、細胞への血流の減少に応答した損傷を予防するために、中枢神経系細胞を治療する方法を提供する。典型的には、予防され得る損傷の重症度は、大部分が細胞への血流の減少の程度および減少の持続期間に依存する。一定の態様では、アポトーシスまたは壊死細胞死が防止され得る。なおさらなる態様では、細胞傷害性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症などの虚血媒介性損傷を予防することができる。各態様では、中枢神経系細胞が、脊髄細胞または脳細胞であり得る。
【０１９９】
別の側面は、中枢神経系の虚血状態を治療するためにサーチュイン調節化合物を対象に投与することを含む。いくつかの中枢神経系の虚血状態が、本明細書に記載されるサーチュイン調節化合物によって治療され得る。一定の態様では、虚血状態が、アポトーシスまたは壊死細胞死、細胞傷害性浮腫または中枢神経系組織無酸素血症などの任意のタイプの虚血性中枢神経系損傷をもたらす脳卒中である。脳卒中は、脳の任意の領域に影響を与え得る、または脳卒中の発生をもたらすことが一般的に知られている任意の病因によって引き起こされ得る。この態様の１つの代替では、脳卒中が脳幹脳卒中である。この態様の別の代替では、脳卒中が小脳脳卒中である。さらに別の態様では、脳卒中が塞栓性脳卒中である。さらに別の代替では、脳卒中が出血性脳卒中であり得る。さらなる態様では、脳卒

中が血栓性脳卒中である。

【０２００】

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

【０２０１】

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

【０２０２】

血液凝固障害

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

【０２０３】

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

【０２０４】

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

【０２０５】

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

【０２０６】

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

【０２０７】

体重管理

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

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

【０２０８】

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

【０２０９】

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

【０２１０】

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

【０２１１】

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

【０２１２】

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

【０２１３】

代謝障害／糖尿病

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

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

【０２１４】

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

【０２１５】

炎症性疾患

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

【０２１６】

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

【０２１７】

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

【０２１８】

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

【０２１９】

潮紅

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

【０２２０】

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

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

【０２２１】

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

【０２２２】

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

【０２２３】

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

【０２２４】

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

【０２２５】

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

【０２２６】

眼疾患

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

に投与することによって、視力障害を阻害、軽減または治療する方法である。

【０２２７】

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

【０２２８】

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

【０２２９】

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

【０２３０】

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

【０２３１】

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

【０２３２】

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

【０２３３】

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

【０２３４】

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

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

【０２３５】

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

【０２３６】

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

【０２３７】

ミトコンドリア関連疾患および障害

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

【０２３８】

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

【０２３９】

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

【０２４０】

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

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

【０２４１】

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

【０２４２】

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

【０２４３】

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

【０２４４】

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

【０２４５】

筋肉性能

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

【０２４６】

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

【０２４７】

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

【０２４８】
本発明の方法または使用はまた、急性筋肉減少症、例えば、筋萎縮症ならびに／あるいは火傷、寝たきり、四肢の固定または大きな胸部、腹部および／もしくは整形外科手術に関連する悪液質を含む筋肉関連の病理学的状態の治療に有効であることが熟慮される。
【０２４９】
一定の態様では、本発明は、サーチュイン調節因子を含んでなる新規な食事性組成物、それらの調製方法、およびスポーツパフォーマンスを改善するために組成物を使用する方法を提供する。したがって、持久力を必要とするスポーツおよび反復的な筋肉鍛錬を必要とする労働を含む広く定義された運動に関与する人々の身体的持久力を改善するおよび／または身体的疲労を阻害する作用を有する治療用組成物、食品および飲料が提供される。このような食事性組成物は、電解質、カフェイン、ビタミン、炭水化物等をさらに含んでなることができる。
【０２５０】
その他の使用
サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物は、ウイルス感染症（インフルエンザ、ヘルペスもしくはパピローマウイルスによる感染症など）を治療もしくは予防するため、または抗真菌剤として使用することができる。一定の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、ウイルス疾患を治療するための別の治療剤との組合せ薬物療法の一部として投与され得る。別の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、別の抗真菌剤との組合せ薬物療法の一部として投与され得る。
【０２５１】
本明細書中に記載されるように治療することができる対象には、哺乳動物、例えば、ヒト、ヒツジ、ウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ヒト以外の霊長類、マウスおよびラットなどの真核生物が含まれる。治療することができる細胞には、例えば、上記の対象由来の真核細胞、または植物細胞、酵母細胞、および原核細胞、例えば、細菌細胞が含まれる。例えば、調節化合物を家畜に投与して、より長く飼養条件に耐える能力を改善することができる。
【０２５２】
サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、植物において寿命、ストレス耐性およびアポトーシス耐性を増加させることもできる。一定の態様では、化合物を、例えば、周期的に植物に、または真菌に施用する。別の態様では、植物を遺伝子改変して化合物を産生する。別の態様では、植物および果実をピッキングおよび輸送前に化合物で処理して、輸送中の損傷に対する耐性を高める。植物種子を、本明細書に記載される化合物と接触させて、例えば、これらを保護することもできる。
【０２５３】
他の態様では、サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物が、酵母細胞の寿命を調節するために使用され得る。酵母細胞の寿命を延ばすことが望ましい状況には、酵母を使用する任意のプロセス、例えば、ビール、ヨーグルトおよびベーカリー品、例えば、パンの製造が含まれる。長寿命の酵母の使用は、より少ない酵母の使用または酵母を長期間活性化にすることをもたらすことができる。タンパク質を組換え生産するために使用される酵母または他の哺乳動物細胞を、本明細書に記載されるように処理することもできる。
【０２５４】
サーチュインタンパク質のレベルおよび／または活性を増加させるサーチュイン調節化合物を使用して、昆虫において寿命、ストレス耐性およびアポトーシス耐性を増加させることもできる。この態様では、化合物が、有用な昆虫、例えば、植物の受粉に関与するハチおよび他の昆虫に適用されるだろう。特定の態様では、化合物が、蜂蜜の生産に関与す

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

【０２５５】

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

【０２５６】

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

【０２５７】

追加の態様

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

【０２５８】

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

【０２５９】

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

【０２６０】

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

【０２６１】

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

【０２６２】

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

【０２６３】

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

【０２６４】

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

【０２６５】

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

【０２６６】

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

【０２６７】

アッセイ

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

【０２６８】

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

【０２６９】

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

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

【０２７０】

インビボでサーチューインを調節、例えば、刺激する薬剤を同定するための方法は、（ｉ）試験薬剤の非存在下でサーチュインが基質を脱アセチル化するのに適した条件下、クラスＩおよびクラスＩＩ　ＨＤＡＣの阻害剤の存在下で、細胞を、細胞に進入することができる試験薬剤および基質と接触させる工程と；（ｉｉ）基質のアセチル化のレベルを測定する工程とを含んでなり、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のレベルが低いことは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を刺激することを示す一方で、試験薬剤の非存在に対する試験薬剤の存在下での基質のアセチル化のレベルが高いことは、試験薬剤がサーチュインによる脱アセチル化を阻害することを示す。好ましい基質はアセチル化ペプチドであり、これは本明細書にさらに記載されるように好ましくは蛍光発生性でもある。方法は、細胞を溶解して基質のアセチル化のレベルを測定する工程をさらに含んでなることができる。基質を、約１μＭ～約１０ｍＭ、好ましくは約１０μＭ～１ｍＭ、さらにより好ましくは約１００μＭ～１ｍＭ、例えば約２００μＭに及ぶ濃度で細胞に添加することができる。好ましい基質はアセチル化リジン、例えばε－アセチルリジン（Ｆｌｕｏｒ　ｄｅ　Ｌｙｓ、ＦｄＬ）またはＦｌｕｏｒ　ｄｅ　Ｌｙｓ－ＳＩＲＴ１である。クラスＩおよびクラスＩＩ　ＨＤＡＣの好ましい阻害剤は、トリコスタチンＡ（ＴＳＡ）であり、これは約０．０１～１００μＭ、好ましくは約０．１～１０μＭ、例えば１μＭに及ぶ濃度で使用され得る。細胞の試験化合物および基質とのインキュベーションは、約１０分～５時間、好ましくは約１～３時間行うことができる。ＴＳＡは全てのクラスＩおよびクラスＩＩ　ＨＤＡＣを阻害し、ある種の基質、例えばＦｌｕｏｒ　ｄｅ　ＬｙｓはＳＩＲＴ２にとっての不十分な基質、ましてＳＩＲＴ３～７にとっての不十分な基質であるので、このようなアッセイを使用してインビボでＳＩＲＴ１の調節因子を同定することができる。

【０２７１】

治療における方法または使用

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

【０２７２】

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

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

【０２７３】

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

【０２７４】

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

【０２７５】

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

【０２７６】

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

【０２７７】

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

【０２７８】

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

【０２７９】

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

【０２８０】

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

【０２８１】

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

【０２８２】

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

を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。
【０２８３】
別の側面では、本発明は、ＳＩＲＴ１発現または活性の低下に起因する疾患または障害を治療する方法であって、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。
【０２８４】
別の側面では、本発明は、ＳＩＲＴ１発現または活性の低下に起因する疾患または障害が、それだけに限らないが、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患から選択される方法に関する。
【０２８５】
別の側面では、本発明は、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患に関連する疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、ＣＯＰＤ、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択される方法に関する。
【０２８６】
別の側面では、本発明は、乾癬を治療する方法であって、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、その対応する類似体またはその誘導体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。
【０２８７】
別の側面では、本発明は、乾癬を治療する方法であって、本発明の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法に関する。
【０２８８】
医薬組成物および製剤
概して、本発明は、式（Ｉ）～（Ｖ）の置換架橋尿素類似体化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩、対応する医薬組成物、調製方法、ならびに単独でまたは他の治療剤と組み合わせた、細胞の寿命を増加させるのに有用なサーチュイン調節因子としてのならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおける前記化合物の使用に関する。
【０２８９】
特に、本発明は、式（Ｉ）～（Ｖ）の新規な化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）またはその薬学的に許容可能な塩およびそれぞれ式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物を含んでなる対応する医薬組成物に関する。
【０２９０】
別の側面では、本発明は、薬学的に許容可能な担体または希釈剤と、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる医薬組成物に関する。
【０２９１】
別の側面では、本発明は、追加の活性剤をさらに含んでなる、本発明の医薬組成物に関する。
【０２９２】
別の側面では、本発明は、式（Ｉ）～（Ｖ）の化合物、その対応する類似体もしくは誘導体（すなわち、R^2位での水素置換を有する）、またはその薬学的に許容可能な塩と、少なくとも１種の薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物に関する。
【０２９３】
本明細書に記載される化合物は、１種以上の生理学的にまたは薬学的に許容可能な担体

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

【０２９４】

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

【０２９５】

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

【０２９６】

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

【０２９７】

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

【０２９８】

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

する坐剤または停留浣腸などの直腸組成物に製剤化され得る。

【０２９９】

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

【０３００】

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

【０３０１】

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

【０３０２】

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

【０３０３】

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

【０３０４】

医薬組成物（化粧用調製物を含む）は、約０．００００１～１００重量％、例えば０．００１～１０重量％または０．１重量％～５重量％の本明細書に記載される１種以上の化合物を含んでなることができる。他の態様では、医薬組成物が、（ｉ）０．０５～１０００ｍｇの本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、（ｉｉ）０．１～２ｇの１種以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる。

【０３０５】

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

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

【０３０６】

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

【０３０７】

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

【０３０８】

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

【０３０９】

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

【０３１０】

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

【０３１１】

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

【０３１２】

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

【０３１３】

一定の局所製剤においては、活性剤が、製剤の約０．２５重量％～７５重量％の範囲、

好ましくは製剤の約０．２５重量％～３０重量％の範囲、より好ましくは製剤の約０．５重量％～１５重量％の範囲、最も好ましくは製剤の約１．０重量％～１０重量％の範囲の量で存在する。

【０３１４】

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

【０３１５】

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

【０３１６】

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

【０３１７】

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

【０３１８】

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

【０３１９】

キット

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

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

【０３２０】

さらに別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、別の治療剤（併用療法および組合せ組成物で使用されるのと同じもの）を別々の剤形であるが、互いに関連して含んでなる物質の組成物を提供する。本明細書で使用される「互いに関連する」という用語は、別々の剤形が一緒に包装される、または別々の剤形を同じ計画の一部として販売および投与することを意図していることが容易に明らかであるように互いに結合されることを意味する。化合物および他の薬剤は、好ましくは、ブリスターパックもしくは他のマルチチャンバーパッケージに一緒に、または（例えば、２つの容器の間のスコアラインを裂くことによって）使用者によって分離され得る、接続され、別個に密閉された容器（箔パウチなど）として包装される。

【０３２１】

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

【０３２２】

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

【０３２３】

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

【実施例】

【０３２４】

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

【０３２５】

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

【０３２６】

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

【０３２７】

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

【０３２８】

使用機器

ＰＤＡ付きＬＣＭＳ：

Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌａｉｎｃｅ ２６９５－２９９６／Ｑｕａｔｔｒｏｍｉｃｒｏ

Ａｇｉｌｅｎｔ－１２００／ＳＱＤ

ＵＶ検出器を備えた分取ＬＣ（分取ＨＰＬＣ）：

Ｗａｔｅｒｓ－２５４５／２９９８ＰＤＡおよび２４８７ＵＶ

Ｓｈｉｍａｄｚｕ－ＬＣ－２０ＡＰ／２０ＡＶ－ＵＶ

Ｇｉｌｓｏｎ－３３３、３３４／１１５－ＵＶ

キラルＨＰＬＣ：

Ｗａｔｅｒｓ Ａｌｌｉａｎｃｅ－２６９５／２９９８＆２９９６

ＳＦＣ精製システム：

Ｔｈａｒ－ＳＦＣ－８０

Ｗａｔｅｒｓ ＳＦＣ－２００

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）：

Ｖａｒｉａｎ－４００ＭＨｚ

２０１４ ＡＣＤラボソフトウェアを用いて^{1}Ｈ－ＮＭＲ表を作成した。

【０３２９】

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

【０３３０】

使用したＬＣＭＳ法

取得方法条件：ＲＮＤ－ＡＢＣ－６－ＭＩＮ

カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８（５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、２．５μｍ）

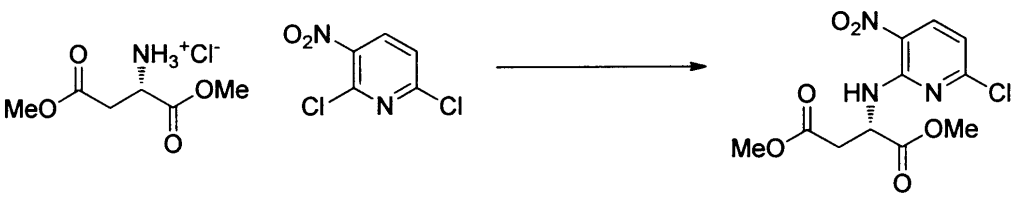
移動相：Ａ：水中５ｍＭ重炭酸アンモニウム（アンモニアを含むｐＨ－１０）：ＡＣＮ

時間（分）／％ＡＣＮ：０／５、０．５／５、１／１５、３．３／９８、５．２／９８、５．５／５、６．０／５

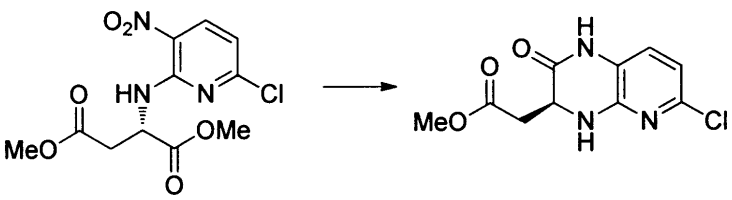
カラム温度：３５℃、流量１．３ｍｌ／分

ＭＳパラメータ：
質量範囲：１００～１０００
スキャン時間：０．５秒
スキャン間遅延：０．１秒
実行時間：６．０分
【０３３１】
取得方法条件：ＲＮＤ－ＦＡ－４．５－ＭＩＮ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍ×２．１ｍｍ、１．７μｍ）
移動相：Ａ：水中０．１％のＦＡ；Ｂ：ＡＣＮ中０．１％ＦＡ
時間（分）／％Ｂ：０／３、０．４／３、３．２／９８、３．８／９８、４．２／３、４．５／３
カラム温度：３５℃、流量：０．６ｍＬ／分
ＭＳパラメータ：
質量範囲：１００～１０００
スキャン時間：０．５秒
スキャン間遅延：０．１秒
実行時間：４．５分
【０３３２】
取得方法条件：ＲＮＤ－ＦＡ－４．５－ＭＩＮ
カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍ×２．１ｍｍ、１．７μｍ）
移動相：Ａ：水中０．１％のＦＡ；Ｂ：ＡＣＮ中０．１％ＦＡ
時間（分）／％Ｂ：０／３、０．４／３、３．２／９８、３．８／９８、４．２／３、４．５／３
カラム温度：３５℃、流量：０．６ｍＬ／分
ＭＳパラメータ：
質量範囲：１００～１０００
フラグメンター：１００
ステップサイズ：０．１
実行時間：４．５分
【０３３３】
取得方法条件：ＲＮＤ－ＡＢＣ－６．５－ＭＩＮ
カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、２．５μｍ）
移動相：Ａ：水中５ｍＭ重炭酸アンモニウム（アンモニアを含むｐＨ－１０）：ＡＣＮ
時間（分）／％ＡＣＮ：０／５、０．５／５、１／１５、３．３／９８、６．０／９８、６．１／５、６．５／５
カラム温度：３５℃、流量１．３ｍｌ／分
ＭＳパラメータ：
質量範囲：１００～１０００
フラグメンター：１００
ステップサイズ：０．１
実行時間：６．５分
【０３３４】
取得方法条件：ＲＮＤ－ＡＢＣ－１０－ＭＩＮ
カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８（５０ｍｍｘ４．６ｍｍ、２．５μｍ）
移動相：Ａ：水中５ｍＭ重炭酸アンモニウム（アンモニアを含むｐＨ－１０）：ＡＣＮ
時間（分）／％ＡＣＮ：０／５、０．５／５、１．５／１５、７／９８、９．０／９８、９．５／５、１０／５
カラム温度：３５℃、流量１．３ｍｌ／分
ＭＳパラメータ：
質量範囲：１００～１０００

フラグメンター：１００
ステップサイズ：０．１
実行時間：１０．０分
【０３３５】
中間体
（Ｓ）－ジメチル２－（（６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）スクシネートの合成
【化１８】



温度計、還流冷却器および機械攪拌機を備えた２Ｌフラスコに、２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（１００ｇ、０．５２ｍｏｌ）、（Ｓ）－アスパラギン酸ジメチルエステル塩酸塩（２０５ｇ、１．０４ｍｏｌ）、$NaHCO_3$（１７４ｇ、２．０７ｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（１Ｌ）を添加した。反応物を４０℃で１６時間攪拌し、ＨＰＬＣによって２，６－ジクロロピリジンの消失を監視した。反応が完了した後、固体を濾過して取り除き、酢酸エチル（３×３００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮乾固し、残渣を酢酸エチル１Ｌに溶解した。この溶液を木炭（２００ｇ）と共に周囲温度で２時間攪拌し、木炭を濾過して取り除き、追加の酢酸エチル（３×２００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を真空中で濃縮すると、粗（Ｓ）－ジメチル２－（（６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）スクシネート（１８０ｇ、＞１００％）が黄色油として得られた。これをさらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＲＭＳ（ｍ／ｚ）：３１８．０［Ｍ＋Ｈ］＋；ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋$C_{11}H_{13}N_3O_6Cl$の計算値、３１８．０４９３；実測値３１８．０４９２；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．００（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨ），８．５０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２３（ｍ，Ｊ＝５．７，７．９Ｈｚ，１Ｈ，－ＣＨＮＨ），３．６７（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｍ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ，$-CHCH_2$）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＡＰＴ）（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１７０．９３（Ｃ），１７０．６５（Ｃ），１５４．６５（Ｃ），１５０．５９（Ｃ），１３８．８２（ＣＨ），１２７．２８（Ｃ），１１２．８１（ＣＨ），５２．２３（CH_3），５１．７４（CH_3），５０．２０（ＣＨ），３５．３１（CH_2）．
【０３３６】
（Ｓ）－メチル２－（６－クロロ－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）アセテートの合成
【化１９】



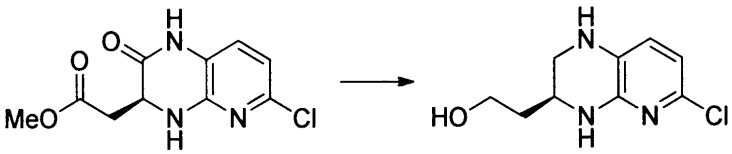
温度計、還流冷却器および機械攪拌機を備えた５Ｌ三つ口フラスコに、粗（Ｓ）－ジメチル２－（（６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）スクシネート（１８

０ｇ、０．５２ｍｏｌ）、鉄粉末（１４６ｇ、２．５９ｍｏｌ）、２－プロパノール（２Ｌ）および水（７００ｍＬ）を装入した。混合物を４０℃で攪拌し、次いで、内部温度を７０℃未満に保つのに十分な速度で酢酸（１５．５ｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を７０℃で３０分間攪拌したところ、ＨＰＬＣは反応が完了したことを示した。混合物を４０℃に冷却し、次いで、Na_2CO_3（１６５ｇ、１．５５ｍｏｌ）を添加し、混合物を１時間攪拌した。固体を濾過し、固体をテトラヒドロフラン（３×５００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を真空中で濃縮し、次いで、残渣をエタノール（１Ｌ）中で１２時間攪拌した。固体を濾過し、冷エタノールで洗浄し、真空中で乾燥させると、（Ｓ）－メチル２－（６－クロロ－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）アセテートが灰白色固体（９１ｇ、６８％）として得られた。ＬＲＭＳ（ｍ／ｚ）：２５６．０［Ｍ＋Ｈ］＋；ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋$C_{10}H_{11}N_3O_3Cl$の計算値２５６．０４８９；実測値、２５６．０４８７；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１０．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ，－ＮＨＣＯ），７．３５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ，－ＮＨＣＨ），６．９２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｍ，Ｊ＝１．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨＣＨ），３．５７（ｓ，３Ｈ，$-CO_2Me$），２．７９（ｍ，Ｊ＝５．１，１６．４Ｈｚ，２Ｈ，$-CHCH_2$）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＡＰＴ）（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１７０．３２（Ｃ），１６４．９６（Ｃ），１４６．１３（Ｃ），１４０．３２（Ｃ），１２２．４１（ＣＨ），１１９．４７（Ｃ），１１１．３１（ＣＨ），５１．８１（ＣＨ），５１．３９（CH_3），３７．０１（CH_2）．

【０３３７】

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

【化２０】



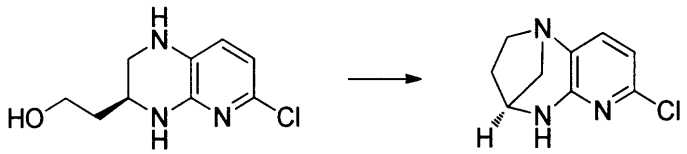
機械攪拌機、還流冷却器および窒素注入口を備えた５Ｌ三つ口フラスコに、$LiAlH_4$（６０ｇ、１．５８ｍｏｌ）を装入した。フラスコを氷浴で冷却し、テトラヒドロフラン（５００ｍＬ）を添加した。攪拌した混合物を０℃に冷却し、次いで、内部温度を５℃未満に保ちながら、（Ｓ）－メチル２－（６－クロロ－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）アセテート（８１ｇ、０．３２ｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２Ｌ）中溶液を添加した。添加が完了した後、ＨＰＬＣにより生成物の出現を監視しながら、反応物を還流で１６時間加熱した。エステル還元が急速に起こったが、ラクタム還元は完全な還元のためにより長い時間を要した。反応物を５℃に冷却し、次いで、内部温度を１０℃未満に保ちながら水（６０ｍＬ）を添加した。添加が完了した後、反応物を１５分間攪拌し、次いで、内部温度を５℃未満に保ちながら、１５％（ｗ／ｗ）ＮａＯＨ（水溶液）（６０ｍＬ）を添加した。添加が完了した後、反応物を１５分間攪拌し、次いで、水（１８０ｍＬ）を添加し、混合物を周囲温度で１時間攪拌した。固体を濾別し、テトラヒドロフラン（３×１５０ｍＬ）で洗浄した。濾液および洗浄液を減圧下で濃縮し、次いで、固体残渣を真空中で乾燥させると、（Ｓ）－２－（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）エタノールが褐色固体（５５ｇ、８１％）として得られた。ＬＲＭＳ（ｍ／ｚ）：２１４．１［Ｍ＋Ｈ］＋；ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋$C_9H_{13}N_3OCl$の計算値、２１４．０７４７；実測値、２１４．０７４３；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ６．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ，－ＮＨＣＨ（CH_2）$_2$ＯＨ），６．５８（ｄ，

Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｍ，１Ｈ，－ＮＨＣＨ$_2$），４．５７（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ，－ＯＨ），３．５６（ｍ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ，－ＣＨ$_2$ＯＨ），３．４７（ｍ，１Ｈ，－ＮＨＣＨ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ），３．２２（ｍ，Ｊ＝２．７，１１．１Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨＣＨＨ’），２．８４（ｍ，Ｊ＝１．６，６．７，１１．１Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨＣＨＨ’），１．６５（ｍ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ，－ＣＨＨ’ＣＨ$_2$ＯＨ），１．５４（ｍ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ，－ＣＨＨ’ＣＨ$_2$ＯＨ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＡＰＴ）（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１４６．７５（Ｃ），１３４．４４（Ｃ），１２８．２０（Ｃ），１１８．９７（ＣＨ），１１０．５９（ＣＨ），５７．９７（ＣＨ$_2$），４７．４７（ＣＨ），４３．９９（ＣＨ$_2$），３６．６０（ＣＨ$_2$）．

【０３３８】

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

【化２１】



（Ｓ）－２－（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）エタノール（５；５０ｇ、０．２３４ｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５００ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン（９５ｇ、０．９３６ｍｏｌ）を添加した。混合物を周囲温度で均質になるまで攪拌し、次いで、０℃に冷却した。温度を０～５℃の間に維持しながら、反応混合物にＰＯＣｌ$_3$（５４ｇ、０．３５１ｍｏｌ）を滴下した。冷却を取り除き、ＨＰＬＣにより出発アルコールの消失を監視しながら、反応物を周囲温度で２時間攪拌した。反応が完了した後、１．２Ｍ　ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）（２００ｍＬ）を添加した。層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。合わせたＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$層を１ＭＨＣｌ（水溶液）（４×３００ｍＬ）で抽出し、合わせたＨＣｌ層を固体ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ８に調整した。得られた混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４×３００ｍＬ）で抽出し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$層のこのセットを乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、木炭（５０ｇ）で処理した。混合物を周囲温度で３時間攪拌し、濾過し、木炭をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液および洗浄液を濃縮乾固し、固体残渣を真空中で乾燥させると、（４Ｓ）－７－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピンが灰白色結晶性固体として得られた（３０ｇ、６６％）。ＬＲＭＳ（ｍ／ｚ）：１９６．１［Ｍ＋Ｈ］＋；ＨＲＭＳ（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］＋Ｃ$_9$Ｈ$_{11}$Ｎ$_3$Ｃｌの計算値、１９６．０６４２；実測値、１９６．０６３７；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ７．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨ），７．０９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｍ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ，ＣＨＮＨ），２．９５－３．１３（ｍ，２Ｈ，－ＮＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨＮＨ），２．７７（ｍ，２Ｈ，－ＮＣＨＨ’ＣＨＮＨ），１．９８（ｍ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨＣＨＣＨＨ’ＣＨ$_2$Ｎ），１．８６（ｍ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ，－ＮＨＣＨＣＨＨ’ＣＨ$_2$Ｎ）；^{13}Ｃ－ＮＭＲ（ＡＰＴ）（７５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ１５３．４５（Ｃ），１４４．５０（Ｃ），１３４．３２（ＣＨ），１３３．１９（Ｃ），１０９．７３（ＣＨ），５９．８８（ＣＨ$_2$），５３．０７（ＣＨ$_2$），５０．０８（ＣＨ），３８．３８（ＣＨ$_2$）．

【０３３９】

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

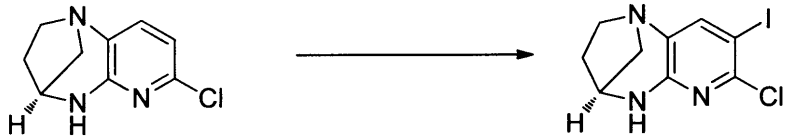
【化２２】

Ｎ－フルオロ－Ｎ’－クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）（１５．２０ｇ、４２．９ｍｍｏｌ）を、室温で（４Ｓ）－７－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（７ｇ、３５．８ｍｍｏｌ）のトリフリン酸（７０ｍＬ）中溶液に添加し、３６時間７０℃に加熱した。次いで、反応混合物を$NaHCO_3$水溶液で中和し、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５００ｍＬ）および食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して粗残渣を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－７－クロロ－８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（２００ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ、収率：２．２５％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ：溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール、R_f：０．４）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４０】

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

【化２３】

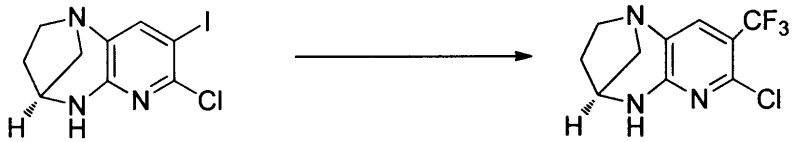


（４Ｓ）－７－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（１０ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１７０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＮＩＳ（１４．９５ｇ、６６．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温にし、水（５０ｍｌ）で希釈し、$CHCl_3$（２×１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（４Ｓ）－７－クロロ－８－ヨード－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（７．４ｇ、２０．５３ｍｍｏｌ、収率４０．２％）が黄色固体として得られた（ＴＬＣ系：ニートＥｔＯＡｃ、（R_f：０．４）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３２１．９６、［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４１】

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

【化２４】

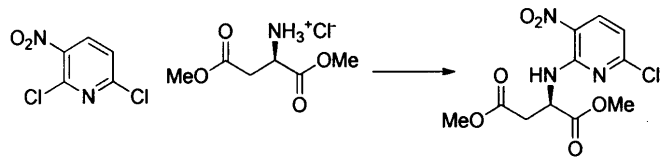


塩化銅（Ｉ）（１．３５５ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．５３５ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＰＵ（３４ｍＬ）中攪拌溶液に、トリフルオロメチルトリメチルシラン（１．９８３ｍＬ、１３．６８ｍｍｏｌ）、１，１０－フェナントロリン（２．４６６ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）および（４Ｓ）－７－クロロ－８－ヨード－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（２．２ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で２４時間攪拌し、反応混合物を冷水（２１０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＥｔＯＡｃ中３％CH_2Cl_2）によって精製すると、（４Ｓ）－７－クロロ－８－（トリフルオロメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（６５０ｍｇ、２．４６５ｍｍｏｌ、収率：３６．０％）が灰白色固体として得られた（ＴＬＣ系：ニートＥｔＯＡｃ、R_f：０．５）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２６４．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７８分。

【０３４２】

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

【化２５】

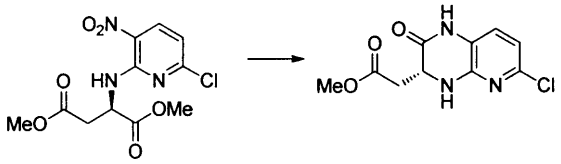


（Ｒ）－ジメチル２－アミノコハク酸塩酸塩（２５ｇ、１２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１３０ｍＬ）中懸濁液に、重炭酸ナトリウム（２１．２５ｇ、２５３ｍｍｏｌ）および２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（１２．２１ｇ、６３．３ｍｍｏｌ）を窒素下で添加した。反応混合物を４０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮して粗生成物を得、次いで、これをシリカゲルカラムに添加し、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（９：１）で溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（１６ｇ、４９．４ｍｍｏｌ、３９．０％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）３１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$が得られた。

【０３４３】

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

【化２６】

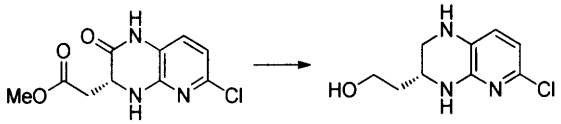


（Ｒ）－ジメチル２－（（６－クロロ－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）スクシネート（１６ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（２００ｍＬ）および水（６０ｍＬ）中溶液に、４０℃に加熱した鉄（１４．０６ｇ、２５２ｍｍｏｌ）を添加した。上記反応混合物に酢酸（１．４４２ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ）を添加し、１時間７０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮し、乾燥させた。反応粗生成物をエタノールから再結晶すると、所望の生成物（１１．５ｇ、４３．４ｍｍｏｌ、８６％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４４】

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

【化２７】

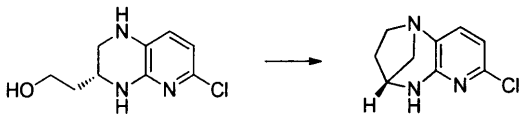


水素化リチウムアルミニウム（８．５４ｇ、２２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１２ｍＬ）中懸濁液に、（Ｒ）－メチル２－（６－クロロ－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）アセテート（１１．５ｇ、４５．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中溶液を窒素雰囲気下０℃で滴加した。反応混合物を１６時間７０℃に加熱した。反応混合物を０℃に冷却し、水（８ｍＬ）でクエンチし、内部温度を５℃未満に保った。添加が完了した後、反応物を１５分間攪拌した。次に、１５％（Ｗ／Ｗ）ＮａＯＨ（水溶液）１０ｍＬを添加し、内部温度を５℃未満に保ち、添加が完了した後、反応物を１５分間攪拌した。次いで、後処理を完了するために、水１２ｍＬを添加し、混合物を室温で１時間攪拌した。固体を濾過し、ＴＨＦ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液および洗浄液を真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、（３：７）Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（６ｇ、２７．０ｍｍｏｌ、６０．１％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$が得られた。

【０３４５】

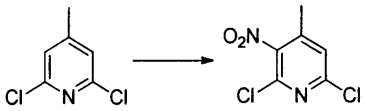
（４Ｒ）－７－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピンの合成

【化２８】

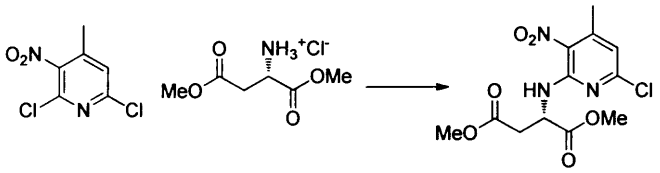


（Ｒ）－２－（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）エタノール（７ｇ、３２．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（７０ｍＬ）中溶液に、窒素下、トリエチルアミン（１８．２７ｍＬ、１３１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で均質になるまで攪拌した。次いで、これを０℃に冷却した。次に、$POCl_3$（４．５８ｍＬ、４９．１ｍｍｏｌ）を、温度を０℃～５℃に維持しながら滴加した。反応混合物を２５℃で２時間攪拌した。反応が完了した後、１．２Ｍ $NaHCO_3$（水溶液）１００ｍＬを添加した。層を分離し、水層をＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮乾固した。固体残渣を真空中で乾燥させた。粗生成物８ｇをシリカゲルカラムに添加し、７０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（５．２ｇ、２６．５ｍｍｏｌ、収率８１％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）１９５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$が得られた。

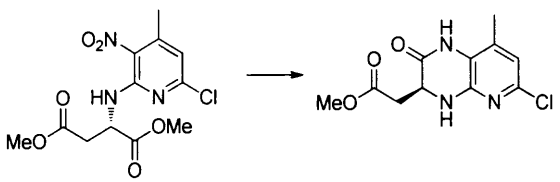
【０３４６】
４置換二環式ピリジンコアの合成
２，６－ジクロロ－４－メチル－３－ニトロピリジンの合成
【化２９】



硝酸（１．５ｍＬ、３３．６ｍｍｏｌ）を、窒素下０℃で撹拌した硫酸溶液（２．５ｍＬ、４６．９ｍｍｏｌ）に添加した。次いで、２，６－ジクロロ－４－メチルピリジン（０．５００ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応をＴＬＣにより監視した。完了後、反応混合物を砕氷でクエンチし、NH_4OH溶液で中和し、固体を濾過し、真空下で乾燥させると、所望の生成物（０．３００ｇ、１．４４３ｍｍｏｌ、収率４６．８％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２０６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０３４７】
（Ｓ）－ジメチル２－（（６－クロロ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）スクシネートの合成
【化３０】



２，６－ジクロロ－４－メチル－３－ニトロピリジン（３００ｍｇ、１．４４９ｍｍｏｌ）および重炭酸ナトリウム（２４３ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中懸濁液に、（Ｓ）－ジメチル２－アミノスクシネート塩酸塩（４３０ｍｇ、２．１７４ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。次いで、反応混合物を６５℃で２４時間撹拌した。反応をＴＬＣにより監視した。反応塊を濾過し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（９：１）で溶出した。回収した分画を減圧下で濃縮すると、所望の生成物（２５０ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ、収率５１．２％）が黄色ゴム状液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）３３９．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０３４８】
（Ｓ）－メチル２－（６－クロロ－８－メチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）アセテートの合成
【化３１】



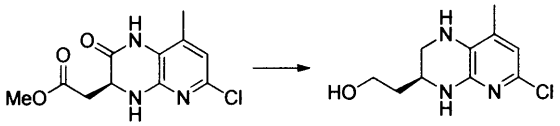
４０℃で撹拌した（Ｓ）－ジメチル２－（（６－クロロ－４－メチル－３－ニトロピリジン－２－イル）アミノ）スクシネート（６．０ｇ、１８．０９ｍｍｏｌ）および鉄（５．０５ｇ、９０ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（８０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）中懸濁液に、酢酸（１．５５３ｍＬ、２７．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応をＴＬＣにより監視した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナ

トリウム溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させると、所望の生成物（４．０ｇ、１４．３２ｍｍｏｌ、収率７９％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２６９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３４９】

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

【化３２】

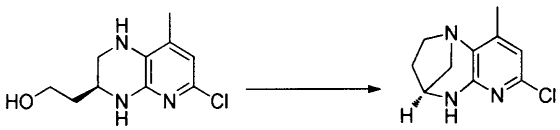


窒素下で攪拌した塩化アルミニウム（０．１７３ｇ、１．２９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２．５ｍＬ）中溶液に、水素化リチウムアルミニウム（２．２２０ｍＬ、４．４４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中２Ｍ溶液を、ガス発生を制御する速度で滴加した。これにより、アラン（ＡｌＨ３）のＴＨＦ中溶液が得られた。別のフラスコ中で、（Ｓ）－メチル２－（６－クロロ－８－メチル－２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）アセテート（０．２５０ｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）中溶液を窒素下で調製し、これにアラン溶液を－７８℃で１５分間にわたって滴加した。添加が完了したら、冷却浴を取り外し、反応物を周囲温度まで加温させた。反応をＴＬＣにより監視した。反応混合物を０℃で１０％ＮａＯＨ溶液でクエンチし、１時間攪拌し、ＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮すると、所望の生成物（１５０ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ、収率４３．９％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５０】

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

【化３３】

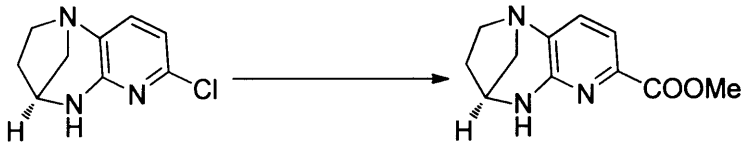


（Ｓ）－２－（６－クロロ－８－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジン－３－イル）エタノール（１．８ｇ、７．９１ｍｍｏｌ）に、ＨＢｒ（４ｍＬ、３５．４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１８時間攪拌した。反応をＴＬＣにより監視した。完了後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。ＥｔＯＡｃ層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナに添加し、２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（０．９００ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、収率５４．０％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３５１】

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

【化３４】

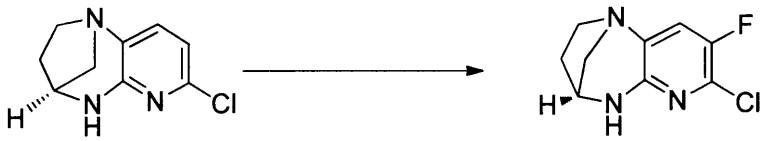


（４Ｓ）－７－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（５ｇ、２５．５５ｍｍｏｌ）の無水ＭｅＯＨ（２５０ｍｌ）中脱気溶液に、ＴＥＡ（１７．７７ｍＬ、１２７．７７ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（９３４ｍｇ、１．２７５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３００ｐｓｉの一酸化炭素雰囲気下１１０℃で２０時間攪拌した。懸濁液を室温に冷却し、混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、ＤＣＭ中２％メタノールで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ、収率５３．５％）が淡褐色固体として得られた（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒ$_f$値：０．２）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５２】

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

【化３５】

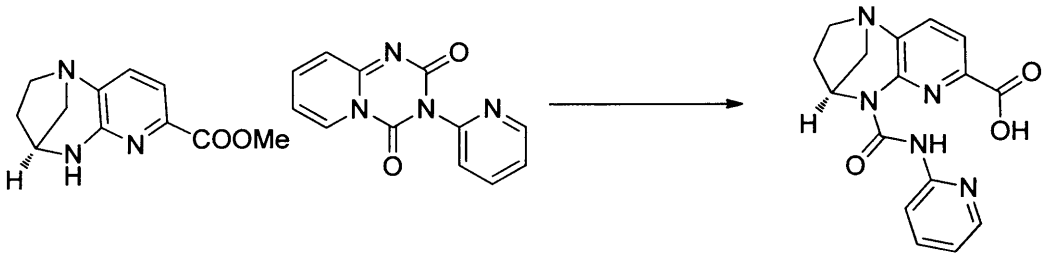


Ｎ－フルオロ－Ｎ’－クロロメチルトリエチレンジアミンビス（テトラフルオロボレート）（１５．２０ｇ、４２．９ｍｍｏｌ）を、室温で（４Ｓ）－７－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（７ｇ、３５．８ｍｍｏｌ）のトリフリン酸（７０ｍＬ）中溶液に添加し、３６時間７０℃に加熱した。次いで、反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$水溶液で中和し、酢酸エチル（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５００ｍＬ）および食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して粗残渣を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－７－クロロ－８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（２００ｍｇ、０．８０５ｍｍｏｌ、収率：２．２５％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ：溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒ$_f$：０．４）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５３】

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

【化３６】

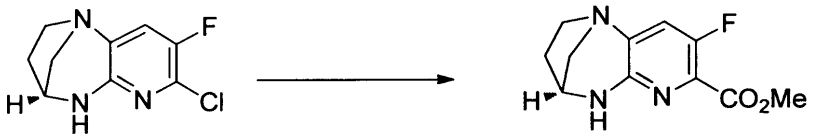


（４Ｓ）－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３ｇ、１３．６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＮａＨ（２．７３ｇ、６８．４１ｍｍｏｌ）を添加し、同温度で３０分間撹拌した。３０分後、３－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］［１，３，５］トリアジン－２，４（３Ｈ）－ジオン（４．９１ｇ、２０．４６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、氷水５０ｍｌでクエンチし、（非極性不純物を除去するため）酢酸エチル２ｘ２５ｍｌで抽出した。水溶液を$NaHCO_3$溶液で中和し、ＤＣＭ中５％メタノール３×５０ｍｌで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．２ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、収率２６％）が淡褐色固体として得られた（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール、R_f値：０．１）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）３２６．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５４】

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

【化３７】

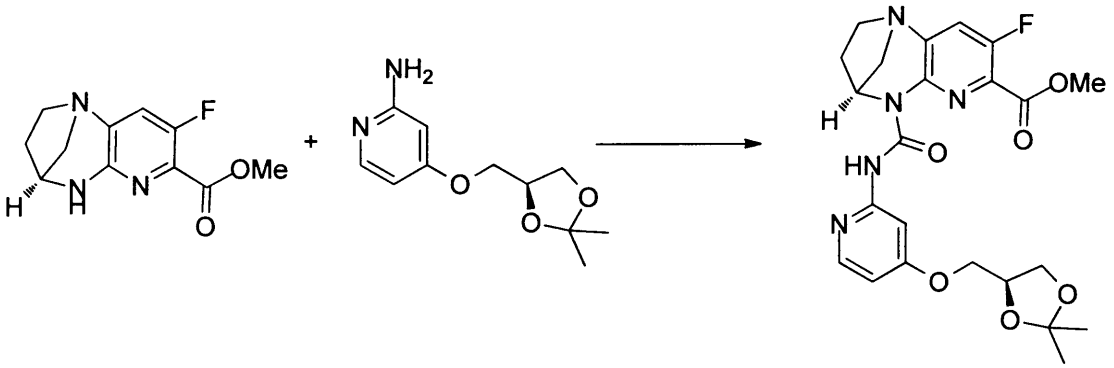


（４Ｓ）－７－クロロ－８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（６５０ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中溶液に、ＣＯガスで１０分間脱気し、次いで、ＴＥＡ（２．１２０ｍＬ、１５．２１ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１１１ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）を添加し、３００ｐｓｉ　ＣＯガスを充填した。反応混合物をスチールボンベ中１４０℃で４８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、複数の極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。反応混合物を濃縮し、水５０ｍｌおよびＤＣＭ８０ｍｌで希釈し、Ｈｉ－ｆｌｏｗ床に通過させ、有機層を分離し、ＤＣＭ（２×５０ｍｌ）で抽出し、有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム（２４ｇ、石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中ＥｔＯＡｃの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－メチル８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．３５８ｍｍｏｌ、収率４４．６％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３８．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５５】

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

【化３８】

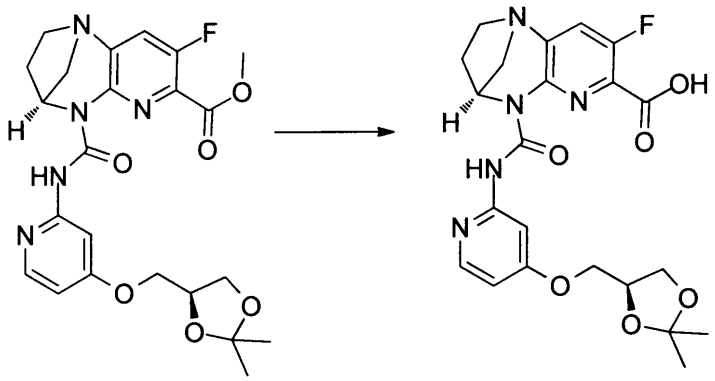


（４Ｓ）－メチル８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３４０ｍｇ、１．４３３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（３４０ｍｇ、１．１４７ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．１９９ｍＬ、８．６０ｍｍｏｌ）を添加し、６０分間撹拌した。６０分後、（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（６４３ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を窒素条件下９０℃で１６時間維持した。反応の進行をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応塊を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で希釈した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム（１２ｇ、石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中ＥｔＯＡｃの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５５０ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ、収率４２．４％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５６】

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

【化３９】

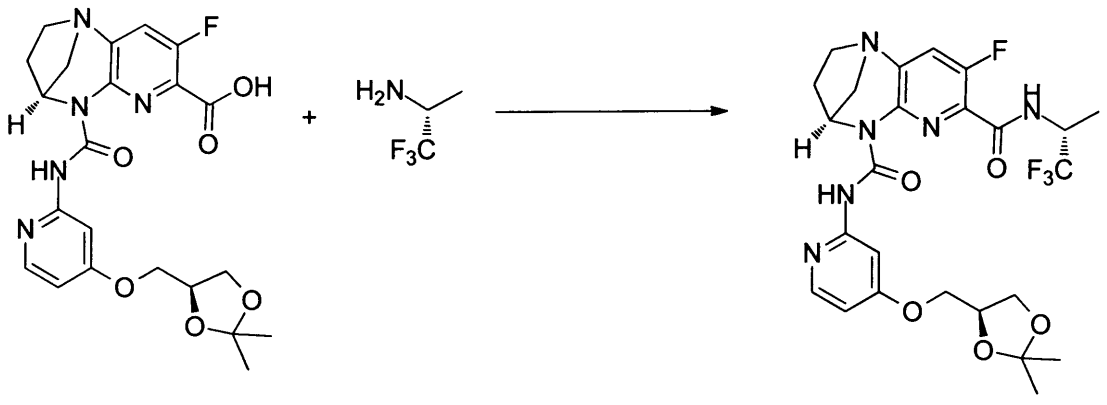


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．０２６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）および水（６ｍＬ）中攪拌溶液に、水酸化リチウム（７３．７ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１２時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した；ＴＬＣは極性スポットの形成および出発材料の完全な消費を示した。ＴＨＦを完全に蒸発させ、反応混合物を水（３０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍｌ×２）で洗浄した。水層ｐＨを、クエン酸を用いて酸性に調整して、固体を沈殿させなかった。水層をＤＣＭ（３×５０ｍｌ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２１０ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ、収率３７．２％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７３．９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５７】

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

【化４０】



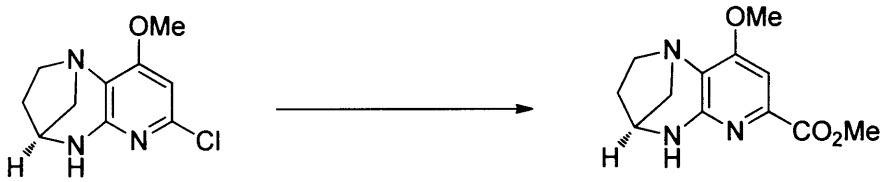
手順：窒素下室温で攪拌した、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－

８－フルオロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１９０ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２１０ｍＬ、１．２０４ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（３０５ｍｇ、０．８０３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した後、窒素下で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（５４．５ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。冷水（３０ｍＬ）を反応混合物に添加した。１０分間撹拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ）、石油エーテル（１０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－８－フルオロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ、収率５５．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６９．２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３５８】

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

【化４１】



（４Ｓ）－７－クロロ－９－メトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（１．８ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）のメタノール（４０ｍＬ）中溶液に、アルゴンガスで３０分間脱気し、次いで、ＤＩＰＥＡ（６．９７ｍＬ、３９．９ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）（０．５８４ｇ、０．７９８ｍｍｏｌ）を添加し、３００ｐｓｉ　ＣＯガスを充填した。反応混合物をスチールボンベ中１１０℃で２４時間撹拌した。

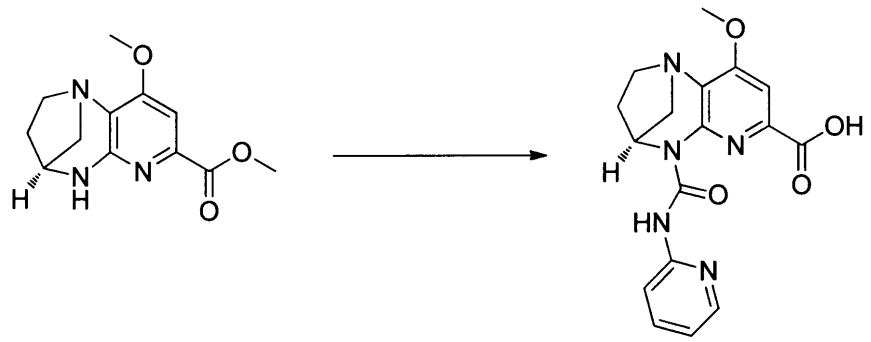
【０３５９】

反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を１００～２００シリカゲルカラムで精製し、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨで溶出すると、純粋な化合物（４Ｓ）－メチル９－メトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．０ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、収率３９．０％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５０．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６０】

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

【化４２】

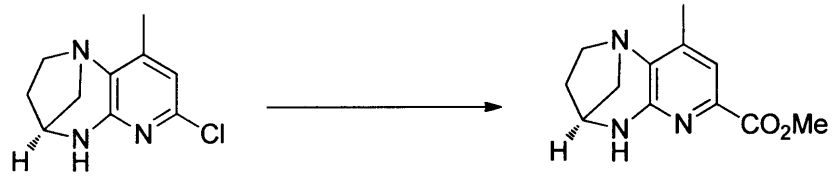


窒素下０℃で撹拌したＮａＨ（０．４８１ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中懸濁液に、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中（４Ｓ）－メチル９－メトキシ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、４．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で３０分間撹拌した。次いで、３－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］［１，３，５］トリアジン－２，４（３Ｈ）－ジオン（１．４４６ｇ、６．０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で５時間撹拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物を２８℃に冷却し、氷冷H_2O（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、減圧下で濃縮し、高真空下で乾燥させた。粗塊をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－９－メトキシ－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．０ｇ、２．３６３ｍｍｏｌ、収率５８．９％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５６．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６１】

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

【化４３】



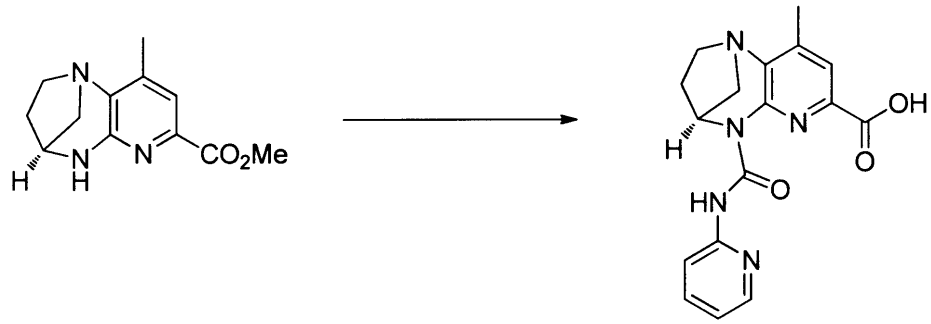
（４Ｓ）－７－クロロ－９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（４ｇ、１９．０８ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中溶液に、アルゴンガスで３０分間脱気し、次いで、ＴＥＡ（１３．２９ｍＬ、９５ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．６９８ｇ、０．９５４ｍｍｏｌ）を添加し、３００ｐｓｉ　ＣＯガスを充填した。反応混合物をスチールボンベ中１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、（４Ｓ）－メチル９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、９．７８ｍｍｏｌ、収率５１．３％）が淡黄色油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３４．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６２】

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

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

【化４４】

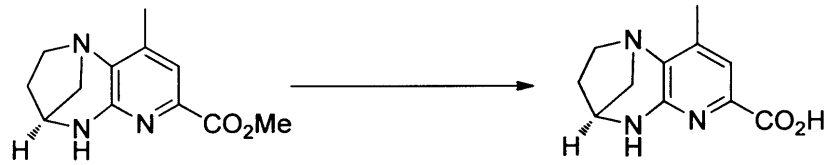


窒素下０℃で撹拌した、（４Ｓ）－メチル９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、１０．７２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍｌ）中溶液に、ＮａＨ（２．１４３ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌し、次いで、３－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］［１，３，５］トリアジン－２，４（３Ｈ）－ジオン（３．８６ｇ、１６．０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、１時間撹拌し、次いで、酢酸エチル２×１００ｍｌで洗浄した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ溶液で中和し、ＤＣＭ中１０％メタノール２×１５０ｍｌで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して化合物を得て、残っている水層を濃縮し残渣を得て、１０％メタノールおよびＤＣＭ２×１００ｍｌを用いて研和し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して混合物を得て、上記抽出した化合物と混合し、ジエチルエーテルで洗浄すると、純粋な化合物（４Ｓ）－９－メチル－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．４ｇ、３．５４ｍｍｏｌ、収率３３．１％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４０．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$が得られた。

【０３６３】

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

【化４５】



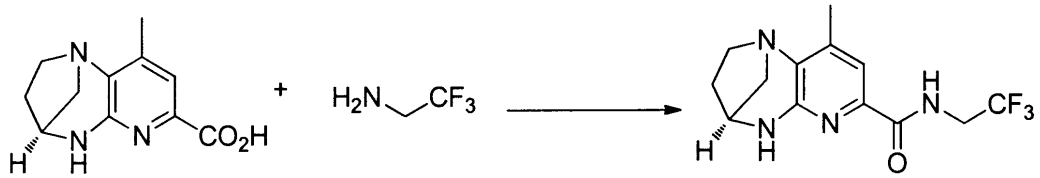
ＬｉＯＨ（１．２３２ｇ、５１．４ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（８ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）中溶液に２５℃で添加し、同じ温度で４時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて粗生成物を得て、ペンタンで洗浄し、次いで、乾燥させると、（４Ｓ）－９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６．８ｇ、３０．８ｍｍｏｌ、収率９０％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２０．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６４】

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

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

【化４６】

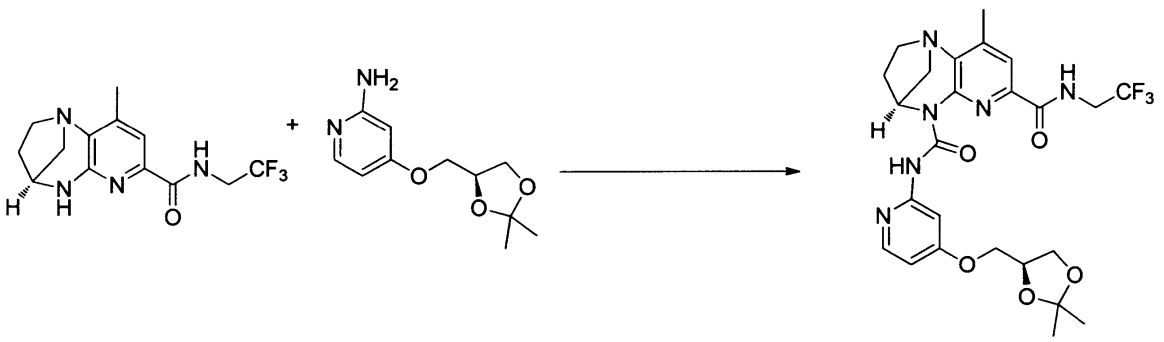


窒素下室温で撹拌した、（４Ｓ）－９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（２．６０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．３９０ｍＬ、１３．６８ｍｍｏｌ）を添加した。これに、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（０．９２７ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２７℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル２×２５０ｍｌで抽出し、合わせた有機層を食塩水溶液１５０ｍｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（１．１ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、収率８０％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３０１．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６５】

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

【化４７】



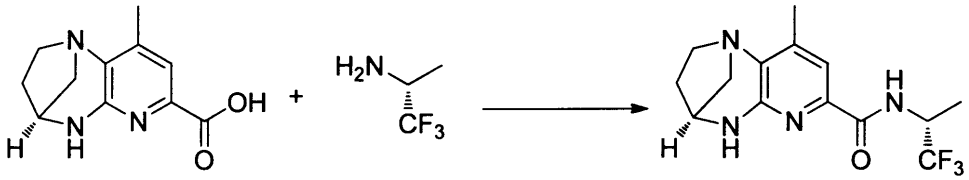
（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）およびトリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）中溶液に、０℃でＴＥＡ（１．１６０ｍｌ、８．３３ｍｍｏｌ）を添加し、１時間室温に撹拌し、その後、（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（５６０ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を７５℃で１６時間添加した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中２０％酢酸エチル

で溶出した。回収した画分を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ、収率２６．２％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５１．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６６】

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

【化４８】

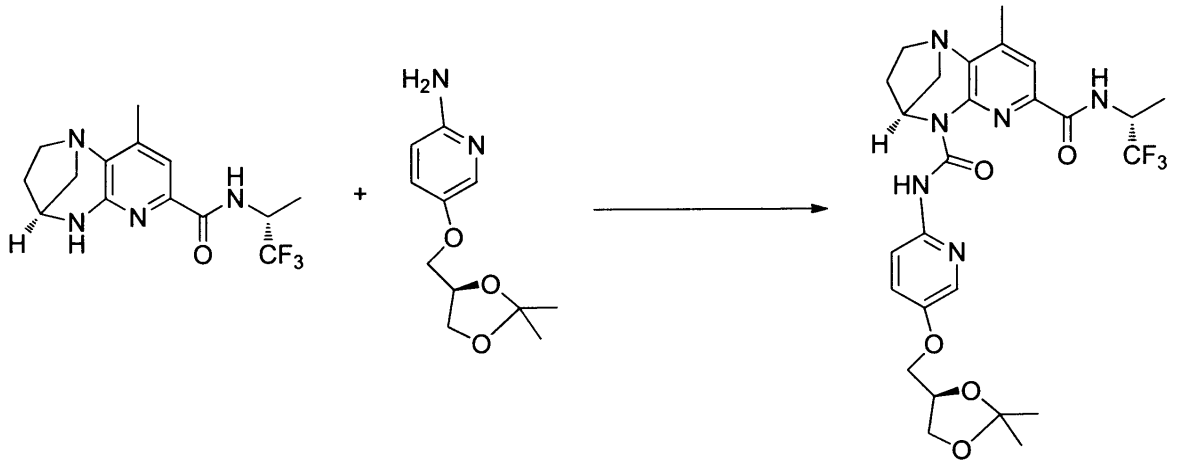


窒素下室温で撹拌した、（４Ｓ）－９－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５００ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（１１．９５ｍＬ、６８．４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１３．０１ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を添加した。これに、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン、塩酸塩（５．１２ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２７℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル２×５００ｍｌで抽出し、合わせた有機層を食塩水溶液５００ｍｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６．５ｇ、１９．０１ｍｍｏｌ、収率８３％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３１５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３６７】

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

【化４９】

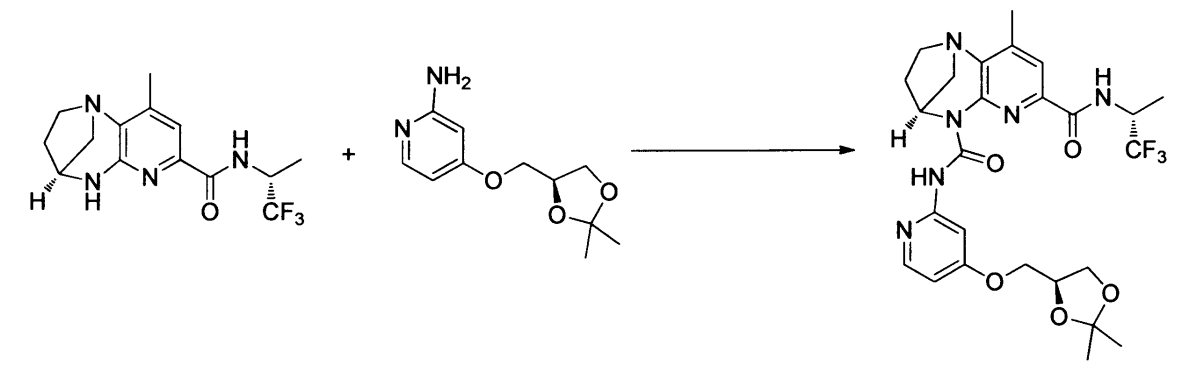


（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．９０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）およびトリホスゲン（３４０ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）中溶液に、０℃で。次いで、ＤＩＰＥＡ（１．０００ｍＬ、５．７３ｍｍｏｌ）を添加し、１時間室温に攪拌し、その後、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（６４２ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を７５℃で１６時間添加した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中２０％酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５５０ｍｇ、０．９６９ｍｍｏｌ、収率５０．８％）が白色固体として得られた、ＴＬＣ系；石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６８】

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

【化５０】

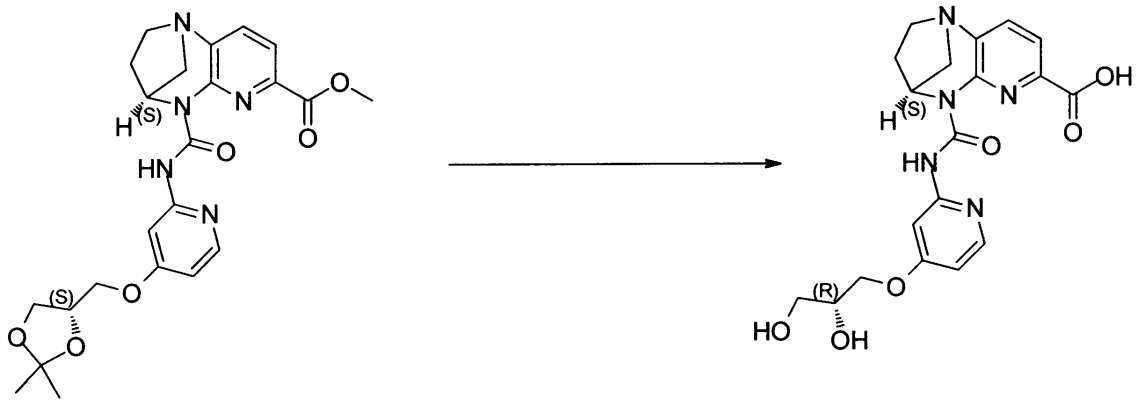


（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．９０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）およびトリホスゲン（３４０ｍｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）中溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（１．０００ｍＬ、５．７３ｍｍｏｌ）を添加し、１時間室温に撹拌し、その後、（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（６４２ｍｇ、２．８６ｍｍｏｌ）を７５℃で１６時間添加した。反応をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナカラムに添加し、石油エーテル中２０％酢酸エチルで溶出した。回収した画分を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．４９０ｍｍｏｌ、収率２５．７％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３６９】

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

【化５１】

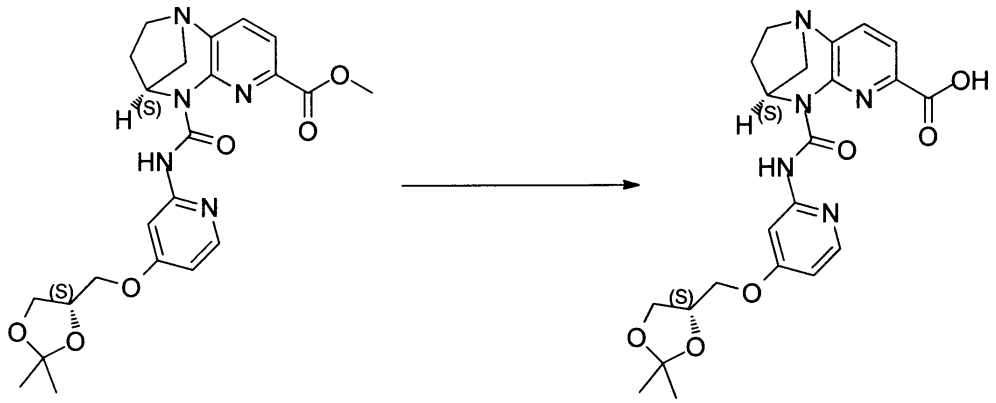


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．０ｇ、４．２６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３５ｍＬ）および水（３５．０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．１５３ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物のＬｉ塩を得た。次いで、塩を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で完全に洗浄し、次いで、水層をＨＣｌ水溶液で酸性化すると、（４Ｓ）－５－（（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．５ｇ、３．６０ｍｍｏｌ、収率８４％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１６．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７０】

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

【化５２】

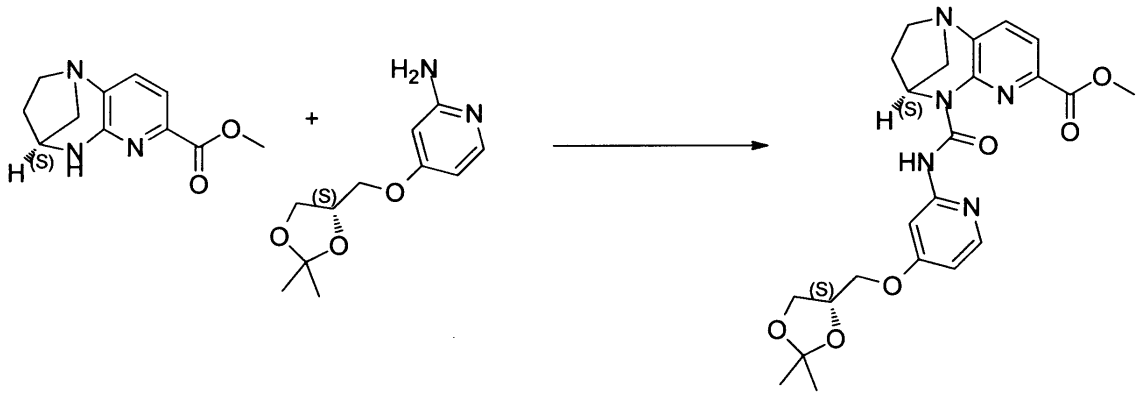


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、２．１３０ｍｍｏｌ）、ＬｉＯＨ（０．２０４ｇ、８．５２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）、メタノール（１０．００ｍＬ）および水（３ｍＬ）に０℃で溶解し、得られた褐色溶液を室温で３時間攪拌した。反応の進行をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨのＴＬＣで監視し、ＴＬＣは２４時間後に複数のスポットの形成を示した。反応塊を半分の体積に濃縮し、次いで、０℃でクエン酸で中和し、この過程中に褐色固体が沈殿し、これを濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、１．９３６ｍｍｏｌ、収率９１％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７１】

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

【化５３】



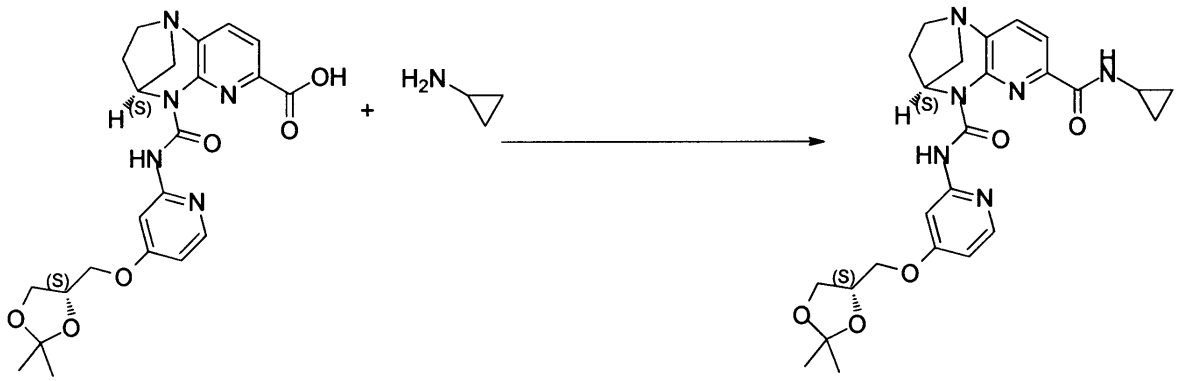
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．８ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．５４ｍＬ、１８．２４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）に０℃で溶解し、得られた黄色溶液を１０分間攪拌した。次いで、トリホスゲン（１．０８３ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で４５分間攪拌した。（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）

メトキシ）ピリジン－２－アミン（０．８１８ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を０℃で５分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を２４時間７０℃に加熱した。反応の進行をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨのＴＬＣで監視し、ＴＬＣは２４時間後に複数のスポットの形成を示した。反応塊を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で希釈した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。粗生成物を、２３０～４００メッシュサイズのシリカゲル上のコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをＭｅＯＨ／ＤＣＭの勾配で溶出した。所望の化合物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、１．４９５ｍｍｏｌ、収率４１．０％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ　４６９．９（ｍ／ｚ）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７２】

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

【化５４】



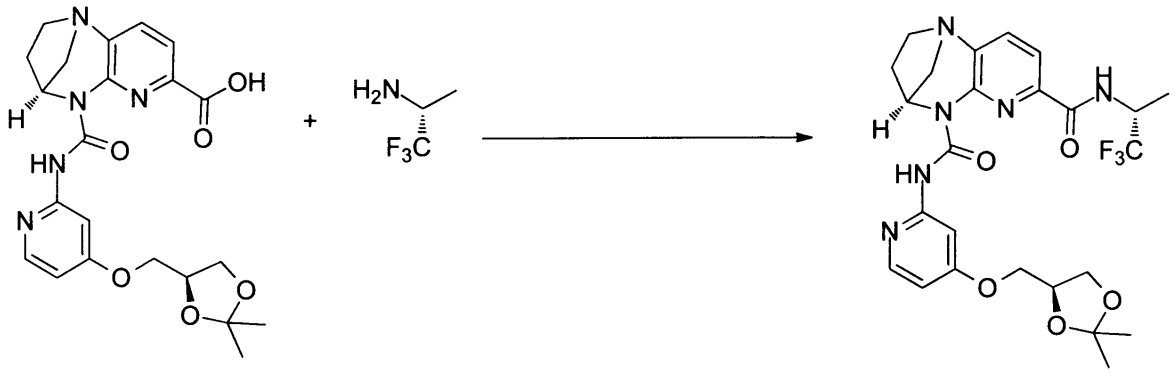
（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジゼピン－７－カルボン酸（４６０ｍｇ、１．０１０ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）、ＴＥＡ（０．１４１ｍＬ、１．０１０ｍｍｏｌ）に溶解し、ＨＡＴＵ（７６８ｍｇ、２．０２０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた褐色溶液を窒素下０℃で３０分間攪拌した。次いで、シクロプロパンアミン（５７．７ｍｇ、１．０１０ｍｍｏｌ）を窒素下で一度に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは新たなスポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を氷冷水（２０ｍｌ）に注ぎ入れ、形成した褐色沈殿を濾過し、真空上で乾燥させると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ、収率７７％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９５．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７３】

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプ

ロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５５】

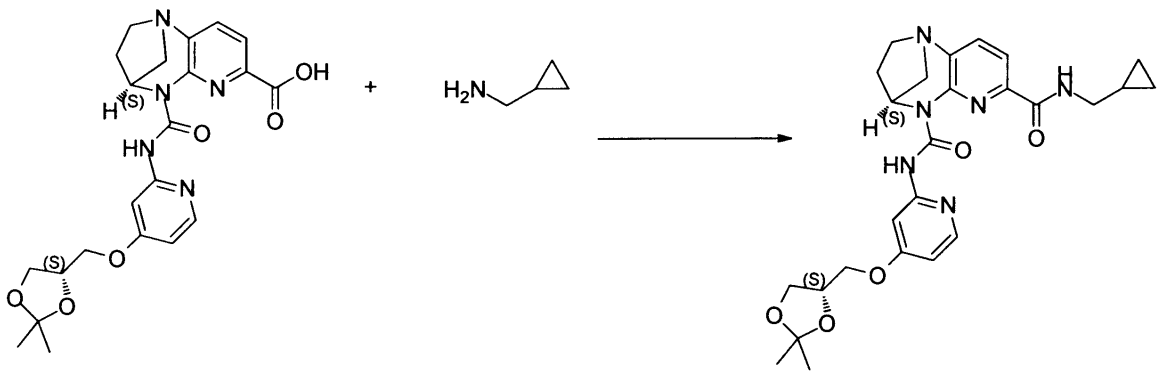


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７ｇ、１５．３７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１００ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１１．６９ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６．４３ｍＬ、４６．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。冷水（３００ｍＬ）を反応混合物に添加した。１０分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水（２００ｍＬ）、石油エーテル（２００ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６ｇ、１０．６８ｍｍｏｌ、収率６９．５％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５１．２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７４】

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

【化５６】



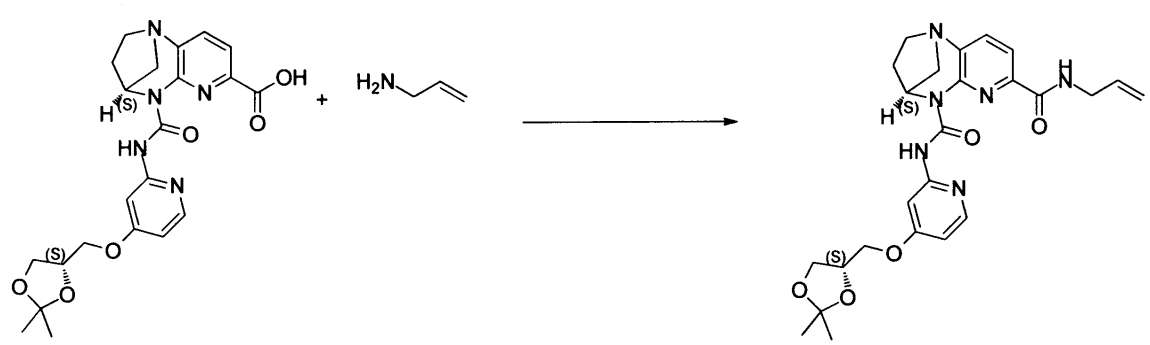
（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラ

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

【０３７５】

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

【化５７】

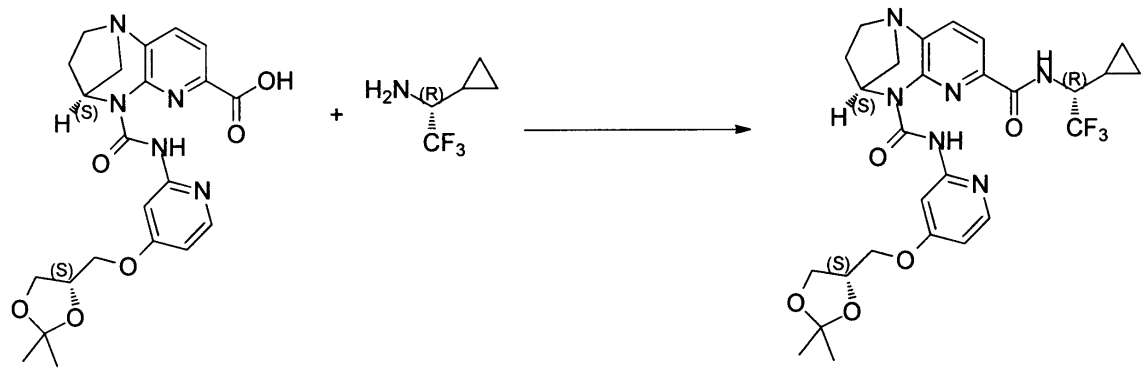


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（７ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１００２ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（０．５５１ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で１５分間撹拌し、次いで、０℃でプロパ－２－エン－１－アミン（７５ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反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

【０３７６】

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

【化５８】

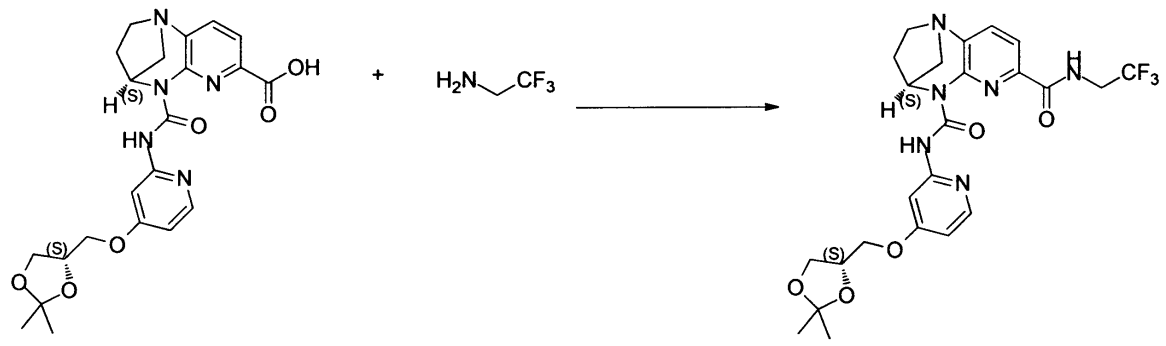


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）に溶解し、次いで、ＤＩＰＥＡ（０．１１５ｍＬ、０．６５９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた黄色溶液を０℃で５分間攪拌した。次いで、ＨＡＴＵ（２５０ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を添加し、窒素条件下０℃で２０分間攪拌した。（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１１６ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を上記攪拌黄色溶液に一度に添加すると、添加後、反応塊が褐色溶液になった。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および新たな複数の非極性スポットの形成を示した。反応混合物を氷冷水で希釈し、１０分間攪拌し、次いで、淡褐色固体を濾過した。粗物質を同じ物質の別のバッチと合わせ（合計６８０ｍｇ）、シリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ、収率１０７％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５７７．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３７７】

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

【化５９】

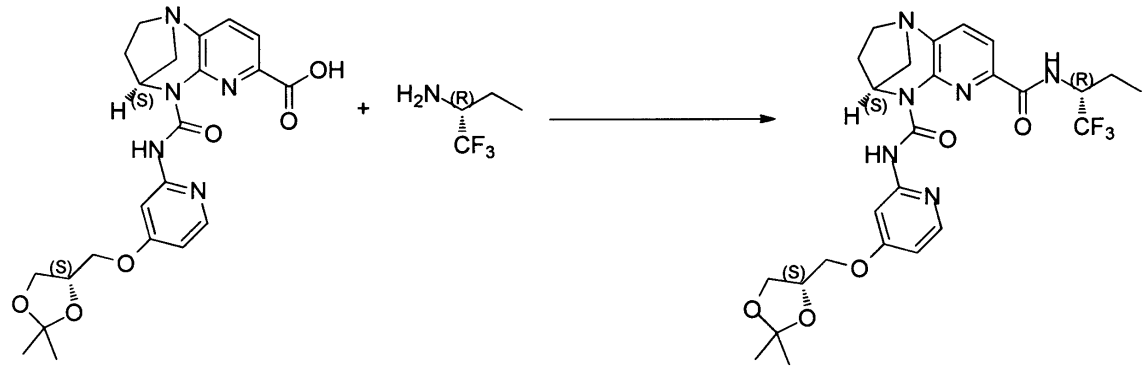


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１１５ｍＬ、０．６５９ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中０℃で５分間攪拌した。次いで、ＨＡＴＵ（５０１ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２０分間攪拌した。次いで、窒素下で２，２，２－トリフルオロエタンアミン（６５．２ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４８０ｍｇ、０．８７０ｍｍｏｌ、収率１３２％）が灰白色固体として得られた。これを同じ粗物質の他のバッチと合わせ（合計５８０ｍｇ）、シリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ、収率１０７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３７．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７８】

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

【化６０】



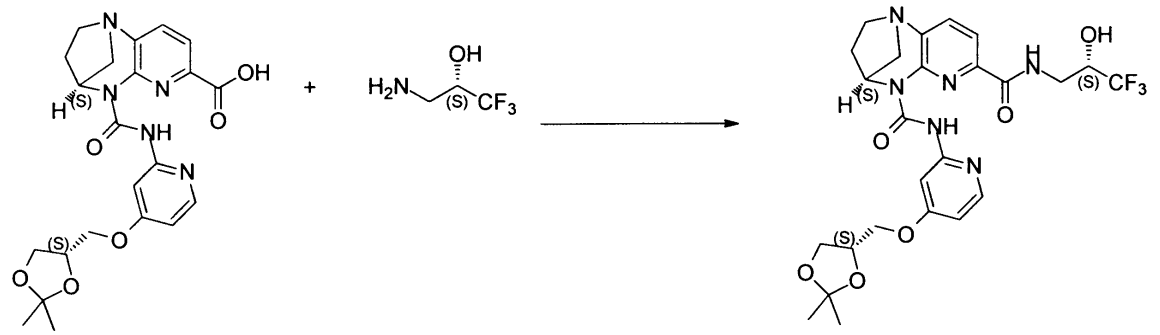
（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１３４ｍＬ、０．７６８ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中０℃で５分間攪拌した。次いで、ＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２０分間攪拌した。次いで、窒素下で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－アミン（９８ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩

水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体５００ｍｇを得た。粗塊を１００～２００メッシュシリカゲルで精製し、所望の化合物をＤＣＭ中４％ＭｅＯＨで溶出し、化合物を含有する分画を回収し、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．５４９ｍｍｏｌ、収率７１．４％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３７９】

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

【化６１】

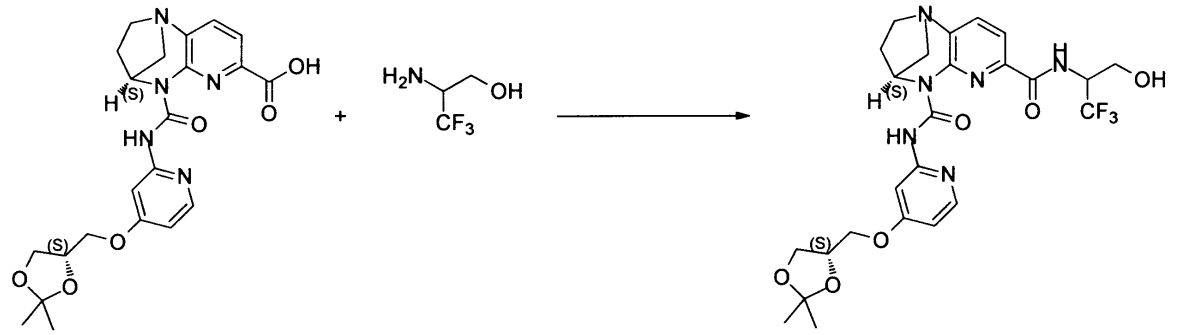


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１１５ｍＬ、０．６５９ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（８ｍＬ）中０℃で５分間攪拌した。次いで、ＨＡＴＵ（５０１ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２０分間攪拌した。次いで、窒素下で（Ｓ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（８５ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ、収率４８．２％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６７．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８０】

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

【化６２】

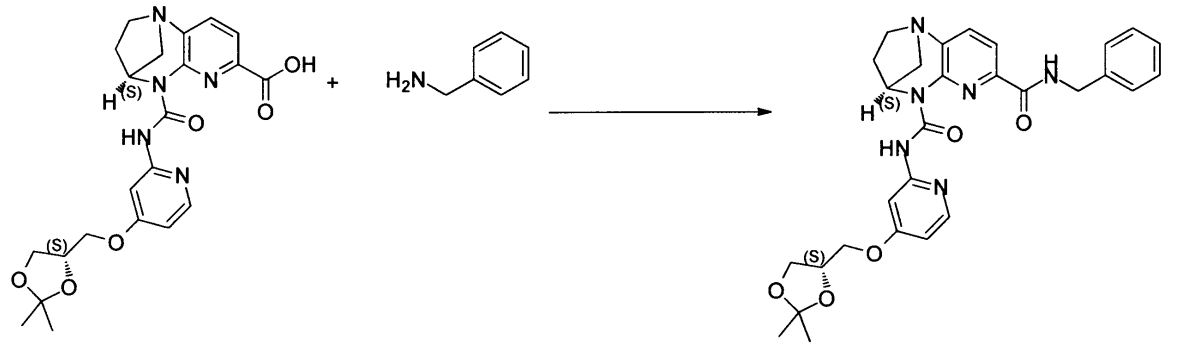


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７０６ｍｇ、１．５４９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２７１μｌ、１．５４９ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中０℃で５分間攪拌した。次いで、ＨＡＴＵ（５８９ｍｇ、１．５４９ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２０分間攪拌した。次いで、窒素下で２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール（２００ｍｇ、１．５４９ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色粘性油を得た。粗物質をＤＣＭ中２％ＭｅＯＨを使用して１００～２００メッシュシリカゲルカラムで精製し、所望の溶出化合物分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．７１５ｍｍｏｌ、収率４６．１％）が淡黄色粘性油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６７．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８１】

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

【化６３】



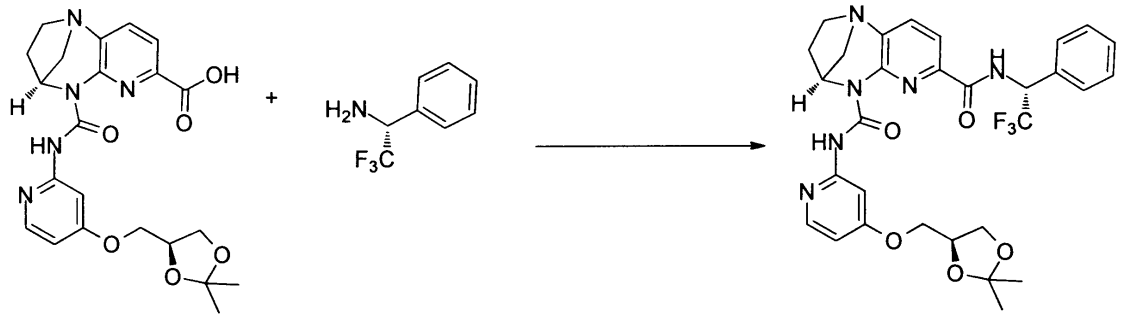
（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ

－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のピリジン（８ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＥＤＣ（２９５ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、フェニルメチルアミン（１６５ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。冷水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加した。水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカゲル（溶離液ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で蒸発させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ７－ベンジル－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１００ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、収率３４．２％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５４５．２７$(M+H)^+$。

【０３８２】

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

【化６４】



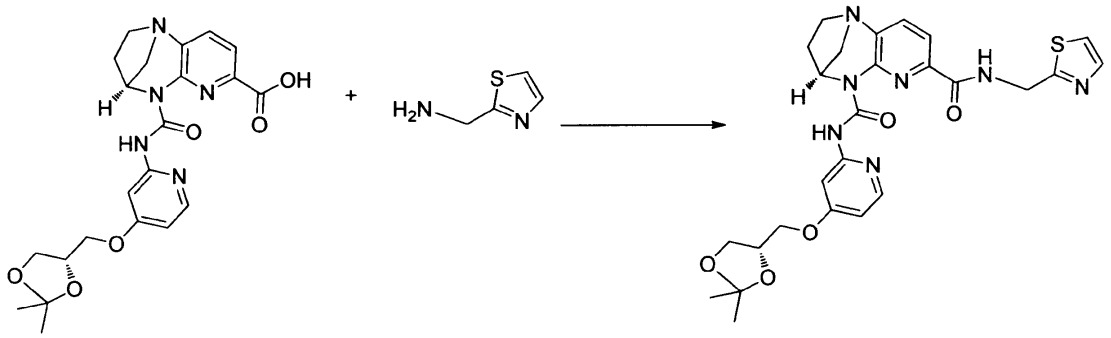
（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＥＤＣ（３７９ｍｇ、１．９７６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、０℃で（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエタンアミン（２５４ｍｇ、１．４４９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。ピリジンを蒸発させ、冷水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加した。１０分間撹拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水（３０ｍＬ）、石油エーテル（３０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ、収率６１．７％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：６１３．２７$(M+H)^+$。

【０３８３】

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－２－イルメチル）－３，

４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６５】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４５０ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）、チアゾール－２－イルメタンアミン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５６４ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下０℃でＤＩＰＥＡ（０．８６３ｍＬ、４．９４ｍｍｏｌ）を添加し、２６℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×１０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧｒａｃｅによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中５２％ＡＣＮで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－２－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．５１０ｍｍｏｌ、収率５１．６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５１．９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８４】

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

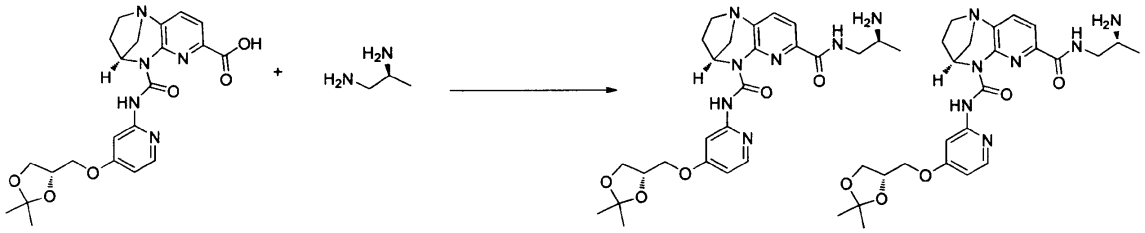
窒素下室温で撹拌した、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中固体（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４５０ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）に、固体ＨＡＴＵ（５６４ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５１８ｍＬ、２．９６ｍｍｏｌ）およびチアゾール－４－イルメタンアミン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．４８２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応をＴＬＣで監視した。有機相に水を添加し、酢酸エチルで抽出し、水５０ｍＬおよび飽和食塩水１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で蒸発させて粗生成物を得た。試料をｃｅｌｉｔｅで吸収させ、０～５０％ギ酸、ＡＣＮを用いて逆相（Ｃ１８）２０ｇのＳＰＥ（ＧＲＡＣＥ）によって精製した。適切な分画を合わせ、真空中で蒸発させると、必要な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－４－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［

１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドが灰白色固体として得られた（２５０ｍｇ、０．４１６ｍｍｏｌ、収率４２．２％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３８５】

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

【化６６】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．０ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（２．００４ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．３０１ｍＬ、１３．１７ｍｍｏｌ）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミン塩酸塩（１．０８４ｇ、６．５９ｍｍｏｌ）を添加し、２５℃で１８時間攪拌した。水（３０ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ　溶離液：ヘキサン中６０％酢酸エチル）によって精製すると、ＬＣＭＳ：９６．６９％の１．６ｇが得られた。キラルＳＦＣによってさらに精製して、２つのジアステレオマーを得た。

【０３８６】

分取ＳＦＣ条件
カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（（２５０×３０）ｍｍ、５μ
％ＣＯ２：５５．０％
％Ｃｏ溶媒：４５．０％（エタノール中０．５％ＤＥＡ）
総流量：９０．０ｇ／分
背圧：１００．０ｂａｒ
ＵＶ：２１４ｎｍ
スタック時間：４．０分
充填／注入：８．０ｍｇ
溶解度：ＭｅＯＨ＋ＤＣＭ
注入総数：２００
機器詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００（ＮＥＷ－２）

【０３８７】

ピーク１：ＳＦＣからの回収分画を濃縮し、ペンタンで洗浄すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，

４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８５９ｍｍｏｌ、収率１９．５６％）が黄色固体として得られた、（ＴＬＣ溶離液：１００酢酸エチル　R_f値：０．３）、ＬＣＭＳ：（ｍ／ｚ）：５６６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

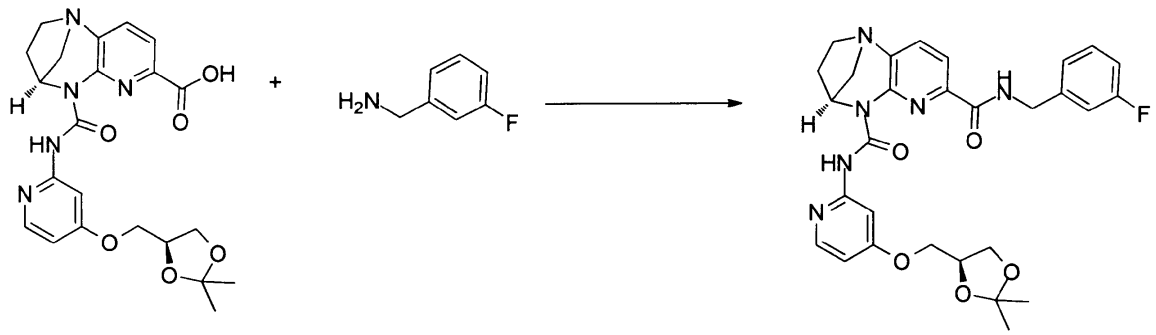
【０３８８】

ピーク２：ＳＦＣからの回収分画を濃縮し、ペンタンで洗浄すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ、収率１４．４８％）が褐色がかった粘着物として得られた、（ＴＬＣ溶離液：１００酢酸エチル　R_f値：０．３）、ＬＣＭＳ：（ｍ／ｚ）：５６６．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８９】

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

【化６７】

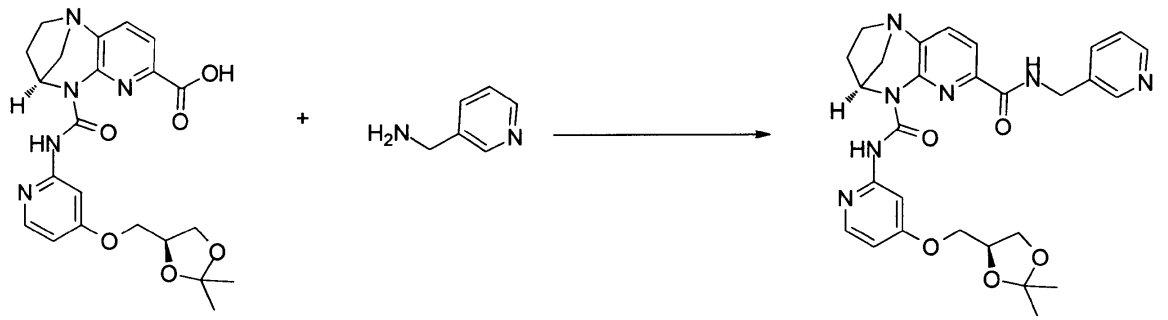


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）のピリジン（２ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＥＤＣ（５０５ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、０℃で（３－フルオロフェニル）メタンアミン（１９８ｍｇ、１．５８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。ピリジンを完全に蒸発させ、冷水（２５ｍＬ）を反応混合物に添加した。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュカラム（４０ｇカラム、溶離液ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製し、純粋な化合物を含有する分画を減圧下で蒸発させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（３－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８７９ｍｍｏｌ、収率６６．７％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３．２７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３９０】

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ

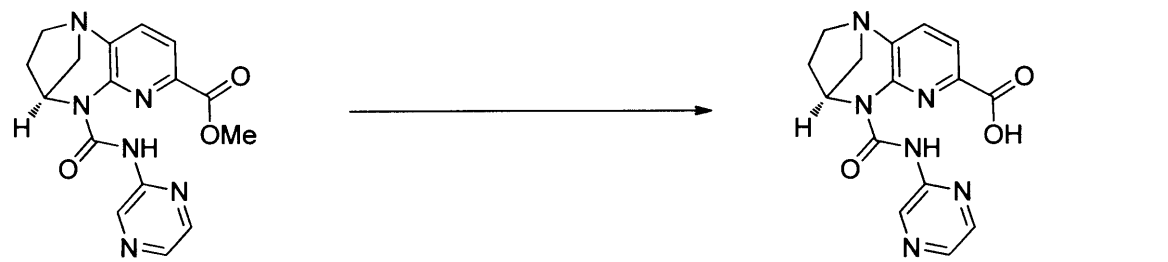
）－ジカルボキサミドの合成
【化６８】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のピリジン（８ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＥＤＣ（４４２ｍｇ、２．３０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を０℃で３０分間攪拌し、次いで、ピリジン－３－イルメタンアミン（１９９ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。ピリジンを蒸発させ、冷水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加した。１０分間攪拌した後、固体が析出し、得られた固体を濾過し、水（３０ｍＬ）、石油エーテル（３０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８５７ｍｍｏｌ、収率５５．７％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５４６．２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９１】

（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成
【化６９】



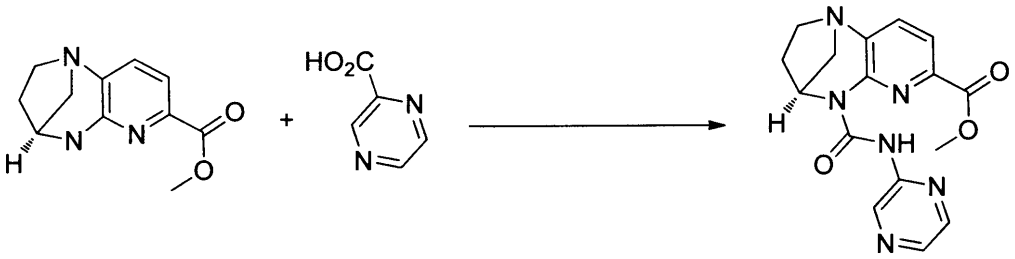
（４Ｓ）－メチル５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３ｇ、８．８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＬｉＯＨ（０．５２８ｇ、２２．０４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１２時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは出発物質がないことを示し、新たな極性スポットが観察された。反応塊を減圧下で濃縮した。その後、ＰＨを２Ｎ　ＨＣｌで２に調整し、得られた固体を濾過し、高真空下で乾燥させると、所望の

純粋な生成物（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．２ｇ、６．５９ｍｍｏｌ、収率７４．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３２７．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９２】

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

【化７０】

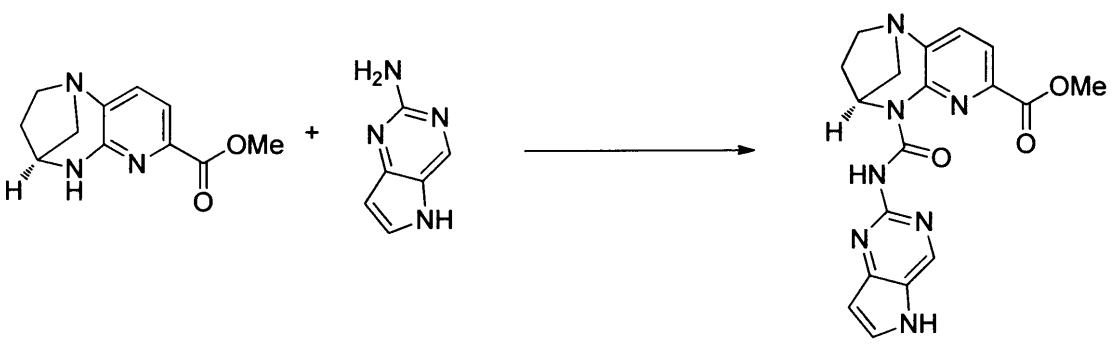


ピラジン－２－カルボン酸（２．２６４ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）中攪拌溶液に、ジフェニルホスホロアジデート（ｄｉｐｈｅｎｙｌ　ｐｈｏｓｐｈｏｒａｚｉｄａｔｅ）（５．０２ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＴＥＡ（５．０９ｍＬ、３６．５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で２時間攪拌し、（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）を同温度で、９０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは出発材料と共に非極性スポットを示す。水（５０ｍＬ）を反応混合物に添加し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカゲル（溶離液ＤＣＭ中０．５～１．５％ＭｅＯＨ）を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－メチル５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．２ｇ、９．１５ｍｍｏｌ、収率５０．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４１．０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９３】

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

【化７１】



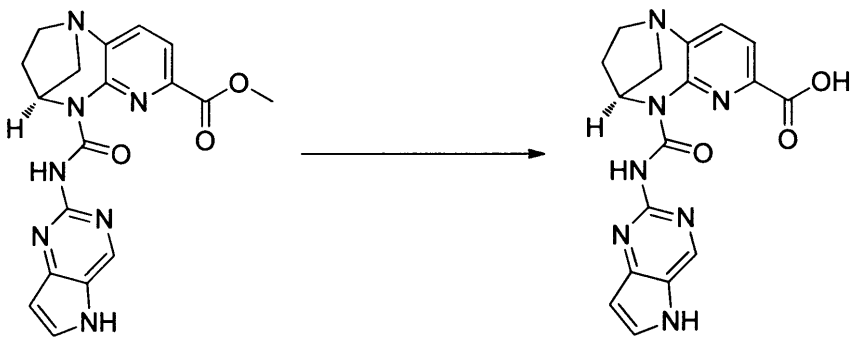
ＴＥＡ（７．６３ｍＬ、５４．７ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２．７１ｇ、９．１

２ｍｍｏｌ）を（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．０ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中撹拌溶液に窒素下２８℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（３．６７ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（２×５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を褐色固体として得た。粗化合物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧｒａｃｅによって精製し、生成物を水中１８％ＡＣＮ／０．１％ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な（４Ｓ）－メチル５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．８ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、収率３５．６％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９４】

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

【化７２】

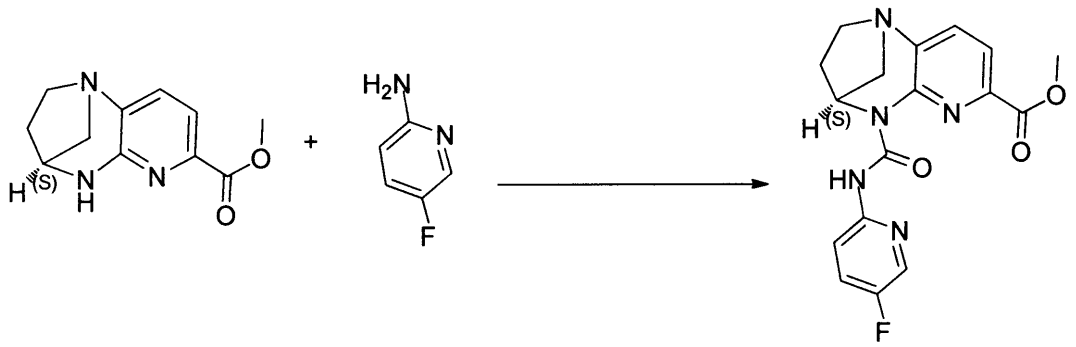


水（４ｍＬ）中水酸化リチウム一水和物（０．１９９ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．８ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に室温で添加した。反応混合物を２６℃で２時間撹拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で酸性化した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ（５０ｍｌ）を添加し、１５分間撹拌した。反応塊をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、ｃｅｌｉｔｅと共にＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ（２５ｍｌ）によって洗浄した。濾液を取り、蒸発させると、粗生成物（４Ｓ）－５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．０ｇ、２．１２０ｍｍｏｌ、収率４４．７％）が褐色固体として得られた（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ：R_f－０．２；ＵＶ活性）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９５】

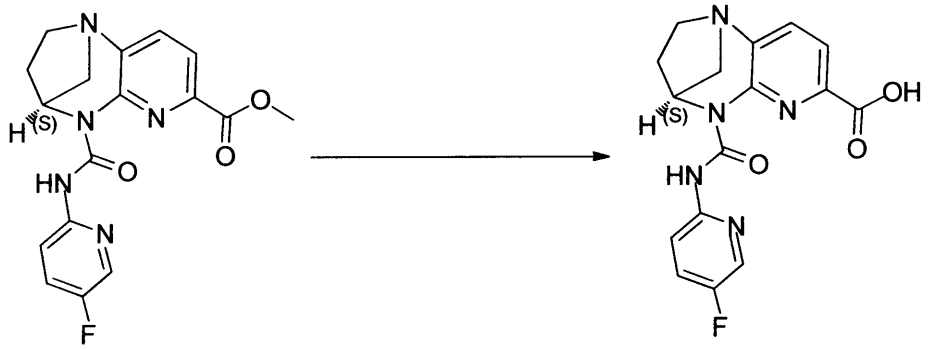
（４Ｓ）－メチル５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－

７－カルボキシレートの合成
【化７３】



（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（２．７１ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（９．５４ｍＬ、６８．４ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。３０分後、５－フルオロピリジン－２－アミン（２．５６ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を窒素条件下７５℃で６時間維持した。反応の進行をＴＬＣで監視した（ＴＬＣは３つの主要スポットを示し、ＳＭスポットは観察されなかった）。水（１５０ｍｌ）を反応混合物に添加した。固体が形成され、粗化合物を濾過した。粗化合物をジエチルエーテル（２×３５ｍｌ）で洗浄すると、純粋な（４Ｓ）－メチル５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、６．６３ｍｍｏｌ、収率５８．２％）が褐色化合物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５８．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９６】
（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成
【化７４】



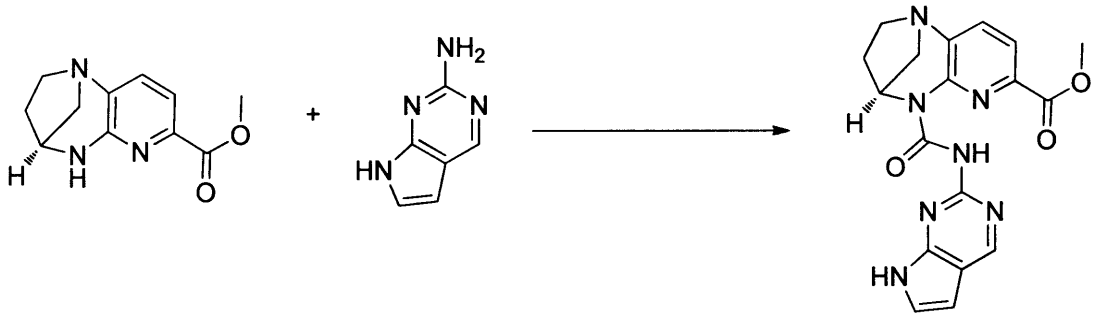
（４Ｓ）－メチル５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、７．００ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（０．５０３ｇ、２０．９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは新たな極性スポットの形成および出発材料の完全な消費を示した。ＴＨＦを完全に蒸発させ、２Ｍ　ＨＣｌを用いて反応混合物のｐＨを５に調整した。得られた固体

を濾過し、水（２０ｍＬ）および石油エーテル（３０ｍＬ）で洗浄すると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．５ｇ、４．０５ｍｍｏｌ、収率５７．９％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４４．０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９７】

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

【化７５】



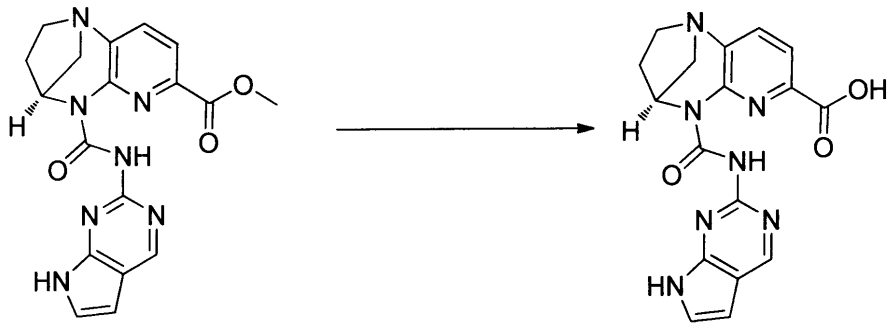
トリホスゲン（２．０３０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５．７２ｍＬ、４１．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中撹拌溶液に窒素下２８℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２．７５ｇ、２０．５３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×６０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、R_f：０．３、ＵＶ活性。粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＭｅＯＨを使用するＧｒａｃｅによって精製し、生成物を水中２８～３２％ＭｅＯＨ／０．１％ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な（４Ｓ）－メチル５－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．４ｇ、３．４３ｍｍｏｌ、収率５０．２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３９８】

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

Ｎ３６３７７－５５

【化７６】

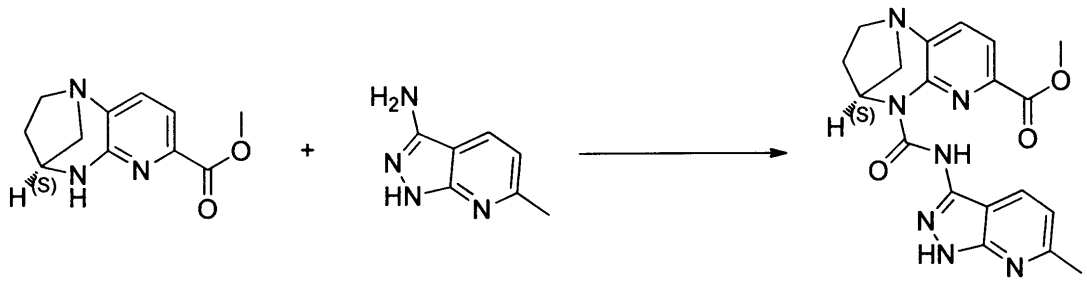


水（１０ｍＬ）中ＬｉＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（０．１５２ｇ、６．３３ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル５－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加した。反応混合物を２６℃で２時間撹拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で酸性化した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ（４０ｍｌ）を添加し、１５分間撹拌した。反応塊をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、ｃｅｌｉｔｅと共にＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ（１５ｍｌ）によって洗浄した。濾液を取り、蒸発させると、粗生成物（４Ｓ）－５－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（９００ｍｇ、２．３３０ｍｍｏｌ、収率７３．７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９９】

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

【化７７】



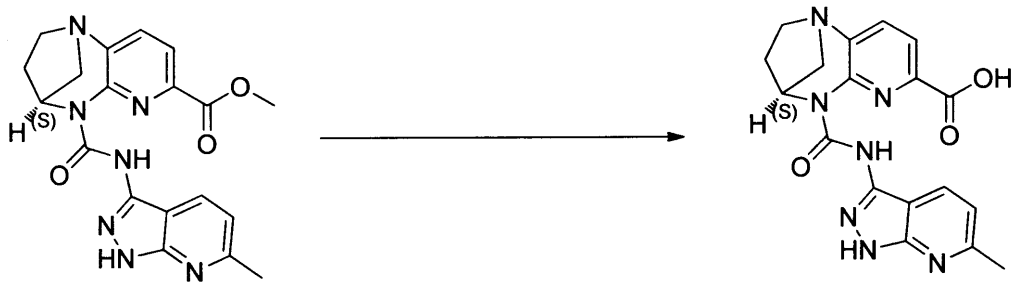
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）の溶液に、窒素下０℃でトリホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を３０℃で３０分間撹拌し、６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５０７ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳおよびＴＬＣで監視した。反応混合物を冷水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を、溶離液としてＤＣＭ中１０％メタノールの勾配混合物を使用

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

【０４００】

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

【化７８】

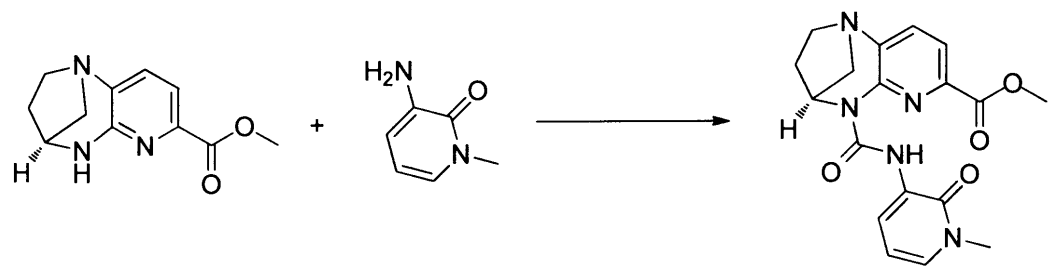


（４Ｓ）－メチル５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、２．０３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（１５．００ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（７３．１ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すると、化合物（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］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

【０４０１】

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

【化７９】



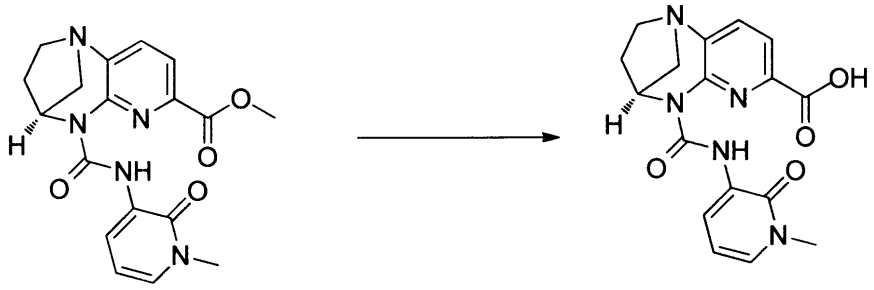
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中溶液に、トリホスゲン（９４７ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ）、引き続いてトリエチルアミン（２．６７ｍＬ、１９．１６ｍｍｏｌ）を室

温で添加し、得られた懸濁液を室温で３０分間攪拌した。３－アミノ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（７９３ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で添加し、得られた懸濁液を１６時間７０℃に加熱した。反応をＴＬＣで監視した（ＴＬＣは出発材料が存在しないことを示し、新たな主要スポットがＳＭに対して同じＲｆで観察された）。反応塊を水（３０ｍｌ）で希釈し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を暗褐色液体として得た。粗物質をシリカ上のカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、ＤＣＭ中０～１５％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５５０ｍｇ、１．３１１ｍｍｏｌ、収率４１．１％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７０．１５$(M+H)^+$。

【０４０２】

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

【化８０】

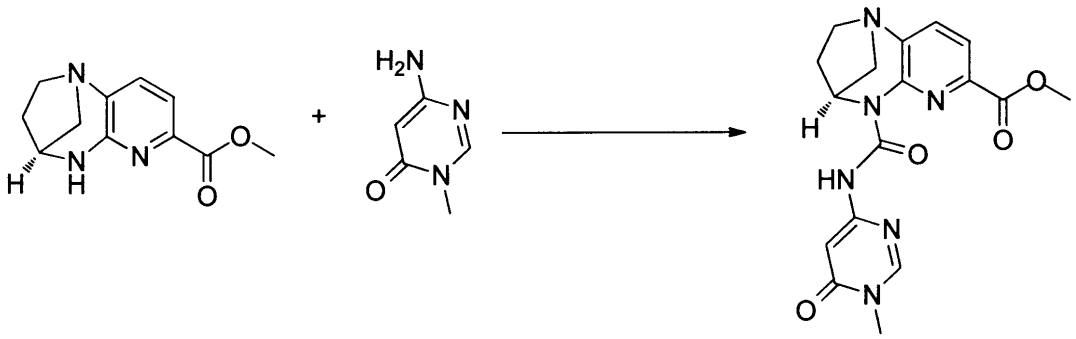


（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５５０ｍｇ、１．４８９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）、水（５．００ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（１０７ｍｇ、４．４７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが観察された）、反応塊を濃縮し、水に溶解した。水層のｐＨを２Ｎ　ＨＣｌで４に調整して固体沈殿物を得て、これを濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３８０ｍｇ、０．６６５ｍｍｏｌ、収率４４．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５６．３$(M+H)^+$。

【０４０３】

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

【化８１】

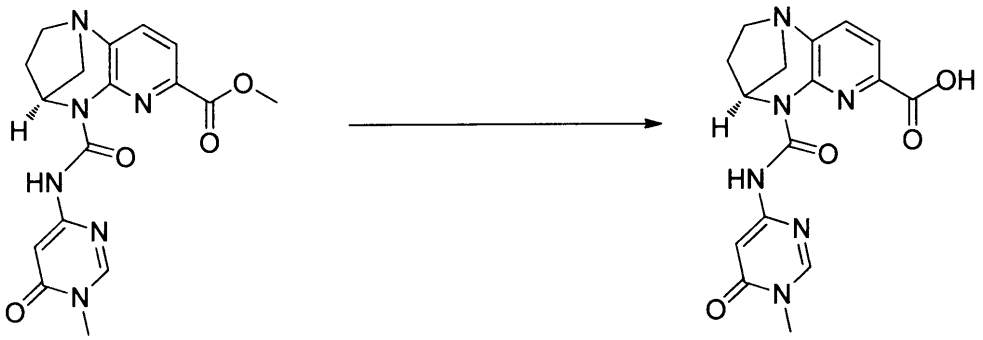


窒素下室温で撹拌した、（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（８０ｍＬ）中溶液に、トリホスゲン（２．７１ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４．７８ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）を添加した。室温で３０分後、６－アミノ－３－メチルピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１．１４１ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは極点スポットの形成およびある量のＳＭを示した。反応塊を水１００ｍｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水８０ｍｌで洗浄し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中５％メタノール）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（６７０ｍｇ、１．６１７ｍｍｏｌ、収率１７．７２％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７１．０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４０４】

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

【化８２】



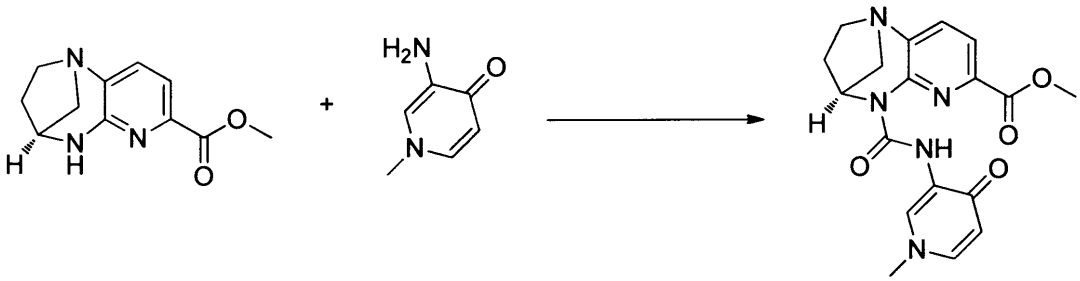
室温で撹拌した、（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（６５０ｍｇ、１．７５５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中懸濁液に、ＬｉＯＨ（１０５ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中溶液を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは極性スポット

の形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、水１０ｍｌを添加し、ＥｔＯＡｃ５０ｍｌで洗浄した。次いで、水溶液を０℃に冷却し、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨを３に調整し、固体が形成され、これを０℃で１５分間攪拌した。濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０４３ｍｍｏｌ、収率５９．４％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５７．１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４０５】

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

【化８３】

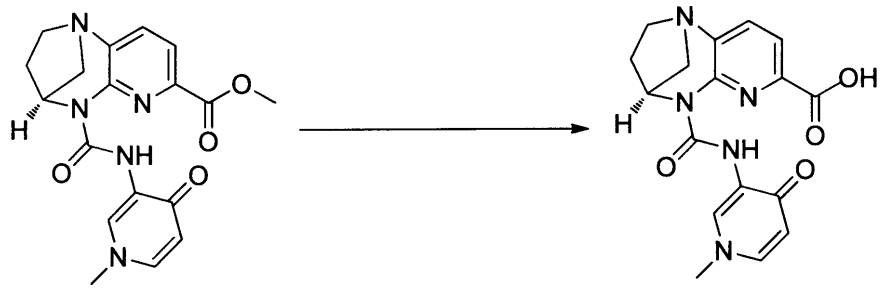


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＥＡ（５．７２ｍＬ、４１．１ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２．０３０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。反応混合物を２５℃で１時間攪拌した。１時間後、３－アミノ－１－メチルピリジン－４（１Ｈ）－オン（１．２７４ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）を反応塊に０℃で一度に添加し、ＲＭを７０℃に加熱し、７０℃で１６時間維持した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。粗残渣をジエチルエーテル（５０ｍｌ）、引き続いてペンタン（２×２５ｍｌ）を用いて研和して固体を得て、ブフナー漏斗で濾過し、真空下で乾燥させると、化合物（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、２．００５ｍｍｏｌ、収率２９．３％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７０．２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４０６】

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

【化８４】

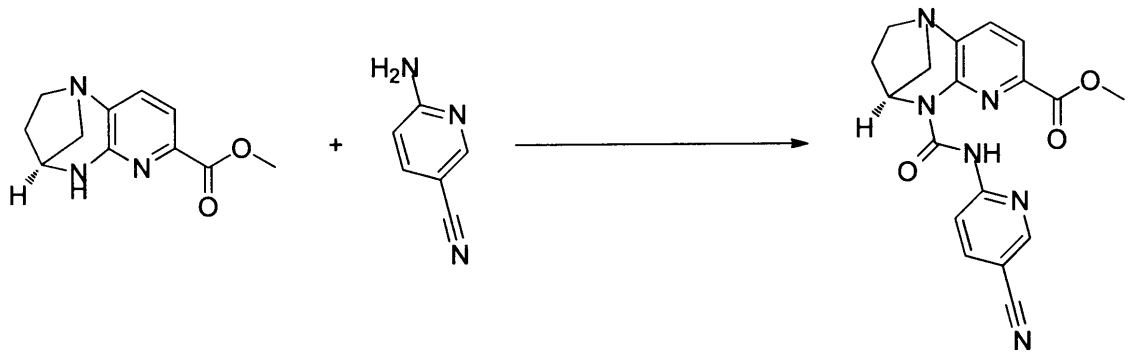


（４Ｓ）－メチル５－（（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．５ｇ、１．３５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、水（１０ｍＬ）およびＬｉＯＨ（０．０９７ｇ、４．０６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＴＨＦを濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、２Ｎ　ＨＣｌを添加して酸性化し、得られた固体を濾過すると、生成物が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５５．９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４０７】

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

【化８５】

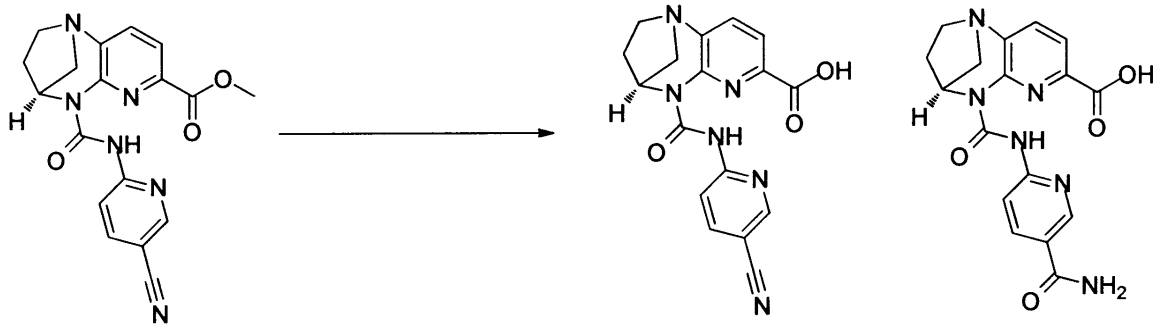


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（２．７１ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に、室温で６－アミノニコチノニトリル（１．６３０ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０．００ｍＬ）中溶液を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（（５－シアノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．０ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、収率６２．１％）が褐色粘性固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０８】

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

【化８６】

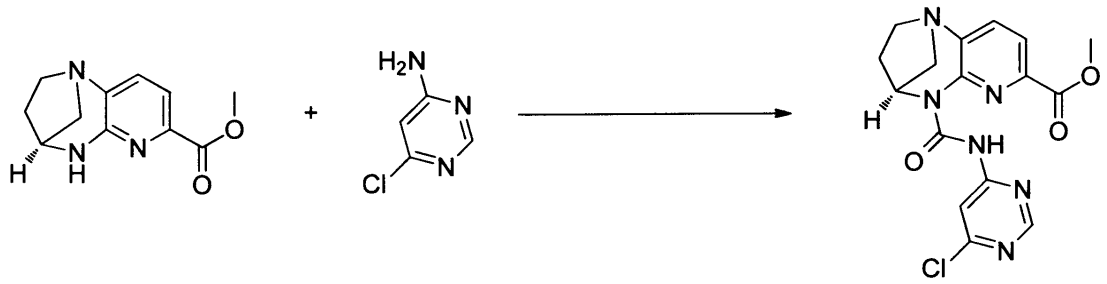


（４Ｓ）－メチル５－（（５－シアノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．０ｇ、８．２３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）および水（１０．００ｍＬ）中攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物（０．６９１ｇ、１６．４７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で４時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を真空下で濃縮してＴＨＦを除去し、２Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、固体を析出させ、固体を濾過し、十分乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（５－シアノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．５ｇ、３．２７ｍｍｏｌ、収率３９．７％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$と（４Ｓ）－５－（（５－カルバモイルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の混合物が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６９．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４０９】

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

【化８７】



窒素下室温で攪拌した、（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）、鳥ホスゲン（２．４３６ｇ、８．２１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（９．５４ｍＬ、６８．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中懸濁液に、固体６－クロロピリミジン－４－アミン（１．９５０ｇ、１５．０５ｍｍｏｌ

）を添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、２つの非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（８０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｘ１５０ｍｌ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（４０ｇ、ＤＣＭ中２％メタノール）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－メチル５－（（６－クロロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．３９０ｍｍｏｌ、収率１７．４６％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７５．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１０】

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

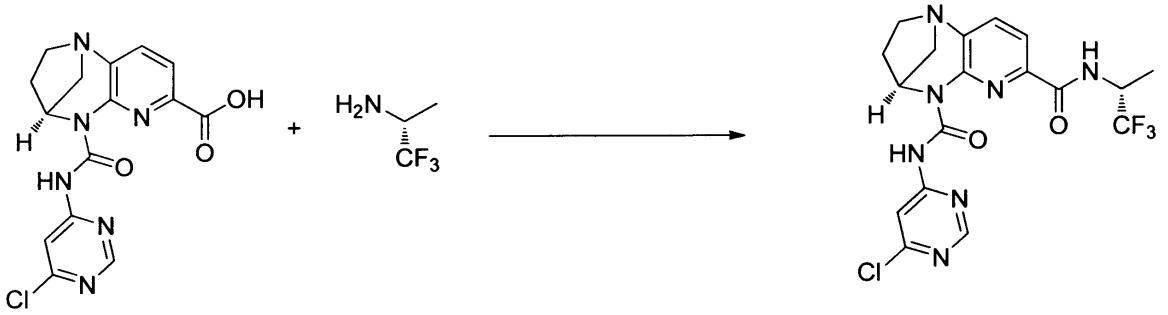
【化８８】

（４Ｓ）－メチル５－（（６－クロロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．４０１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）中撹拌溶液に、水酸化リチウム水和物（２０２ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）中溶液を室温で添加し、得られた反応塊を窒素下室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水（５ｍＬ）に希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ（４ｍＬ）を用いてｐＨ＝６に酸性化した。得られた形成固体を濾過によって回収し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（６－クロロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．０７３ｍｍｏｌ、収率４４．７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４１１】

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

【化８９】

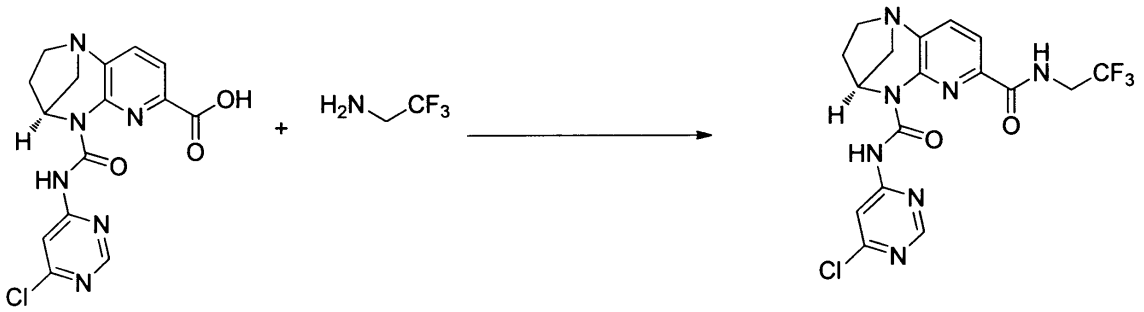


（４Ｓ）－５－（（６－クロロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．７７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、室温でＨＡＴＵ（１．５８１ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．４５２ｍＬ、８．３２ｍｍｏｌ）を添加し、これを３０分間撹拌した後、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（０．６２７ｇ、５．５４ｍｍｏｌ）を添加した。反応塊を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されて０．４Ｒ$_f$の新たなスポットを形成したことを示した。氷冷水（５０ｍＬ）を反応塊に添加して固体を得た。固体を濾過し、乾燥させて粗化合物を淡黄色固体として得た。粗化合物をジエチルエーテル（２０ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．１８３ｍｍｏｌ、収率４２．７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５６．０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４１２】

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

【化９０】



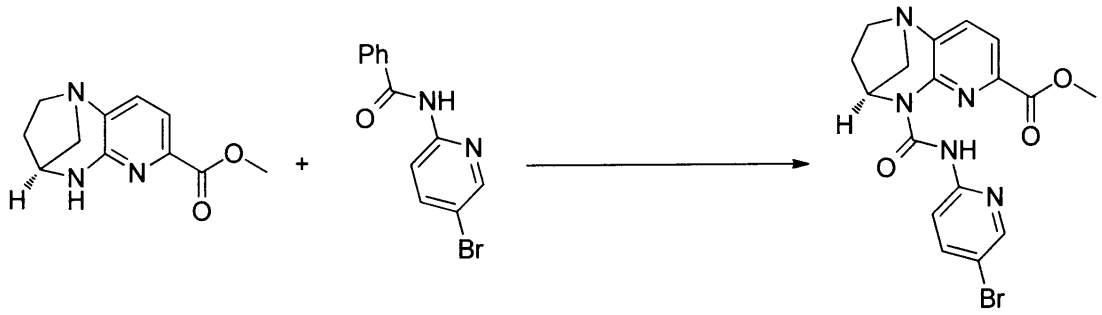
（４Ｓ）－５－（（６－クロロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５５０ｍｇ、１．５２５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（５ｍＬ）中撹拌懸濁液に、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１２５ｍｇ、１．５２５ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（０．１１９ｍＬ、１．５２５ｍｍｏｌ）を室温で添加し、これを３０分間撹拌した後、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（４１３ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を添加し、窒素下５０℃で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（２０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２ｘ５０ｍｌ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮

して粗生成物を得た。粗生成物をＣＡＮ（５ｍＬ）を用いて研和し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８７９ｍｍｏｌ、収率５７．６％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１３】

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

【化９１】

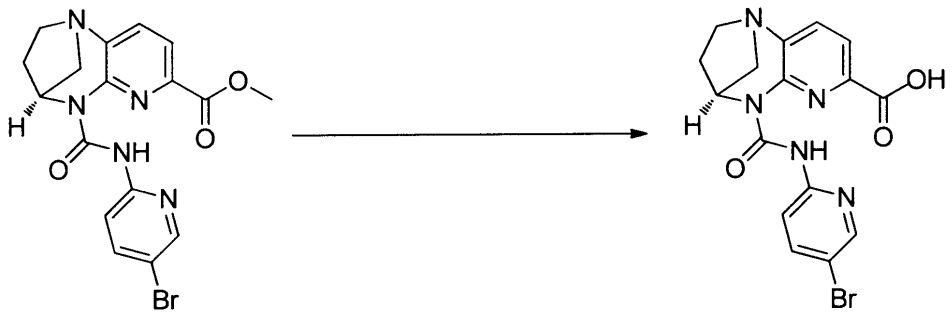


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．６ｇ、７．３０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、室温でフェニル（５－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート（３．２１ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（２．２９ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応塊を密閉管中７０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（８０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍｌ）で抽出した。有機層を分離し、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－メチル５－（（５－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．６５０ｇ、６．００ｍｍｏｌ、収率８２％）が淡桃色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１８．０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１４】

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

【化９２】

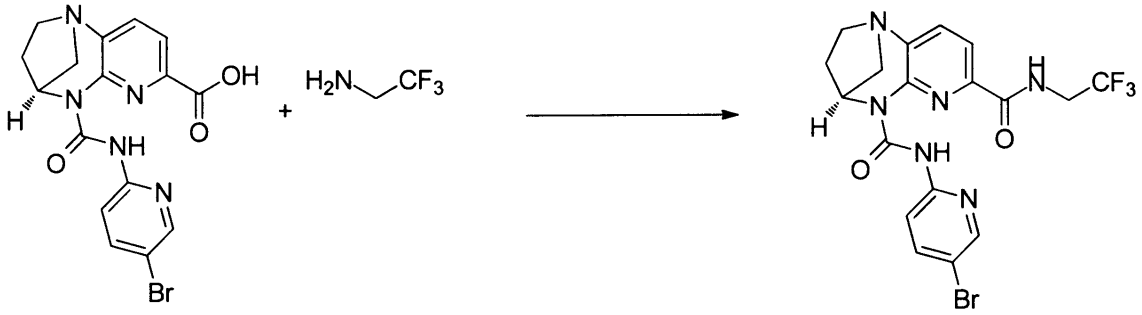


（（４Ｓ）－メチル５－（（５－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．６０ｇ、６．２２ｍｍｏｌ）を０℃でテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）、メタノール（１０．００ｍＬ）および水（５．００ｍＬ）に溶解し、窒素下で１０分間攪拌した。次いで、ＬｉＯＨ（０．５９５ｇ、２４．８７ｍｍｏｌ）を攪拌溶液に０℃で１ロットとして添加した。得られた反応混塊を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは極性スポットの形成およびＳＭの完了を示した。反応混合物を減圧下で半分の体積に濃縮し、次いで、冷水（１０ｍｌ）で希釈し、飽和クエン酸で中和したところ、この過程中、淡褐色固体が得られ、これをジエチルエーテル（３０ｍＬ）で洗浄し、次いで、真空下で乾燥させると、所望の化合物（４Ｓ）－５－（（５－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．０ｇ、４．４２ｍｍｏｌ、収率７１．１％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０４．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１５】

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

【化９３】



（４Ｓ）－５－（（５－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．９４ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８３８ｍＬ、４．８０ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中０℃で５分間攪拌した。次いで、ＨＡＴＵ（３．６５ｇ、９．６０ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で２０分間攪拌した。次いで、窒素下で２，２，２－トリフルオロエタンアミン（０．４７５ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および非極性スポットの形成を示した

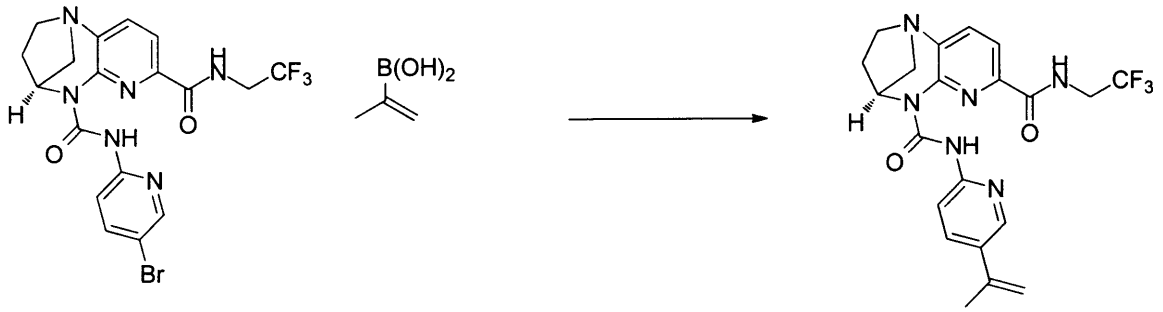
。反応塊を水で希釈し、次いで、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗塊（１．５ｇ）を得た。粗化合物を、溶離液（ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）を用いて１００～２００メッシュシリカゲルを使用することによって精製した。化合物を含有する純粋な分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９００ｍｇ、１．８４６ｍｍｏｌ、収率３８．５％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８５．０６$[M+H]^+$。

【０４１６】

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

Ｎ３７１３４－２８

【化９４】

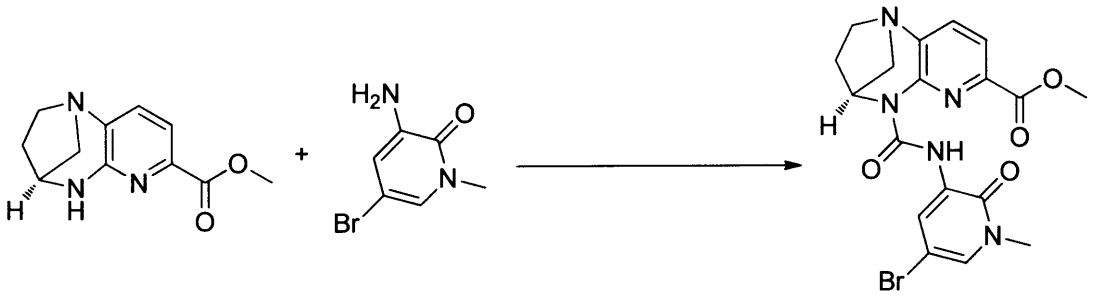


（４Ｓ）－Ｎ５－（５－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．７ｇ、１．４４３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、溶液を窒素下で脱気して１０分間撹拌した。次いで、リン酸カリウム（０．３０６ｇ、１．４４３ｍｍｏｌ）を添加し、５分間脱気し、アルゴンでパージした。次いで、プロパ－１－エン－２－イルボロン酸（０．１２４ｇ、１．４４３ｍｍｏｌ）を、アルゴン条件下室温で、プロセスを通して溶液を脱気した。反応塊をアルゴンで１５分間脱気し、次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（１．１７８ｇ、１．４４３ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴンで脱気し、得られた反応塊を窒素で脱気しながら３０分間撹拌した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、微量のＳＭと共に複数のスポットの形成を示した。反応混合物を室温に冷却し、水（４０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を褐色粘性油（９００ｍｇ）として得た。精製：粗化合物を、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出することにより、ＦＣＣ１００～２００メッシュシリカゲルを使用して精製した。所望の純粋な分画を回収し、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（プロパ－１－エン－２－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８２２ｍｍｏｌ、収率５７．０％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４７．００$[M+H]^+$。

【０４１７】

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

【化９５】

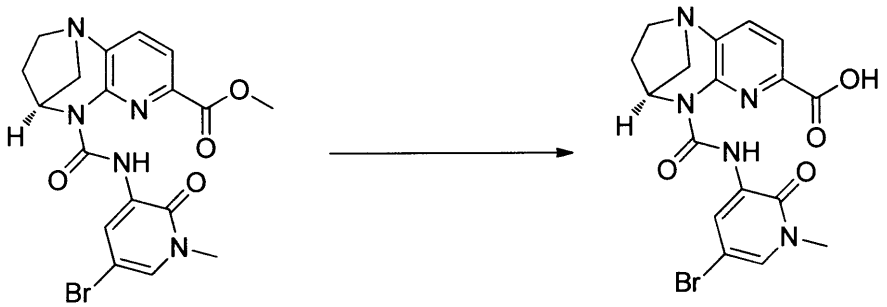


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＥＡ（４．７７ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２．０３０ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で１時間攪拌した。３－アミノ－５－ブロモ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（１．３８９ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液を反応混合物に添加し、７０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－メチル５－（（５－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．２ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、収率３９．７％）黒色粘性粗化合物が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．９６［Ｍ＋２Ｈ］$^+$。

【０４１８】

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

【化９６】



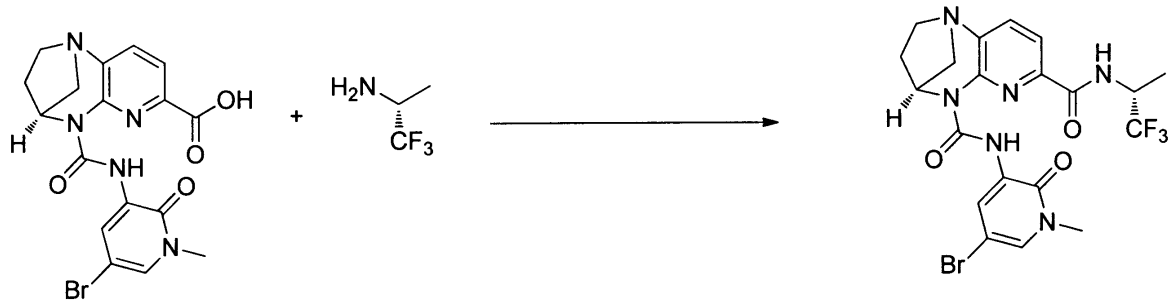
（４Ｓ）－メチル５－（（５－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．２ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物（０．２０６ｇ、４．９１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。水層を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化して、灰白色固体を析出させた。固体を濾過し、十分乾燥させると、（４Ｓ）－５－

（（５－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．０ｇ、２．１５２ｍｍｏｌ、収率４３．８％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４１９】

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

【化９７】

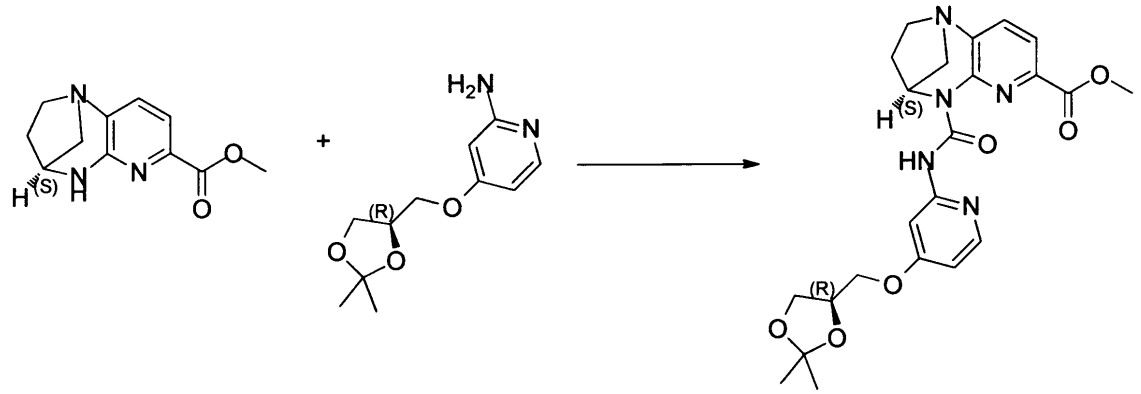


（４Ｓ）－５－（（５－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（９５０ｍｇ、２．１８８ｍｍｏｌ）のピリジン（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素雰囲気下０℃でＥＤＣ（８３９ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を０℃で３０分間攪拌した。反応混合物に（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（６５４ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１８時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を真空下で濃縮して粗化合物を得て、粗化合物を氷冷水（５０ｍＬ）で希釈し、１０分間攪拌し、固体を析出させた。固体を濾過し、十分乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９００ｍｇ、１．６６３ｍｍｏｌ、収率７６％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２８．９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２０】

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

【化９８】

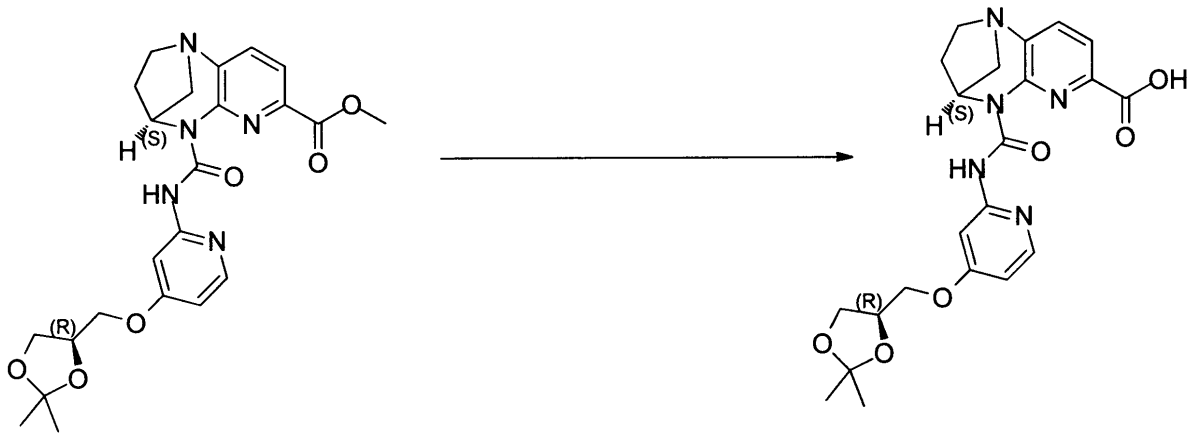


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．２５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７．１５ｍＬ、５１．３ｍｍｏｌ）を０℃でテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）に溶解し、得られた黄色溶液を室温で１０分間攪拌した。次いで、トリホスゲン（３．０５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で４５分間攪拌した。（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（２．３０１ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃で２分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を２４時間７０℃に加熱した。反応の進行をＤＣＭ中５％ＭｅＯＨのＴＬＣで監視し、ＴＬＣは２４時間後に複数のスポットの形成およびＳＭの完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をシリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．２ｇ、６．０９ｍｍｏｌ、収率５９．４％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７０．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２１】

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

【化９９】

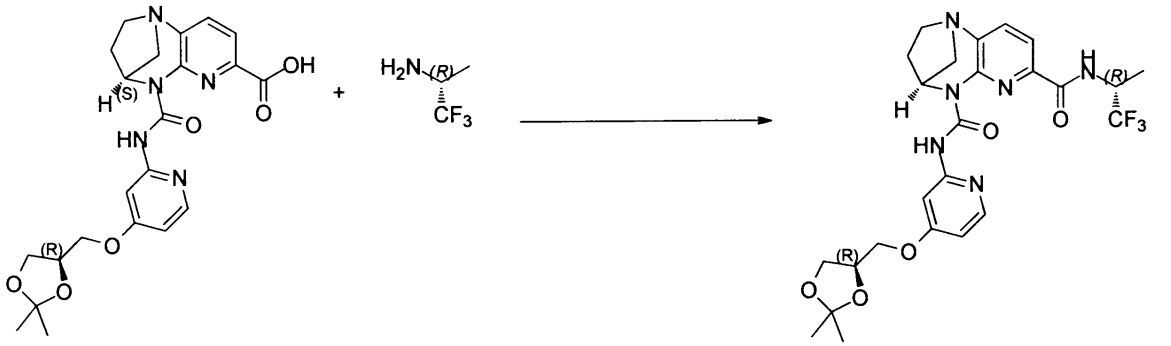


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．２５ｇ、４．７９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０．００ｍＬ）、メタノール（１０．００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、窒素下０℃で、水（３ｍＬ）中ＬｉＯＨ（０．５７４ｇ、２３．９６ｍｍｏｌ）を２分間にわたって添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および新たな極性スポットの形成を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、次いで、水６ｍＬで希釈し、次いで、飽和クエン酸で中和してｐＨを中性にした。この過程の間に、灰白色物が沈殿し、真空下で濾過し、乾燥させて白色固体を得て、これをジエチルエーテル（２０ｍＬ×２）を用いて研和すると、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．８ｇ、３．９３ｍｍｏｌ、収率８２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５６．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２２】

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

【化１００】



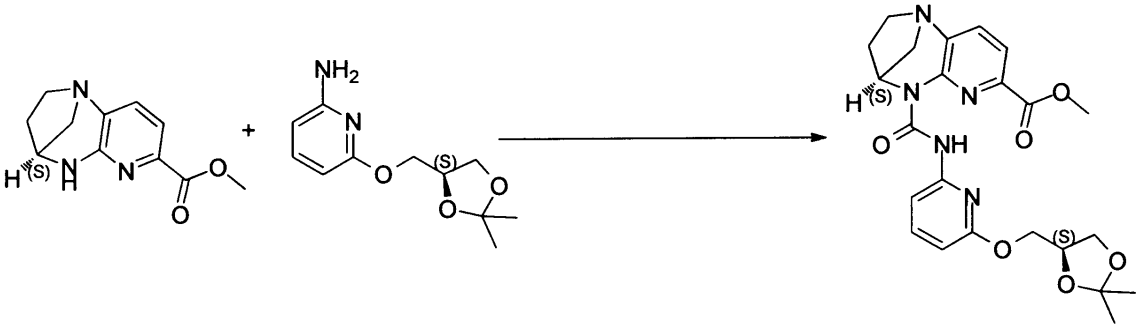
（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ

－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、１．７５６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）に溶解し、得られた黄色溶液を窒素下０℃で１０分間攪拌した。次いで、ＴＥＡ（０．２４５ｍＬ、１．７５６ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（１３３６ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間攪拌した後、窒素下で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１９９ｍｇ、１．７５６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費および極性スポットを示した。反応混合物を氷冷水（２０ｍｌ）に注ぎ入れ、淡褐色固体を沈殿させ、濾過し、真空下におくと、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ、収率３０．８％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５１．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２３】

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

【化１０１】

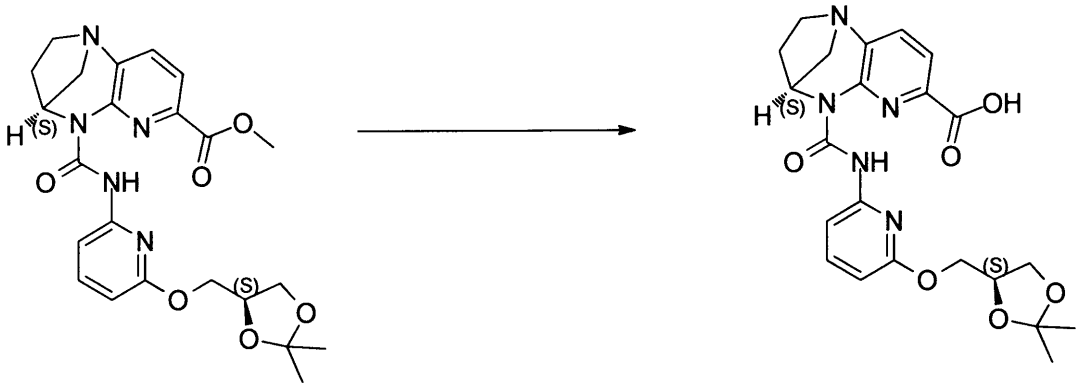


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）中溶液にトリエチルアミン（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（１．２２７ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１６時間攪拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（２×７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を８０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、１．８２０ｍｍｏｌ、収率３９．９％）が褐色液体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

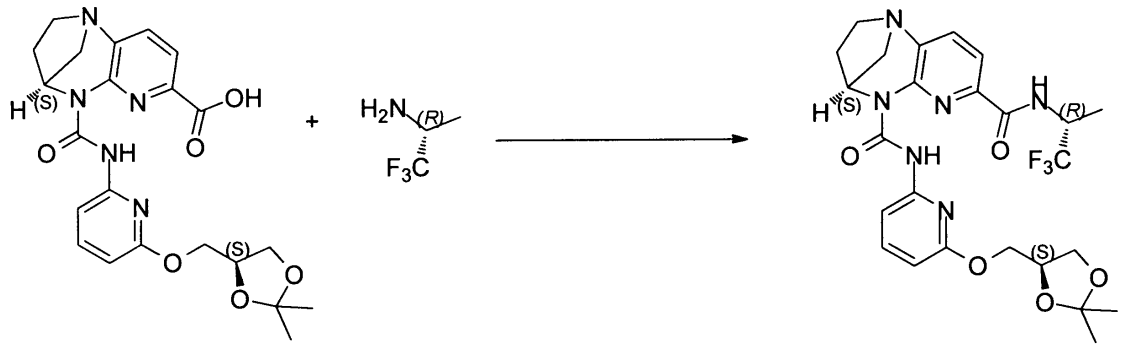
【０４２４】

（４Ｓ）－５－（（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ

－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成
【化１０２】



（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、２．５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２５ｍＬ）および水（２５．００ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．１６１ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を２５℃で５時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０４２５】
（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化１０３】



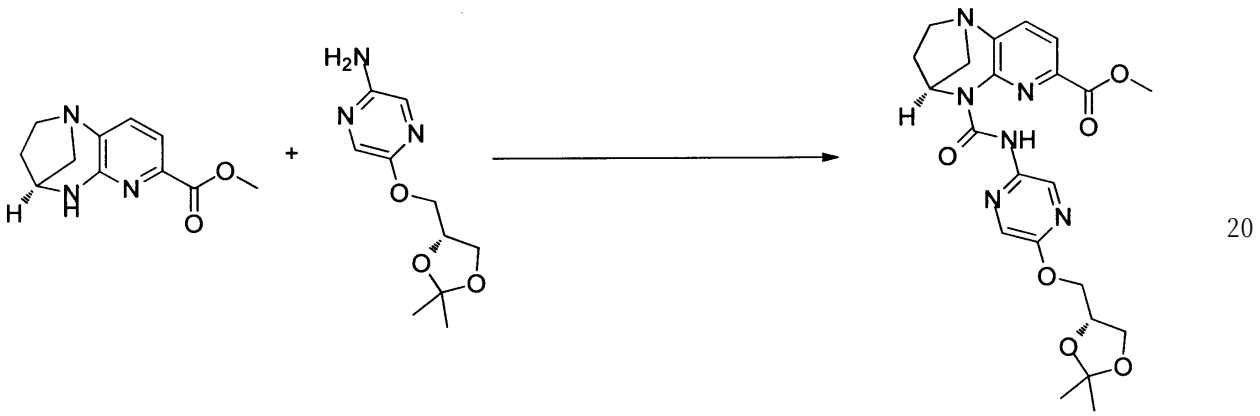
（４Ｓ）－５－（（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（０．５ｇ、１．０９８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中懸濁液に、窒素雰囲気下０℃で、ＨＡＴＵ（０．６２６ｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１９２ｍＬ、１．０９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。上記反応混合物に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（０．１４９ｇ、１．３１７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を

カラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２９０ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ、収率３５．８％）が黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２６】

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

【化１０４】

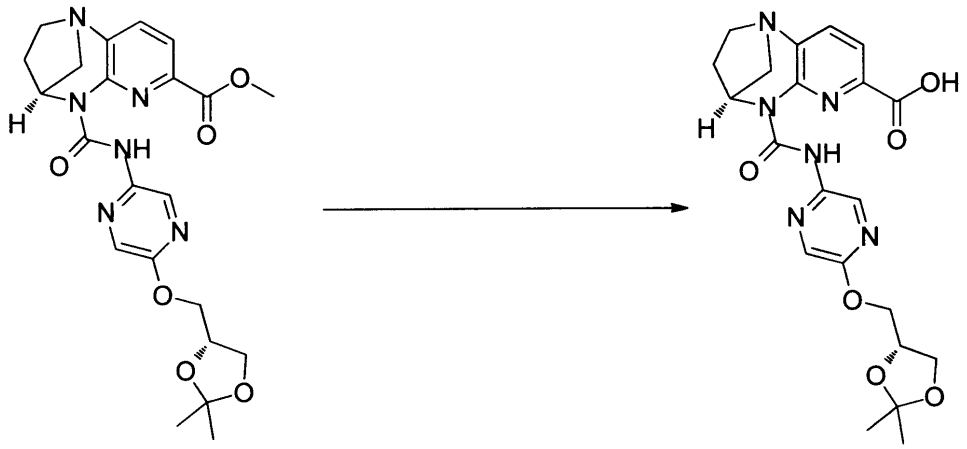


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．０ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（１．０８３ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．１８ｍＬ、２２．８１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下で添加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミン（１．５４１ｇ、６．８４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液を添加した。得られた反応混合物を７０℃で１８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣはＳＭが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、褐色粘性粗化合物を得て、これを１００～２００メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨで化合物を溶出し、純粋な画分を回収し、減圧下で蒸発させると、（４Ｓ）－メチル５－（（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．６５ｇ、３．４４ｍｍｏｌ、収率７６％）が黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７１．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２７】

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

【化１０５】

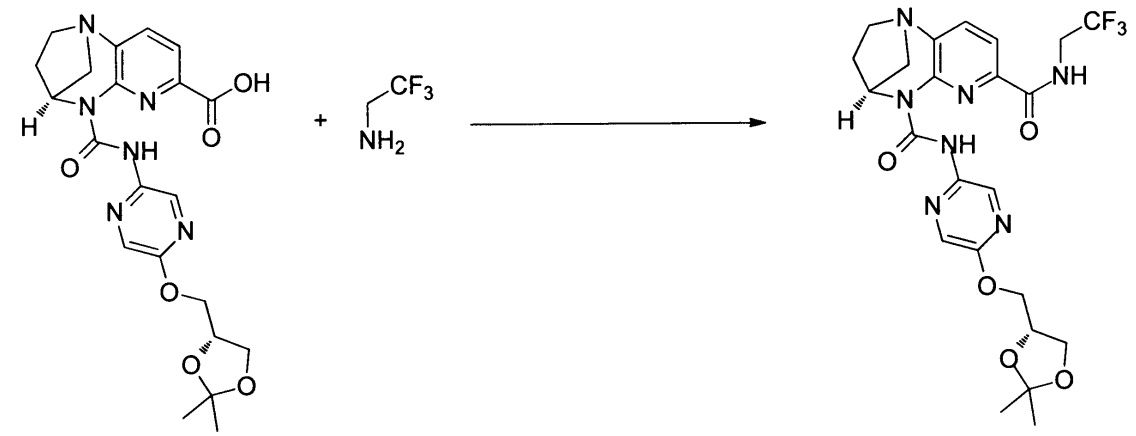


（４Ｓ）－メチル５－（（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．４ｇ、２．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、水酸化リチウム水和物（０．２５０ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で４時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得て、これを飽和クエン酸溶液で酸性化し、固体を析出させ、これを濾過し、十分乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．２ｇ、２．４３７ｍｍｏｌ、収率８２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２８】

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

【化１０６】



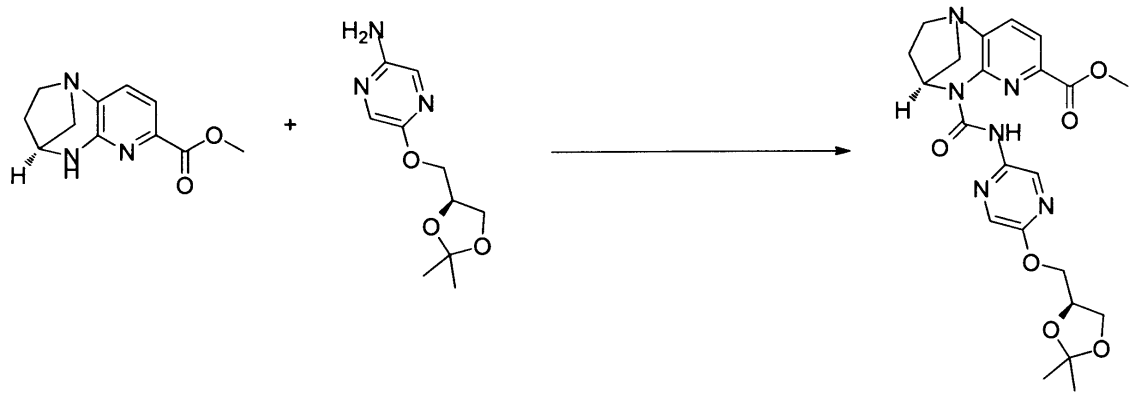
（４Ｓ）－５－（（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．２

ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１．４９９ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．０９９ｍＬ、７．８９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。得られた反応混合物に、０℃で２，２，２－トリフルオロエタンアミン（０．３９１ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３０ｍＬ）、食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得て、これを１００～２００メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物をＤＣＭ中３％ＭｅＯＨで溶出し、純粋な画分を回収し、減圧下で蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５２０ｍｇ、０．９６２ｍｍｏｌ、収率３６．６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３８．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４２９】

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

【化１０７】



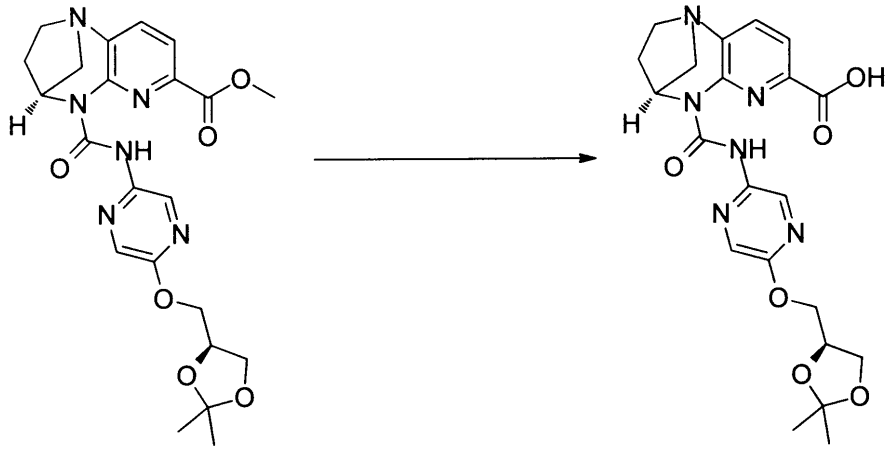
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（２．７１ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）、引き続いてトリエチルアミン（７．６３ｍＬ、５４．７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミン（２．０５５ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されて極性スポットを形成したことを示した。反応塊を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をシリカゲル（１００～２００）カラムに添加し、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃで溶出した。回収した分画：石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ純粋な生成物を溶出し、生成物分画を濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．２ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、収率５０．１％）が淡褐色固体として得られた。Ｌ

ＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７１．２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３０】

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

【化１０８】

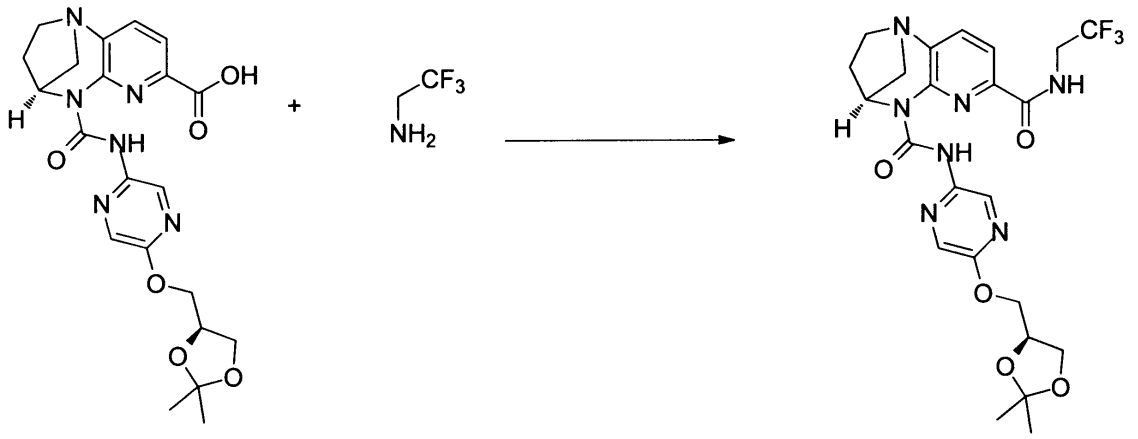


室温で攪拌した（４Ｓ）－メチル５－（（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、４．２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．３０５ｇ、１２．７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示した。ＴＨＦを真空下で濃縮し、０℃に冷却し、飽和クエン酸溶液で酸性化して固体を得た。固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．８ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、収率６９．６％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３１】

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

【化１０９】

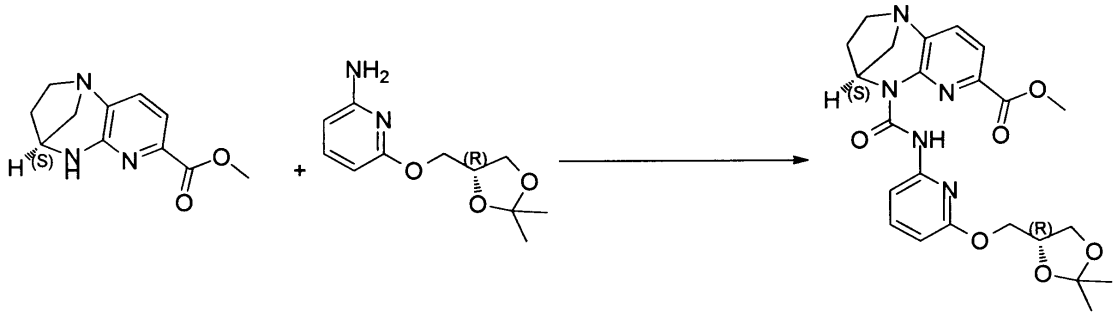


窒素下室温で攪拌した、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（２６０ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（１．５３１ｍＬ、８．７６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１３３３ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応塊を室温で１５分間攪拌した。これに、室温で２，２，２－トリフルオロエタンアミン（２６０ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応塊を室温で４時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されて非極性スポットを形成したことを示した。反応塊を氷冷水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗化合物が淡褐色粘性化合物として得られた。粗生成物をコンビフラッシュカラム（２４ｇ）に添加し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出した。回収画分：ＤＣＭ中３％メタノール生成物を溶出した。生成物分画を濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．５８２ｍｍｏｌ、収率３３．２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３８．１５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３２】

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

【化１１０】



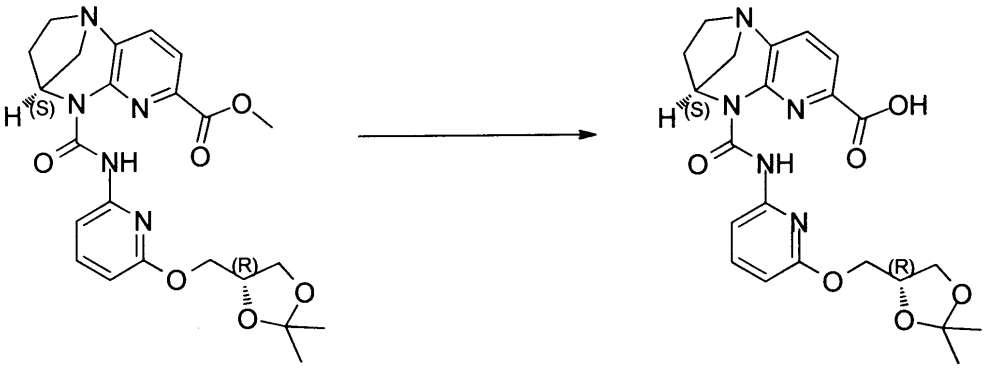
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．７ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）中溶液にトリエチルアミン（２．６７ｍＬ、１９

．１６ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（０．９４７ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（１．４３２ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を９０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、純粋な生成物（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（６８０ｍｇ、１．３０４ｍｍｏｌ、収率４０．８％）が褐色液体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７０．１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３３】

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

【化１１１】

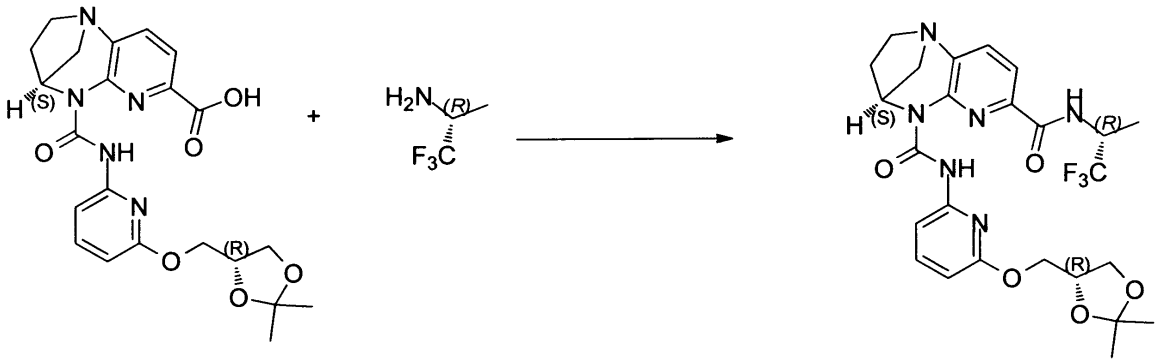


（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．６５ｇ、１．３８４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２５ｍＬ）および水（２５．００ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．０８７ｇ、２．０７７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を２５℃で５時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５６．２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３４】

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

【化１１２】

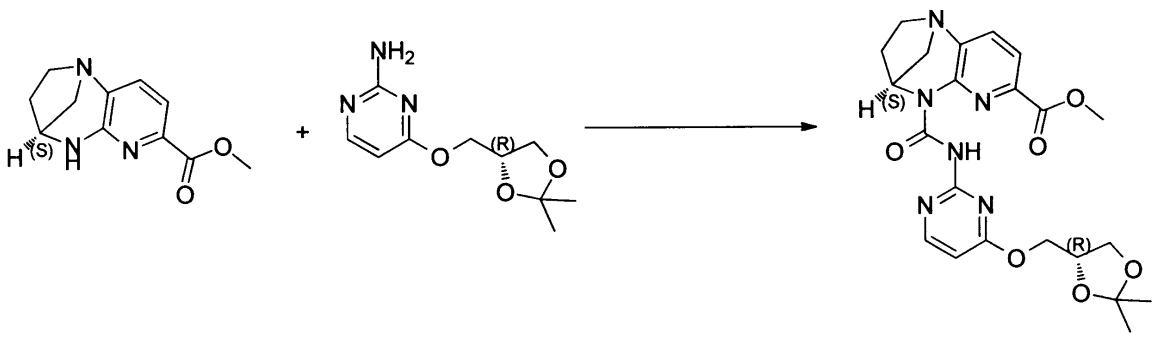


（４Ｓ）－５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（０．４８ｇ、１．０５４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中懸濁液に、窒素雰囲気下０℃で、ＨＡＴＵ（０．６０１ｇ、１．５８１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１８４ｍＬ、１．０５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。上記反応混合物に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（０．１４３ｇ、１．２６５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４３０ｍｇ、０．７４５ｍｍｏｌ、収率７０．７％）が褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５１．３９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３５】

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

【化１１３】



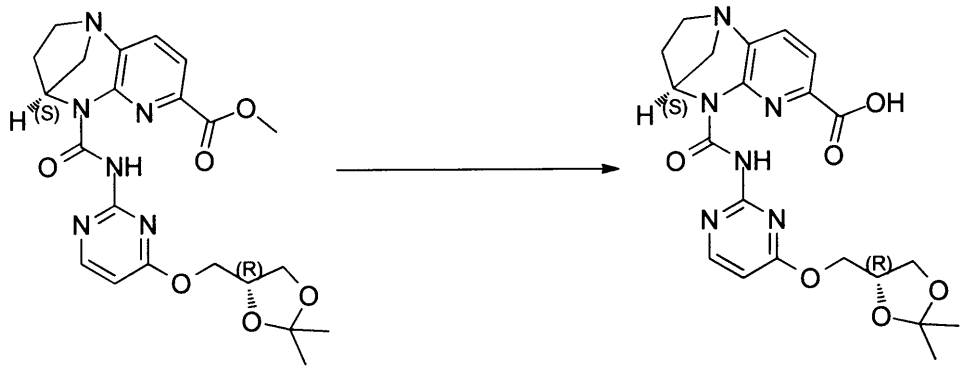
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．５ｇ、２．２８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液にトリエチルアミン（１．９０７ｍＬ、１３．６８ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（０．６７７ｇ、２．２８１ｍｍｏｌ）を０℃で添

加した。反応混合物を室温で１時間攪拌し、（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（１．０２７ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（４０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を８０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、純粋な生成物（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５４０ｍｇ、０．７９７ｍｍｏｌ、収率３４．９％）が褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７１．００$(M+H)^+$。

【０４３６】

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

【化１１４】

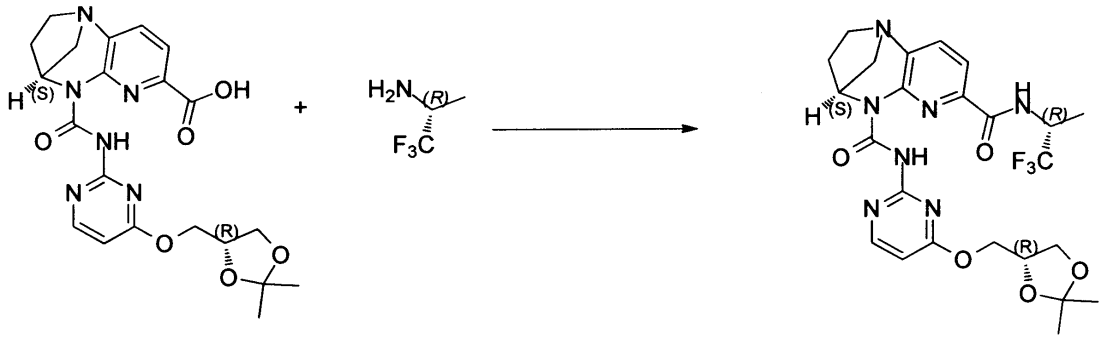


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５４０ｍｇ、１．１４８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（１５．００ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム（５５．０ｍｇ、２．２９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．２０$(M+H)^+$。

【０４３７】

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

【化１１５】

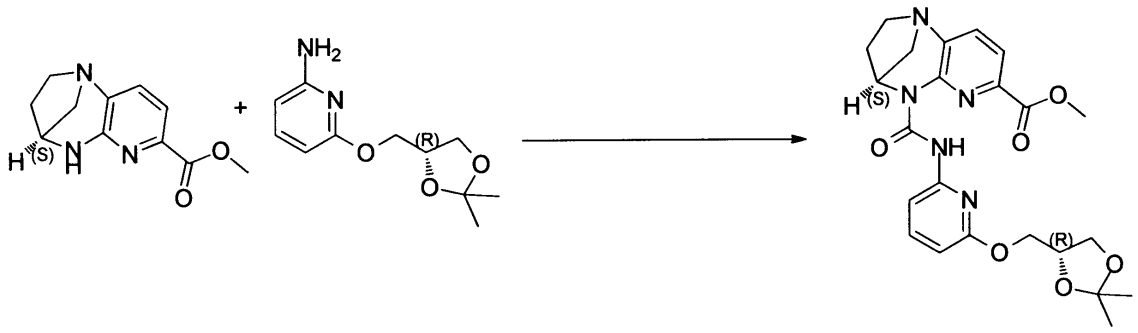


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（０．５ｇ、１．０９５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下０℃で、ＨＡＴＵ（０．６２５ｇ、１．６４３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１９１ｍＬ、１．０９５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。上記反応混合物に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（０．１９７ｇ、１．３１４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を５％ＭｅＯＨ／ＣＤＣＭで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ、収率４２．２％）が褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．３０$(M+H)^+$。

【０４３８】

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

【化１１６】



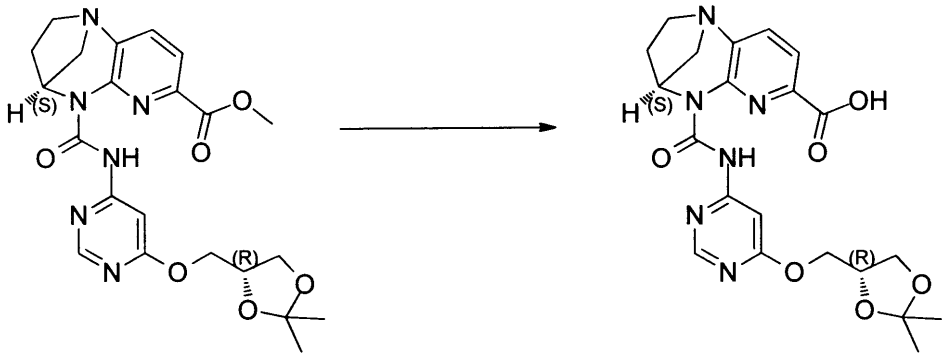
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．７ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１２ｍＬ）中溶液にトリエチルアミン（２．６７ｍＬ、１９．１６ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（０．９４７ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した

。反応混合物を室温で１時間撹拌し、（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（１．４３８ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（６８０ｍｇ、０．９９８ｍｍｏｌ、収率３１．３％）が褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７１．２$(M+H)^+$。

【０４３９】

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

【化１１７】

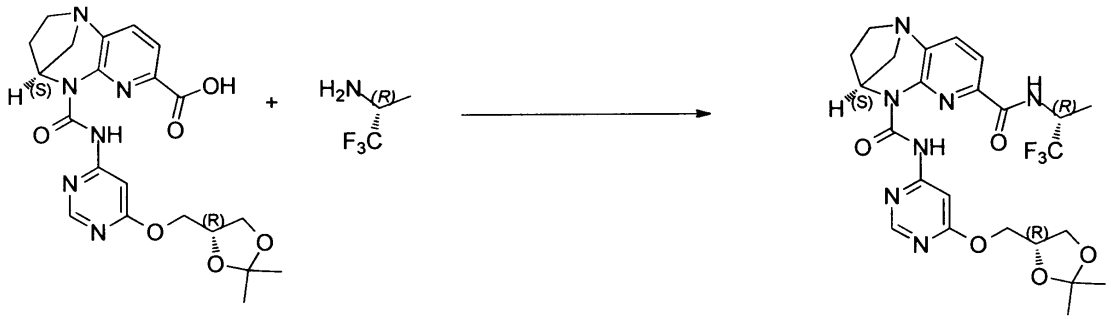


（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．６５ｇ、１．３８２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（１５．００ｍＬ）中溶液に、水酸化リチウム（０．０６６ｇ、２．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を次の工程に直接使用した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．００$(M+H)^+$。

【０４４０】

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

【化１１８】

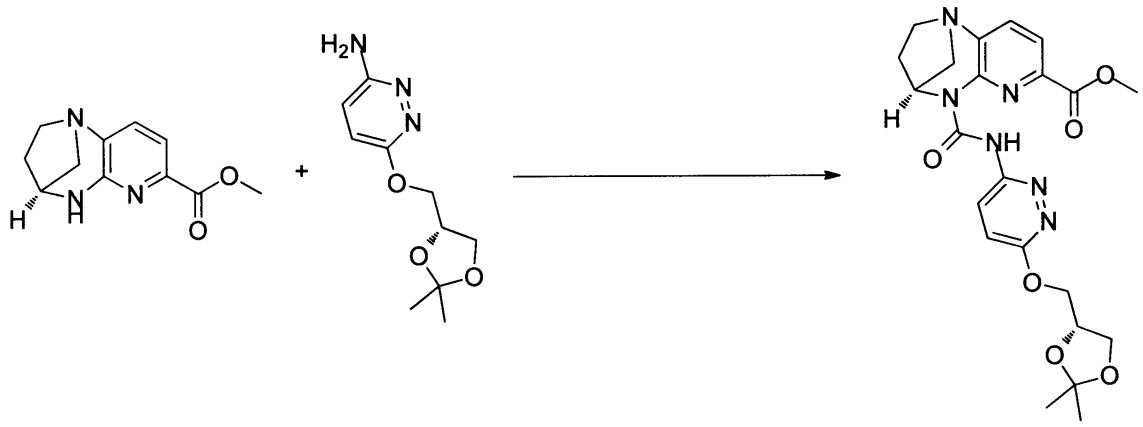


（４Ｓ）－５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（０．７ｇ、１．５３４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２５ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下０℃で、ＨＡＴＵ（０．８７５ｇ、２．３００ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８０４ｍＬ、４．６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。上記反応混合物に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（０．２７５ｇ、１．８４０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×７５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製し、生成物を５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出した。回収した分画を蒸発させると、生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５８０ｍｇ、０．６４２ｍｍｏｌ、収率４１．９％）が褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４１】

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

【化１１９】



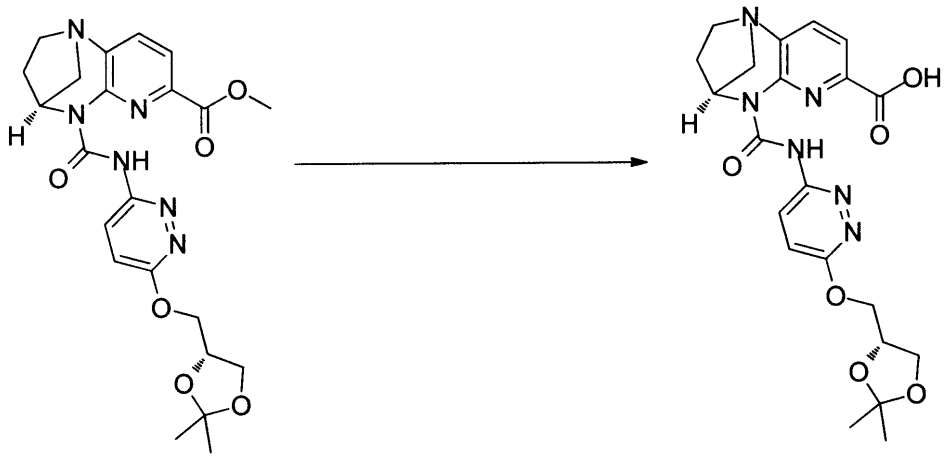
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）のテトラヒ

ドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（２．７１ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（６．３６ｍＬ、４５．６ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－アミン（３．０８ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）および酢酸エチル（２×３０ｍＬ）を添加した。合わせた有機相を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカ（１００～２００メッシュ）を使用するカラムによって精製した。（溶離液として１～８０％酢酸エチル／石油エーテル）。回収した分画を減圧下で蒸発させると、（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、収率３１．９％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）４７１．１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４２】

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

【化１２０】

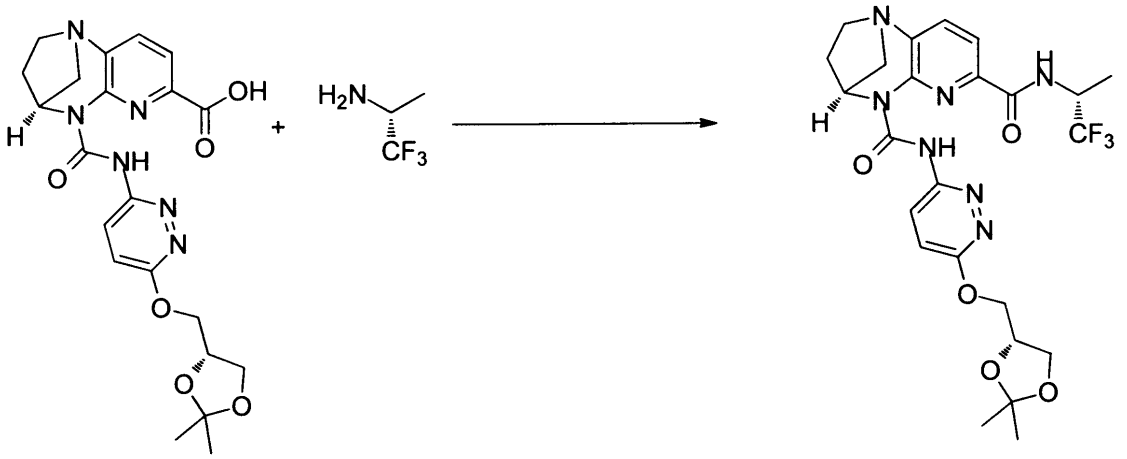


（４Ｓ）－メチル５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（８ｍＬ）中撹拌溶液。これに、室温でＬｉＯＨ（０．１５３ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物から溶媒を減圧下で完全に蒸留して固体を得た。得られた固体を、さらなる精製を行わず、次の工程に直接使用した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）４５７．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４３】

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

【化１２１】

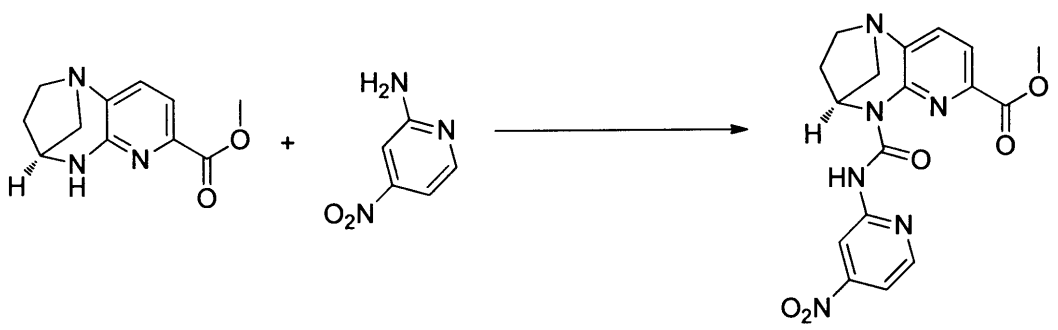


窒素下室温で攪拌した、（４Ｓ）－５－（（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）カルバモイル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７００ｍｇ、１．５３４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（５８３ｍｇ、１．５３４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４０２ｍＬ、２．３００ｍｍｏｌ）を添加した。これに、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（２２９ｍｇ、１．５３４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を水２×２５ｍｌでクエンチし、酢酸エチル２×５０ｍｌで抽出し、有機層を食塩水溶液（１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。得られた粗生成物をシリカ（１００～２００メッシュ；溶離剤として石油エーテル中１～７０％酢酸エチル）を使用するカラムによって精製した。回収した分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ、収率２９．３％）が黄色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４４】

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

【化１２２】



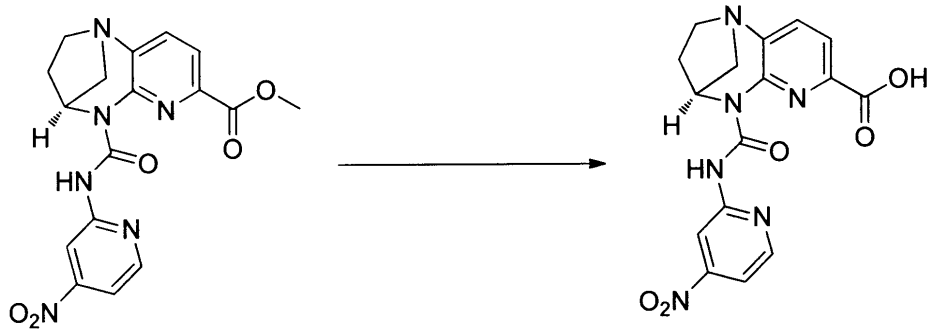
トリホスゲン（５．４１ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）を（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カル

ボキシレート（４ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１５．２６ｍＬ、１０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１２０ｍＬ）中撹拌溶液に窒素下２８℃で添加した。反応混合物を室温で４５分間撹拌し、４－ニトロピリジン－２－アミン（７．６１ｇ、５４．７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水（６０ｍＬ）とジクロロメタン（２×１００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。粗生成物をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、次いで、これにシリカゲル（１００～２００）を添加し、生成物をヘキサン中９０～９５％（勾配）酢酸エチルで溶出すると、純粋な化合物（４Ｓ）－メチル５－（（４－ニトロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４．８ｇ、１０．０３ｍｍｏｌ、収率５５．０％）が黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８４．９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４４５】

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

【化１２３】

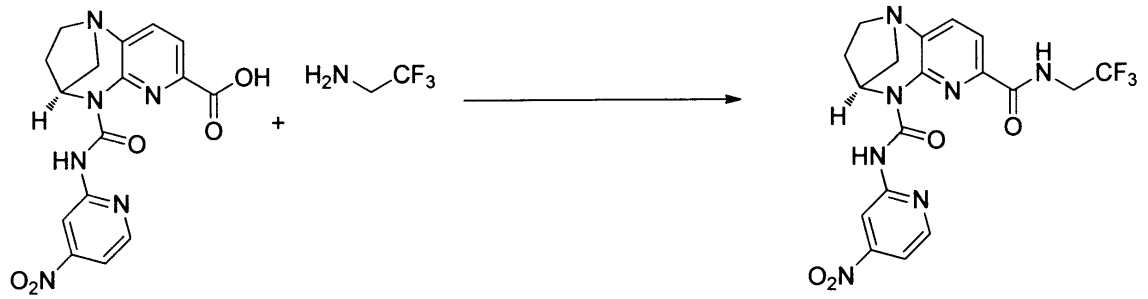


水（１０ｍＬ）中ＬｉＯＨ．H_2O（０．５９８ｇ、２４．９８ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル５－（（４－ニトロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４．８ｇ、１２．４９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加した。反応混合物を２６℃で２時間撹拌した。溶媒（ＴＨＦ）を減圧下で除去し、水で希釈し、０℃で飽和クエン酸（ｐＨ；５～６）で酸性化し、１５分間撹拌した。得られた固体をブフナー漏斗を通して濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（４－ニトロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３．８ｍｇ、９．３４μｍｏｌ、収率０．０７５％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７１．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４６】

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

【化１２４】

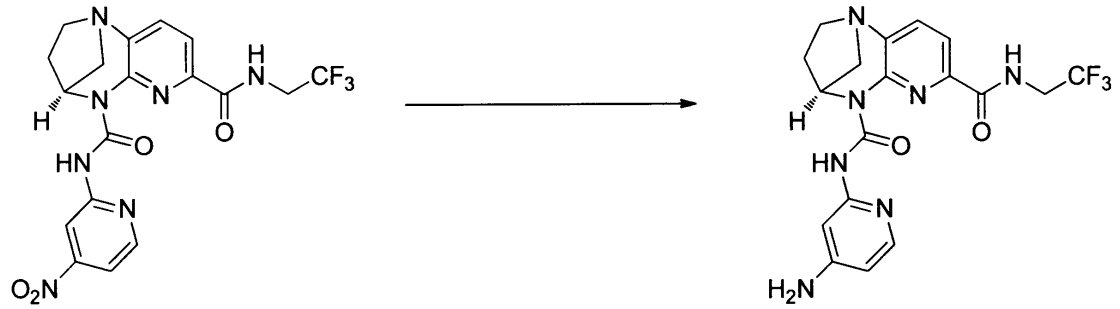


ＤＩＰＥＡ（８．９６ｍＬ、５１．３ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－５－（（４－ニトロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３．８ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（２．０８６ｇ、１５．３９ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（５．８５ｇ、１５．３９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３０ｍＬ）中撹拌溶液に窒素下０℃で添加した。反応混合物を２６℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）とＤＣＭ（２×１００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジクロロメタン（５０ｍＬ）に溶解し、次いで、これに中性アルミナを添加し、生成物をヘキサン中５０～５５％酢酸エチルで溶出すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３．３ｇ、５．８０ｍｍｏｌ、収率５６．５％）が得られた。ＴＬＣ溶離液：１００％酢酸エチル　R_f－０．２；ＵＶ活性。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５２．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４７】

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

【化１２５】



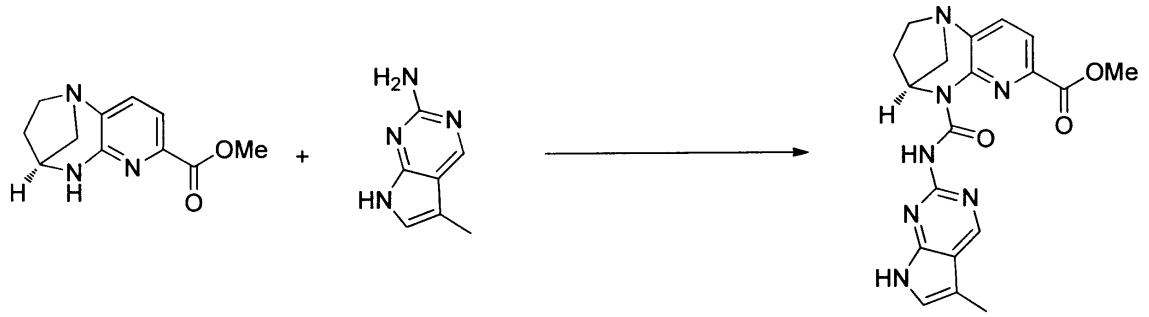
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３．３ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．１５６ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を水素雰囲気下２６℃で１６時間撹拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過し、エタノール（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、分析に供した。粗ＬＣＭＳは、所望の質量の９３％を示す。これを次の工程に使用した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２２．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４８】

（４Ｓ）－メチル５－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－

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

【化１２６】

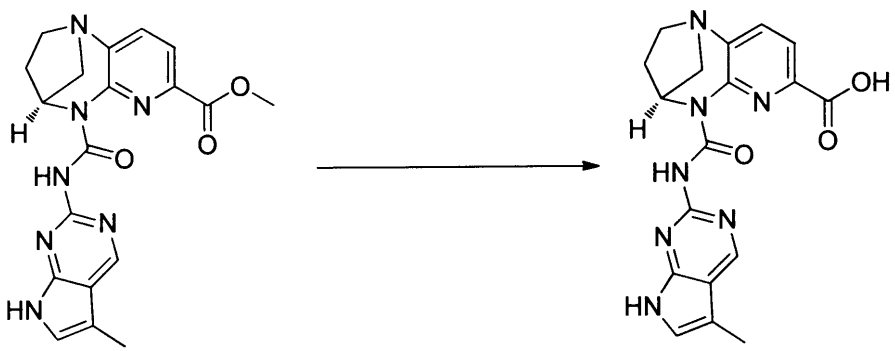


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．０ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）中攪拌溶液に窒素下２８℃で。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－アミン（２．０２７ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を６５℃で１６時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＭｅＯＨを使用するＧＲＡＣＥによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中５０％ＭｅＯＨで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－メチル５－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（７００ｍｇ、１．７１４ｍｍｏｌ、収率３７．６％）が得られた。ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、R_f－０．３；ＵＶ活性およびＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４４９】

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

【化１２７】



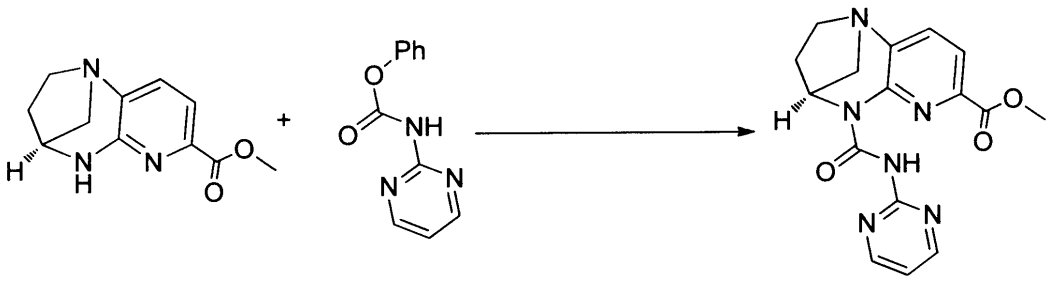
（４Ｓ）－メチル５－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３

－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．５２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）、水（６ｍＬ）中溶液に。反応混合物を０℃に冷却し、水酸化リチウム（７３．１ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）中溶液を添加した。反応物を２８℃で４時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣで監視した。溶媒を蒸発させ、水で希釈し、０℃で１Ｎ　ＨＣｌ（ｐＨ；４～５）で酸性化した。固体を濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．３０７ｍｍｏｌ、収率８６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５０】

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

【化１２８】

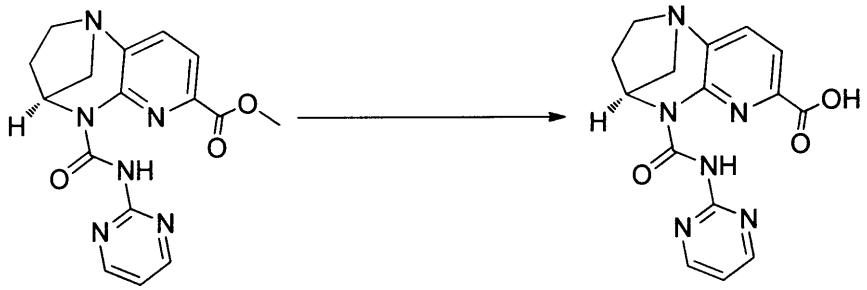


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４ｇ、１８．２４ｍｍｏｌ）、フェニルピリミジン－２－イルカルバメート（７．８５ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（７０ｍＬ）の混合物を２５０ｍｌの密閉管に装入した。ＤＭＡＰ（５．５７ｇ、４５．６ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた反応混合物を７０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示した。反応塊を真空下で濃縮して粗生成物を褐色固体として得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出した。回収した画分：ＤＣＭ中２％メタノール生成物を溶出した。生成物分画を濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（ピリミジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ、収率５６．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４１．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５１】

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

【化１２９】

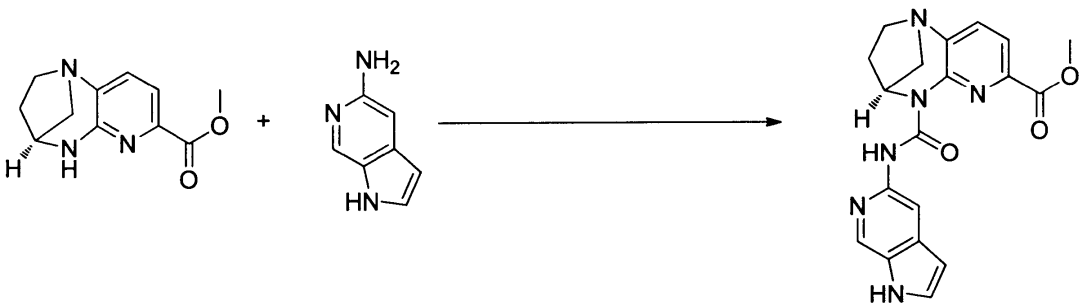


（４Ｓ）－メチル５－（ピリミジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５ｇ、１４．６９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）および水（２５ｍＬ）中混合物に、ＬｉＯＨ（０．７０４ｇ、２９．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費され、新たな極性スポットが形成されたことを示した。反応塊を真空下で濃縮してＴＨＦを除去し、反応混合物のｐＨを２Ｍ　ＨＣｌを用いて酸性に調整した。得られた固体を濾過し、石油エーテル（１００ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－５－（ピリミジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４ｇ、１２．１４ｍｍｏｌ、収率８３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３２７．１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５２】

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

【化１３０】



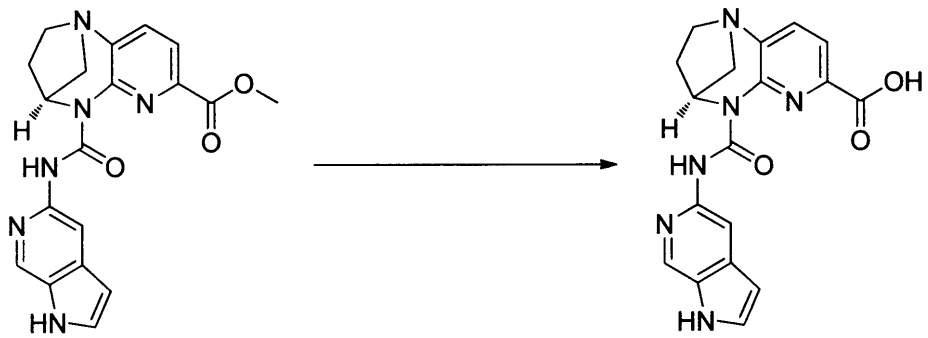
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４５ｍＬ）中溶液にトリエチルアミン（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を２８℃で添加した。反応混合物を２８℃で３０分間攪拌し、１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－アミン（１．５１８ｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１０時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。溶媒を減圧下で除去し、水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、飽和食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した（ＴＬＣ溶離液：１００％酢酸エチル：R_f－０．２；ＵＶ活性）。粗化合物をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解した。中性アルミナを粗化合物に添加し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物をヘキサン中８０～８５％酢酸エチルで溶出した。回収した画分を減圧下で蒸発させると、（４Ｓ）－メチル５－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］

ピリジン－５－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．２９７ｍｍｏｌ、収率５０．４％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５３】

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

【化１３１】

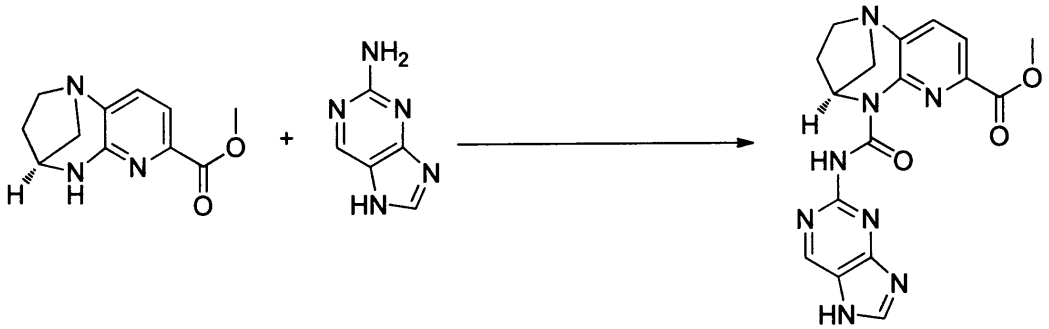


水（１０ｍＬ）中ＬｉＯＨ．H_2O（１１４ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル５－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．３７９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２５ｍＬ）中攪拌溶液に０℃で添加した。反応混合物を２８℃で４時間攪拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で酸性化した（ｐＨ：５～６まで）。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、トルエン（４０ｍＬ）と共蒸留すると、生成物（４Ｓ）－５－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．３７９ｍｍｏｌ、収率５８．０％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５４】

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

【化１３２】



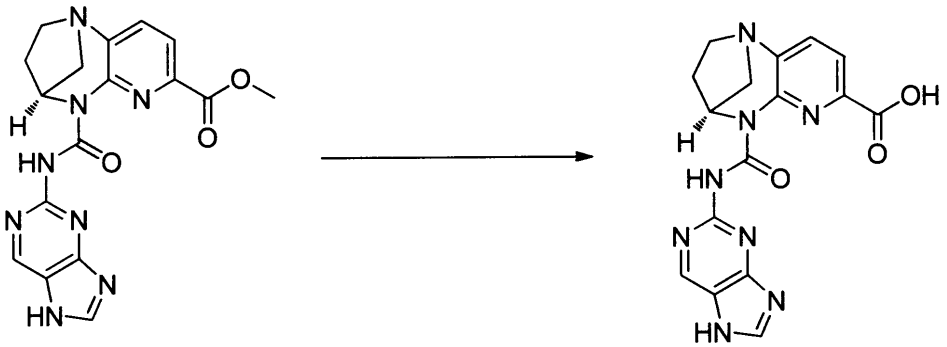
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．０ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）、トリ

ホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中攪拌溶液を、窒素下２８℃で。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。７Ｈ－プリン－２－アミン（１．８４９ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を６５℃で１６時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧＲＡＣＥによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中３５％ＭｅＯＨで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－メチル５－（（７Ｈ－プリン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．６３２ｍｍｏｌ、収率１３．８６％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５５】

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

【化１３３】

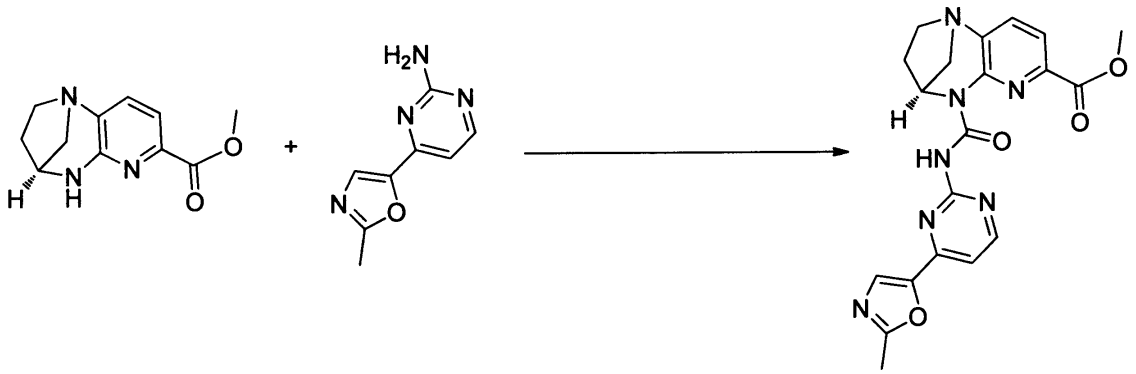


（４Ｓ）－メチル５－（（７Ｈ－プリン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．６５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）、水（４ｍＬ）中溶液に。反応混合物を０℃に冷却し、水酸化リチウム一水和物（５５．２ｍｇ、１．３１５ｍｍｏｌ）の水（１ｍＬ）中溶液を添加した。反応物を２８℃で４時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣで監視した。溶媒を蒸発させ、水で希釈し、０℃で１Ｎ　ＨＣｌ（ｐＨ；５～６）で酸性化した。水層を減圧下で蒸発させ、粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧＲＡＣＥによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中５０％ＭｅＯＨで溶出した。溶媒を蒸発させると、（４Ｓ）－５－（（７Ｈ－プリン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ、収率７４．０％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５６】

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

【化１３４】

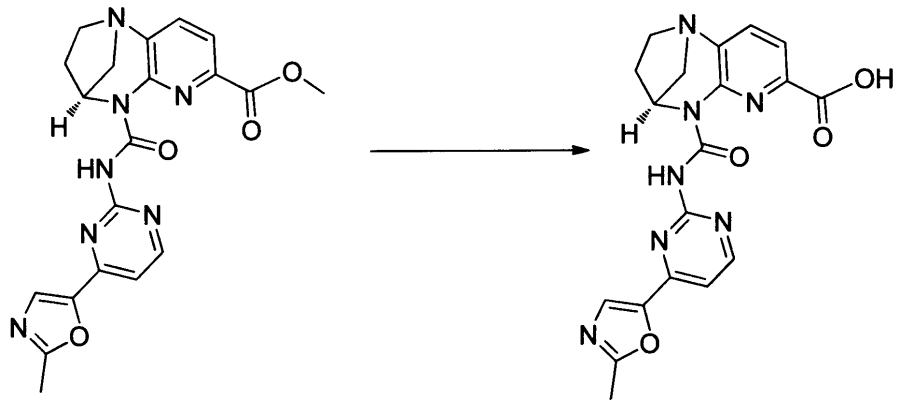


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．４ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（１．５１６ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５．３４ｍＬ、３８．３ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間攪拌した。３０分後、４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－アミン（１．１２５ｇ、６．３９ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を窒素条件下９０℃で１６時間維持した。反応の進行をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応塊を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で希釈した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム（２４ｇ、石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中ＥｔＯＡｃの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、１．９０６ｍｍｏｌ、収率２９．９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２２．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５７】

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

【化１３５】



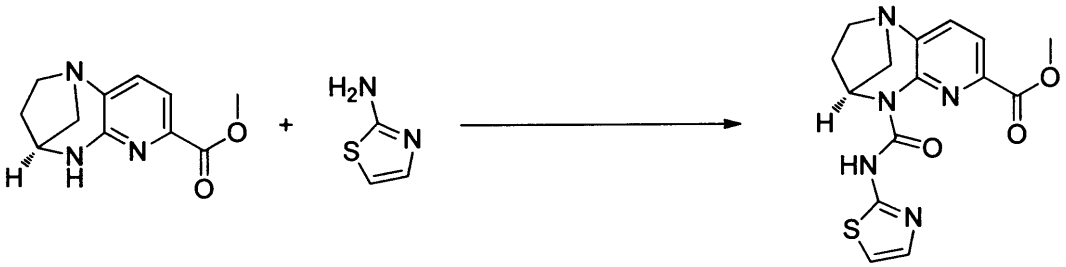
（４Ｓ）－メチル５－（（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，

３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、２．３７３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、水酸化リチウム（０．０５７ｇ、２．３７３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは極性スポットの形成および出発材料の完全な消費を示した。ＴＨＦを完全に蒸発させ、反応混合物を水（３０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍｌ×２）で洗浄した。水層ｐＨを、クエン酸を用いて酸性に調整して、固体を沈殿させなかった。水層をＤＣＭ（２×５０ｍｌ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－５－（（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．１５１ｍｍｏｌ、収率４８．５％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０８．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５８】

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

【化１３６】

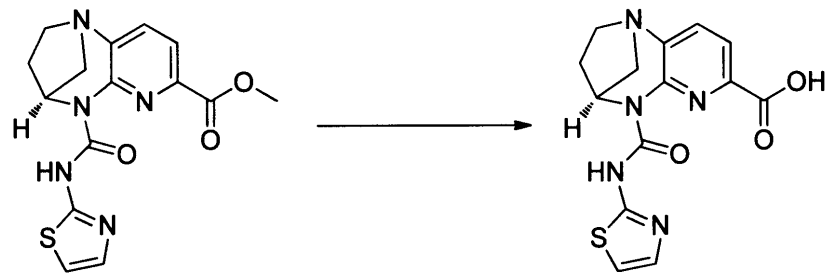


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．９１２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．７６３ｍＬ、５．４７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（２７１ｍｇ、０．９１２ｍｍｏｌ）を窒素下２８℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、チアゾール－２－アミン（１３７ｍｇ、１．３６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２８℃に冷却し、反応混合物を水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧＲＡＣＥによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中２５％ＡＣＮで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－メチル５－（チアゾール－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、収率２６．２％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４６．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４５９】

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

【化１３７】

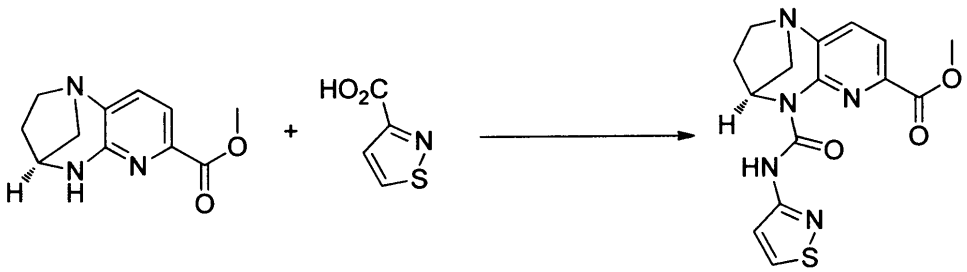


（４Ｓ）－メチル５－（チアゾール－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（１０．４０ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて粗残渣を得て、ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）で酸性化した。水溶液をＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄すると、（４Ｓ）－５－（チアゾール－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、収率５１．９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３２．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６０】

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

【化１３８】



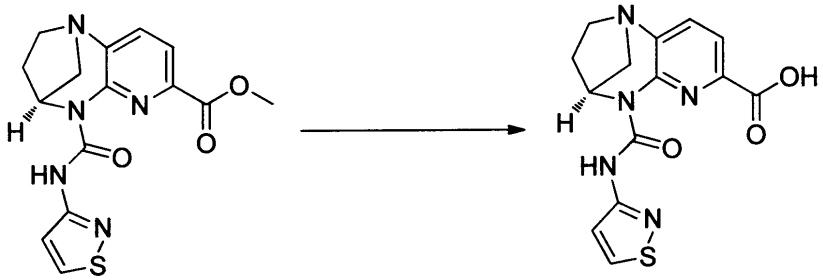
手順：イソチアゾール－３－カルボン酸（７００ｍｇ、５．４２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．７５６ｍＬ、５．４２ｍｍｏｌ）およびＤＰＰＡ（１．０３２ｍＬ、５．４２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２８℃で２時間撹拌した。（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（８３２ｍｇ、３．７９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、反応混合物を１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を２８℃に冷却し、水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）に分配した。ＥｔＯＡｃ層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中４５％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、純粋な（４Ｓ）－メチル５－（イソチアゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４

］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７４ｍｍｏｌ、収率２５．４％）が黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４６．０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６１】

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

【化１３９】

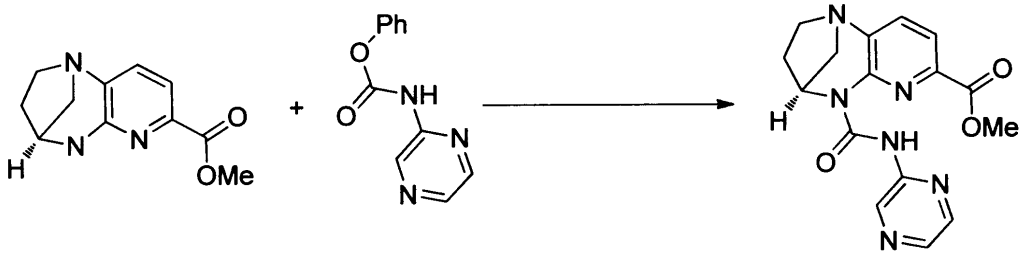


（４Ｓ）－メチル５－（イソチアゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．１５８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＬｉＯＨ（４１．６ｍｇ、１．７３７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて粗残渣を得て、飽和クエン酸溶液（１０ｍＬ）で酸性化した。水溶液をＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルで洗浄すると、（４Ｓ）－５－（イソチアゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．４６２ｍｍｏｌ、収率３９．９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３２．３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６２】

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

【化１４０】



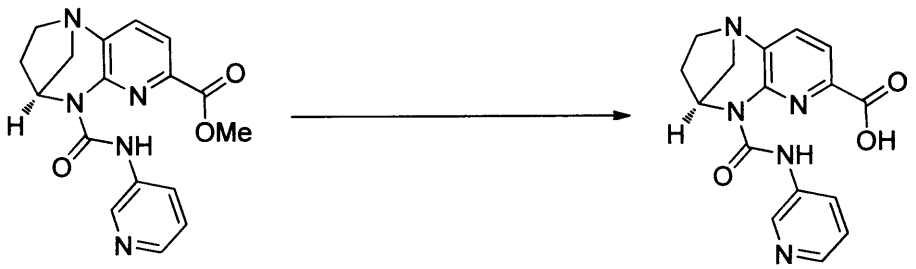
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．７ｇ、７．７５ｍｍｏｌ）、フェニルピリジン－３－イルカルバメート（４．１５ｇ、１９．３９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中溶液に、ＤＭＡＰ（２．３６８ｇ、１９．３９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、出発材料が存在しないことおよび新たなスポットの形成を示す）、反応塊を濃縮して粗化合物を淡褐色液体として得た。精製：粗物質をシリカゲルカラム（２４

ｇ、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の生成物（４Ｓ）－メチル５－（ピリジン－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、収率６０．２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４６３】

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

【化１４１】

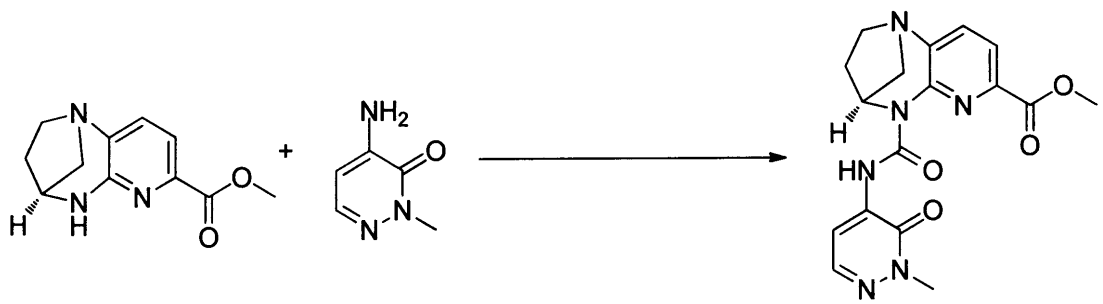


（４Ｓ）－メチル５－（ピリジン－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．００ｇ、５．８９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、水（１０ｍＬ）、引き続いてＬｉＯＨ（０．２８２ｇ、１１．７９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で５時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、出発材料が存在しないことおよび極性の新たなスポットを示す）、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体を水（２０ｍＬ）に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨを５に調整して沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させると、純粋な化合物（４Ｓ）－５－（ピリジン－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．８ｇ、５．４９ｍｍｏｌ、収率９３％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３２６．０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６４】

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

【化１４２】



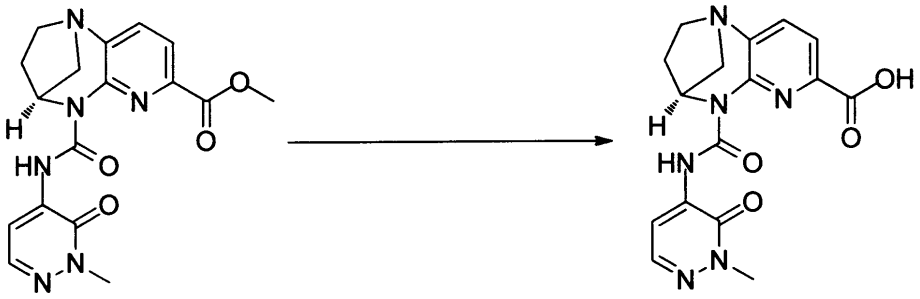
トリホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（７５ｍＬ）中攪拌溶液に窒素下２８℃で添加した

。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。４－アミノ－２－メチルピリダジン－３（２Ｈ）－オン（１．７１２ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２８℃に冷却し、反応混合物を水（２ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧＲＡＣＥによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中３５％ＡＣＮで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－メチル５－（（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ、収率６３．９％）が黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７１．００$(M+H)^+$。

【０４６５】

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

【化１４３】

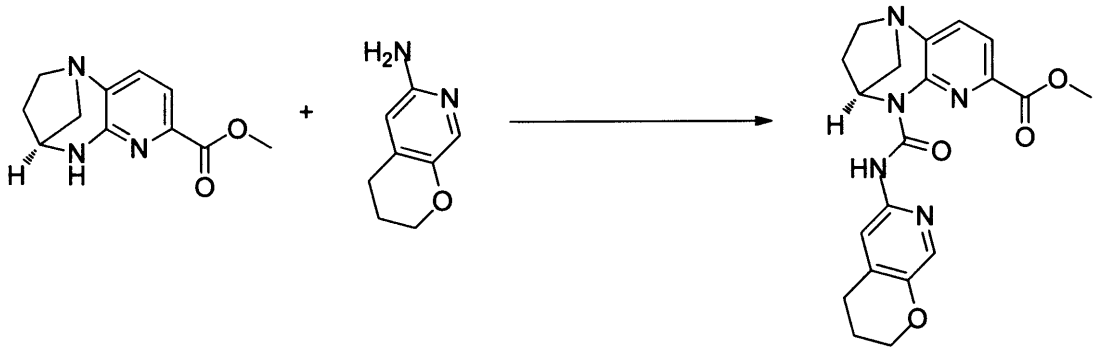


ＬｉＯＨ（０．１５５ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル５－（（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させて粗残渣を得て、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で酸性化した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７７０ｍｇ、１．８５５ｍｍｏｌ、収率５７．３％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５７．００$(M+H)^+$。

【０４６６】

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

【化１４４】

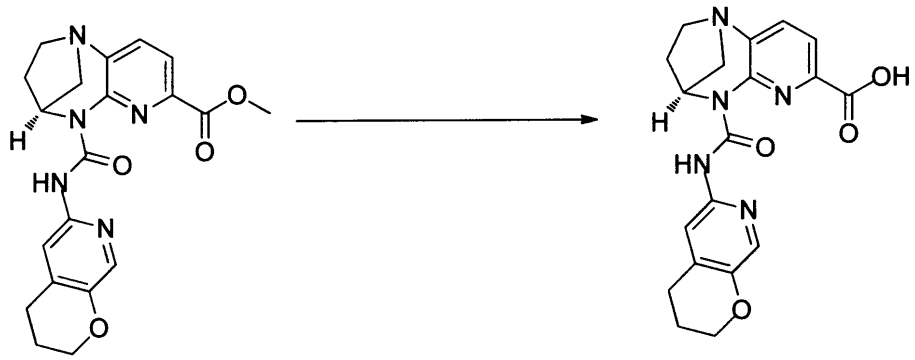


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３ｍＬ）中懸濁液に、室温で３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－アミン、引き続いてトリホスゲン（１２１８ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加した。２０分間攪拌した後、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－アミン（９２５ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ）を反応塊に添加し、次いで、反応混合物を７５℃で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が消費され、新たなスポットが主要スポットとして出発材料のすぐ上で観察された）、水（７０ｍＬ）を反応塊に添加し、水層を酢酸エチル（２×１０ｍｌ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色液体を得た。精製：粗物質をシリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中１．８％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、化合物（４Ｓ）－メチル５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．０８３ｍｍｏｌ、収率５０．７％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９６．００（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４６７】

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

【化１４５】



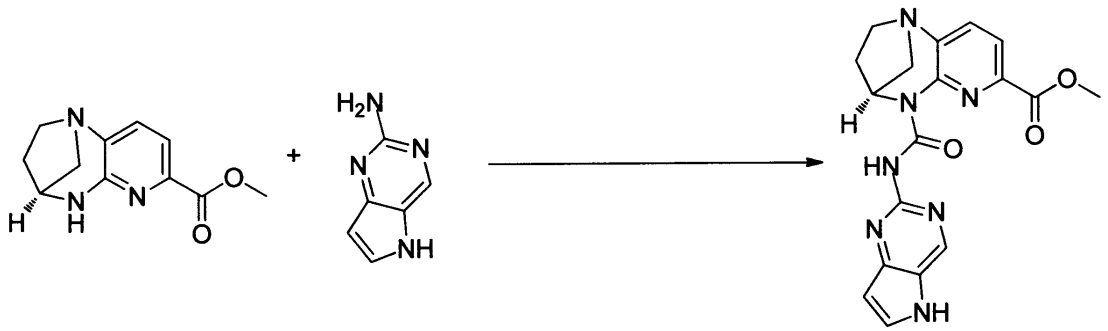
（４Ｓ）－メチル５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．２７６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）中溶液に、水（５．００ｍＬ）、引き

続いてＬｉＯＨ（１０９ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で３時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が存在しないことおよび新たなスポットが極性で観察されたことを示す）、反応塊を濃縮し、得られた固体を水（５ｍＬ）に溶解し、水層を２Ｎ　ＨＣｌで酸性化（ｐＨ＝２）した。水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（４×１００ＭＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、（４Ｓ）－５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５５０ｍｇ、１．３９３ｍｍｏｌ、収率６１．２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（$_{m/z}$）：３８２．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４６８】

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

【化１４６】

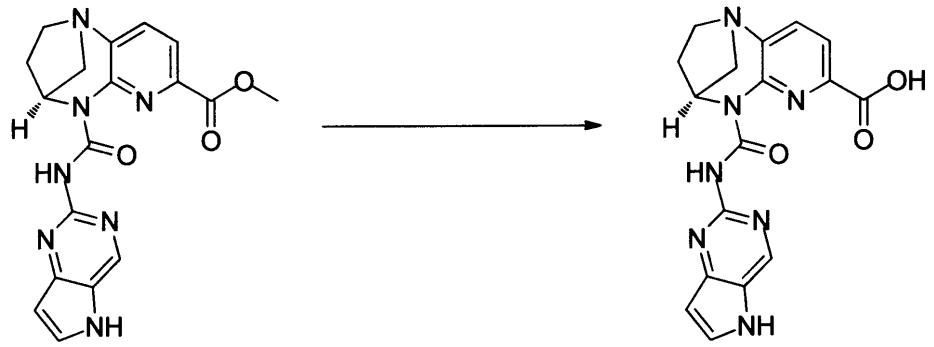


ＴＥＡ（０．３８１ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（０．１３５ｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）を（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．１ｇ、０．４５６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に窒素下２８℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－アミン（０．１８４ｇ、１．３６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水（１０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－メチル５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（０．１２０ｇ、０．１４２ｍｍｏｌ、収率３１．２％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４６９】

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

【化１４７】

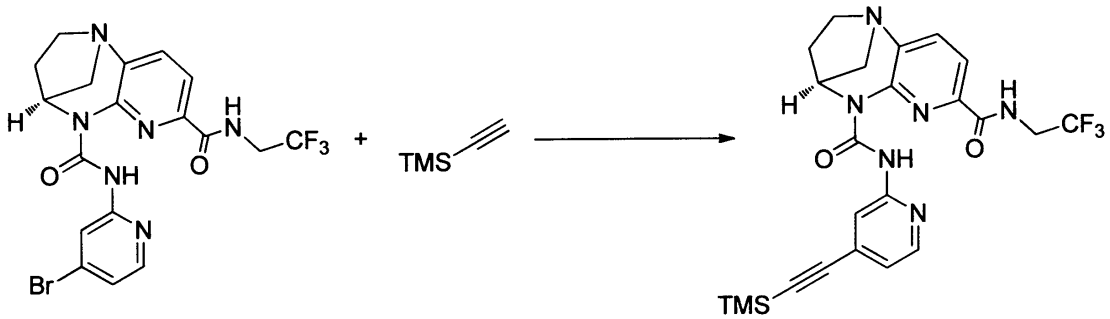


水（０．５ｍＬ）中水酸化リチウム一水和物（１３．２７ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）中撹拌溶液に室温で添加した。反応混合物を２６℃で２時間撹拌した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、１Ｎ　ＨＣｌ溶液で酸性化した。反応混合物を減圧下で完全に蒸発させ、ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）を添加し、１５分間撹拌した。反応塊をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、ｃｅｌｉｔｅと共にＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ（５ｍｌ）によって洗浄した。濾液を蒸発させると、粗生成物（４Ｓ）－５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７０ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、収率４５．４％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７０】

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

【化１４８】



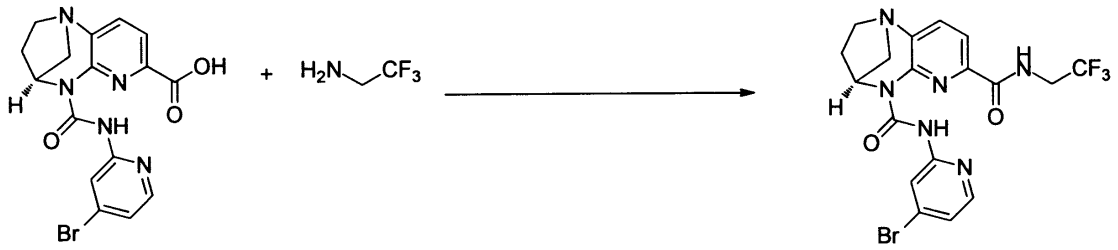
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１ｇ、２．０６１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、アルゴン下室温で脱気したヨウ化銅（Ｉ）（０．０３３ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．３９４ｍＬ、１７．１７ｍｍｏｌ）、エチニルトリメチルシラン（０．３３７ｇ、３．４３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．１２１ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を２０分間脱気し、その後、得られた反応混合物を６０℃で８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッ

ドで濾過し、濾液を蒸発させた。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈し、水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲルカラム（２４ｇ、石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７００ｍｇ、０．８８５ｍｍｏｌ、収率５１．５％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０３．１９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４７１】

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

【化１４９】

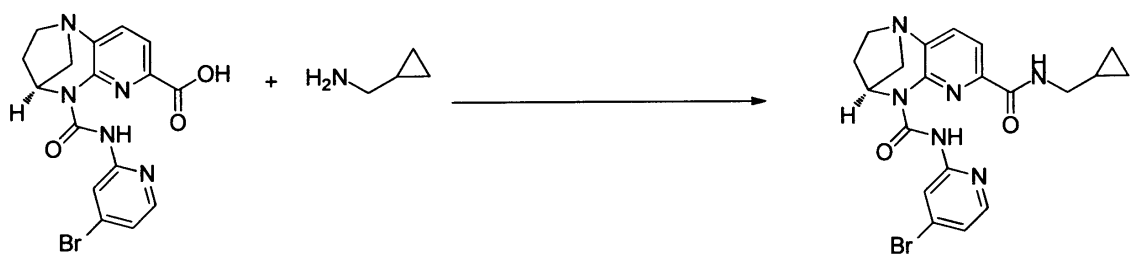


（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．４８４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１１２９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．７７８ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を同温度で１０分間攪拌した。２，２，２－トリフルオロエタンアミン（２９４ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）を０℃で反応塊に添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が存在しないことおよびＲｆ：０．５での新たなスポットの形成を示す）、水（２０ｍＬ）を反応塊に添加して固体沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４９０ｍｇ、０．８９４ｍｍｏｌ、収率６０．２％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８４．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４７２】

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

【化１５０】

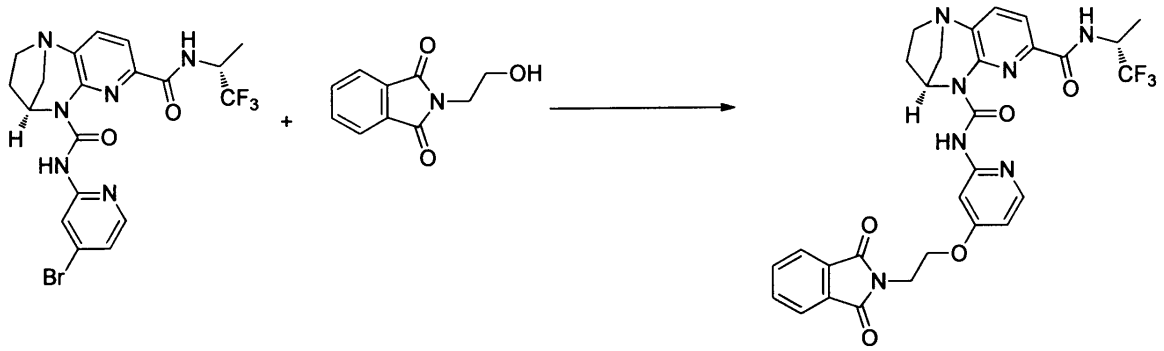


（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．２３７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．６４８ｍＬ、３．７１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９４１ｍｇ、２．４７４ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルメタンアミン（９７ｍｇ、１．３６１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣ（ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）で監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応塊を氷冷水５０ｍｌで希釈して固体を得て、これを濾過し、高真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．０６２ｍｍｏｌ、収率８６％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７３】

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

【化１５１】

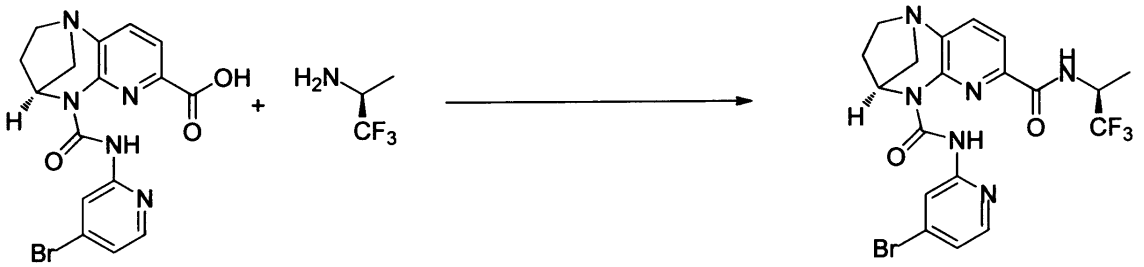


Ｘ－ｐｈｏｓ（１１５ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、引き続いてK_3PO_4（３４０ｍｇ、１．６０２ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）および２－（２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（２３０ｍｇ、１．２０２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中撹拌溶液に添加し、次いで、アルゴンガスを印加することによって１０分間脱気し、$Pd_2(dba)_3$（７３．４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を添加し、密閉管中で１６時間１００℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２０ｍＬ×２）に分配し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ、収率３７．７％）が褐色ゴムとして得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：６１０．８８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７４】

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

【化１５２】

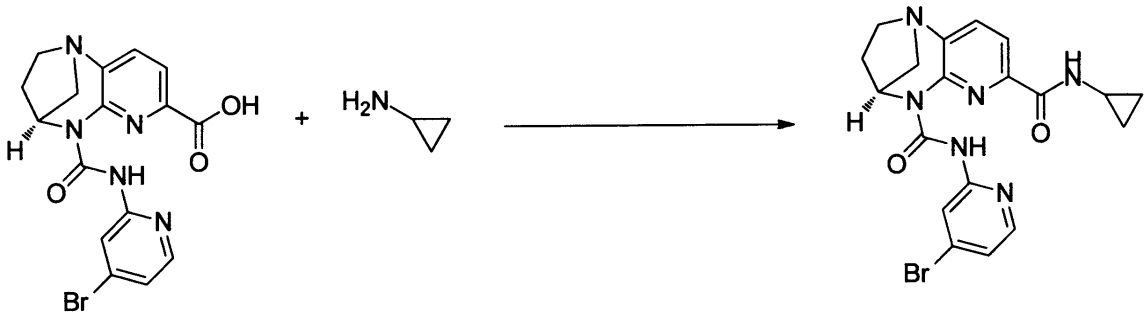


（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．４７４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．２９６ｍＬ、７．４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．８８１ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（０．３３６ｇ、２．９７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を窒素下室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（２０ｍｌ）で希釈し、得られた形成固体を濾過によって回収し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１ｇ、１．３５６ｍｍｏｌ、収率５４．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７５】

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

【化１５３】



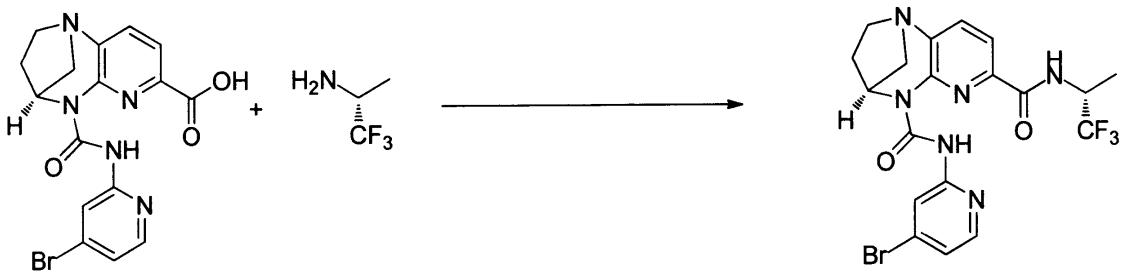
（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．４８４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１１２９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．７７８ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を同温度で１０分間攪拌した。シクロプロパンアミン（１６９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）を０℃で反応塊に添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が存在しないことおよびＲｆ：０．５での新たなスポットの形成を示す）、水（２０ｍＬ）を反応塊に添加して固体沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．９６５ｍｍｏｌ、収率６５．０％）が淡褐色固体と

して得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４２．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７６】

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

【化１５４】

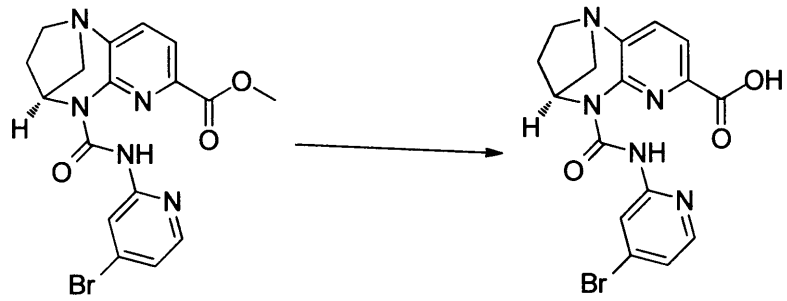


（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６．５ｇ、１６．０８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（７０ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１２．２３ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（８．４３ｍＬ、４８．２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を同温度で１０分間攪拌した。（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（３．６４ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）を０℃で反応塊に添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が存在しないことおよびR_f：０．５の新たなスポットの形成を示す）、水（１００ｍＬ）を反応塊に添加すると固体沈殿が得られ、これを濾過し、乾燥させると灰白色固体が得られた。得られた固体をジエチルエーテル（７０ｍＬ）中で攪拌し、濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６ｇ、１０．９５ｍｍｏｌ、収率６８．１％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９９．１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７７】

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

【化１５５】



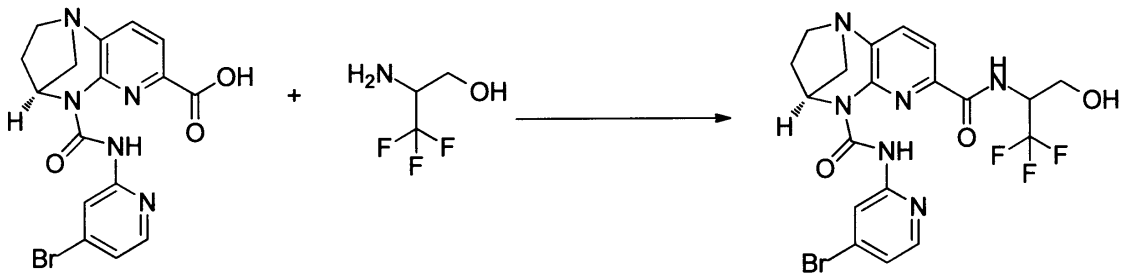
（４Ｓ）－メチル５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中溶液に、水（１０ｍＬ）およびＬｉＯＨ（０．４２９ｇ、１７．９３ｍｍｏ

ｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で５時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、ＳＭが存在しないことおよび極性での新たなスポットの形成を示す）、反応塊を濃縮して灰白色固体を得て、これを水に溶解した。水層のｐＨを４に調整して沈殿を得て、これを濾過し、乾燥させて淡褐色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテルを用いて研和すると、純粋な化合物（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．７ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、収率６９．１％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０４．０２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７８】

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

【化１５６】

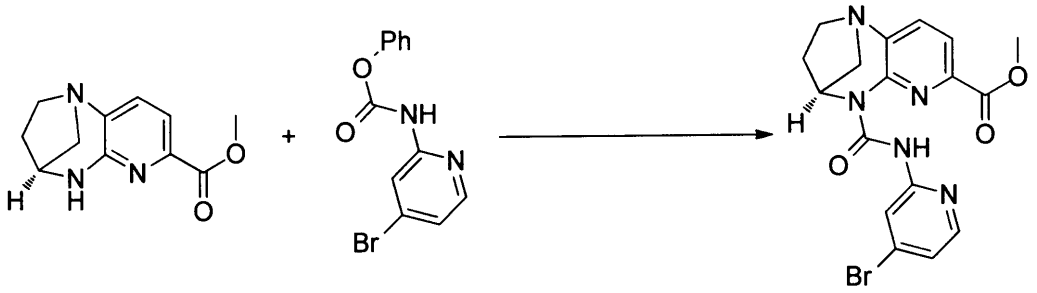


２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（０．４９１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．２９６ｍＬ、７．４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１．８８１ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）および（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．４７４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を窒素下室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（２４ｇ、ＤＣＭ中５％メタノール）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して所望の化合物を得て、これをＡＣＮ（８ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６５０ｍｇ、１．１２８ｍｍｏｌ、収率４５．６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１４．９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７９】

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

【化１５７】

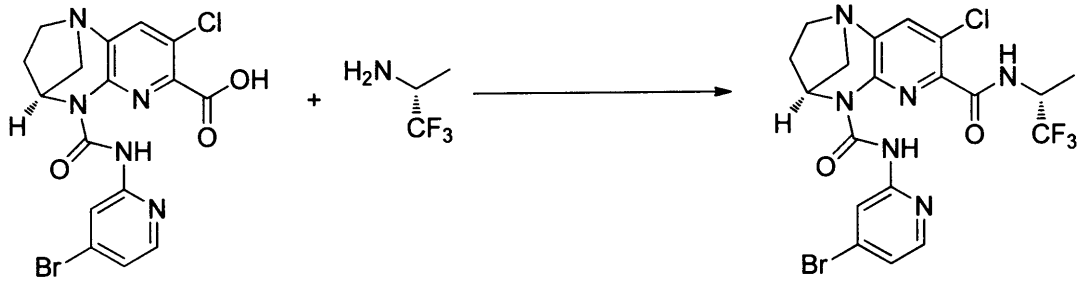


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．５ｇ、１１．４０ｍｍｏｌ）、フェニル（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート（６．６８ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）の混合物を１００ｍｌの密閉管に装入した。ＤＭＡＰ（２．７９ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、得られた混合物を７０℃で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が完全に消費され、新たなスポットがR_f：０．５で観察された）、反応塊を濃縮し、乾燥させて粗化合物を褐色液体として得た。粗物質をシリカゲルカラム（１００～２００、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の生成物（４Ｓ）－メチル５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．００ｇ、６．２５ｍｍｏｌ、収率５４．８％）が得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１８．０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４８０】

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－８－クロロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化１５８】



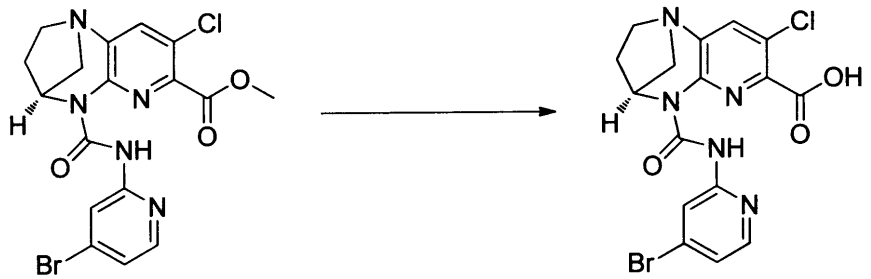
（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、室温でＨＡＴＵ（３．４７ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２．３８９ｍＬ、１３．６８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１０分間攪拌し、次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（０．６１９ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは少量のＳＭと共に非極性スポットを示した。反応塊を氷冷水１００ｍｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を氷冷水１００ｍｌで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（２４ｇ、ＤＣＭ中３％メタノール）を使用す

るコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－８－クロロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１．６ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、収率６４．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３４．９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８１】

（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成

【化１５９】

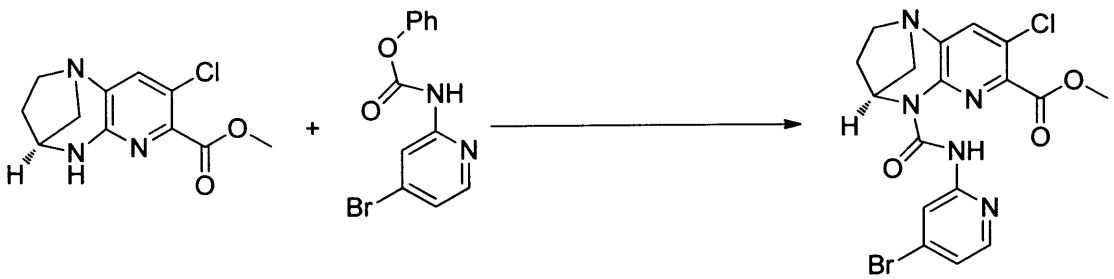


室温で攪拌した、（４Ｓ）－メチル５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４．５ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中懸濁液に、ＬｉＯＨ（０．５９５ｇ、２４．８５ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）中溶液を添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、水２０ｍｌを添加し、ＥｔＯＡｃ５０ｍｌで洗浄した。水層のｐＨを０℃で１Ｎ　ＨＣｌによって４に調整した。固体を形成し、濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４ｇ、８．８１ｍｍｏｌ、収率８９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３９．９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８２】

（４Ｓ）－メチル５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレートの合成

【化１６０】



（４Ｓ）－メチル８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５．５ｇ、２１．６８ｍｍｏｌ）、フェニル（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート（９．５３ｇ、３２

．５ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１２０ｍＬ）の混合物を２５０ｍｌの密閉管に装入した。ＤＭＡＰ（６．６２ｇ、５４．２ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、２つの非極性スポットの形成を示した。

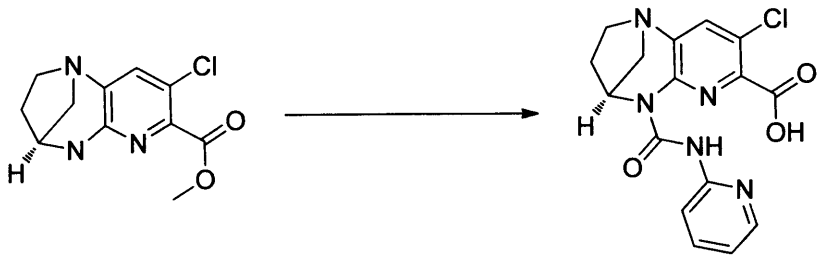
【０４８３】

反応塊を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－メチル５－（（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４．６ｇ、７．８３ｍｍｏｌ、収率３６．１％）が淡緑色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５３．９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８４】

（４Ｓ）－８－クロロ－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成

【化１６１】

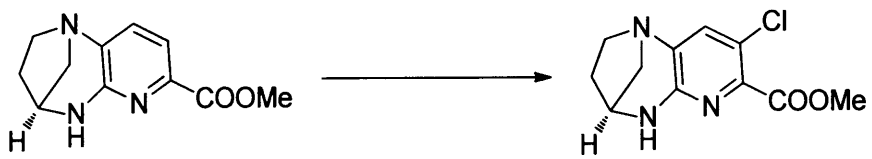


窒素下０℃で撹拌した、（４Ｓ）－メチル８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（８００ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３７８ｍｇ、１５．７７ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌し、次いで、３－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］［１，３，５］トリアジン－２，４（３Ｈ）－ジオン（９０９ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷水２×１５ｍｌでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水層を１Ｎ　ＨＣｌ溶液で中和し、ＤＣＭ中５％メタノール２×２５ｍｌで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、化合物（４Ｓ）－８－クロロ－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．３９０ｍｍｏｌ、収率４４．１％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５９．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８５】

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

【化１６２】



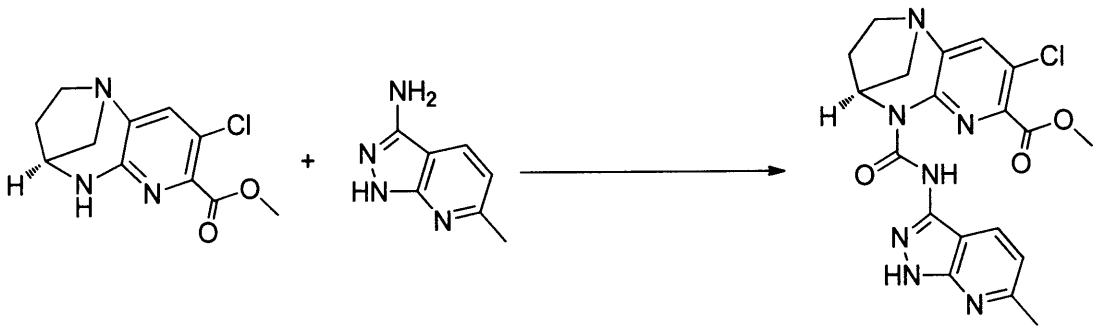
窒素下室温で撹拌した（４Ｓ）－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３ｇ、１３．

６８ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５０ｍＬ）中溶液に、ＮＣＳ（１．８２７ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、ＤＣＭ２×５０ｍｌで抽出し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を１００～２００シリカゲルを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中７０％酢酸エチルで溶出すると、純粋な化合物（４Ｓ）－メチル８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、７．８８ｍｍｏｌ、収率５７．６％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５３．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４８６】

（４Ｓ）－メチル８－クロロ－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレートの合成

【化１６３】

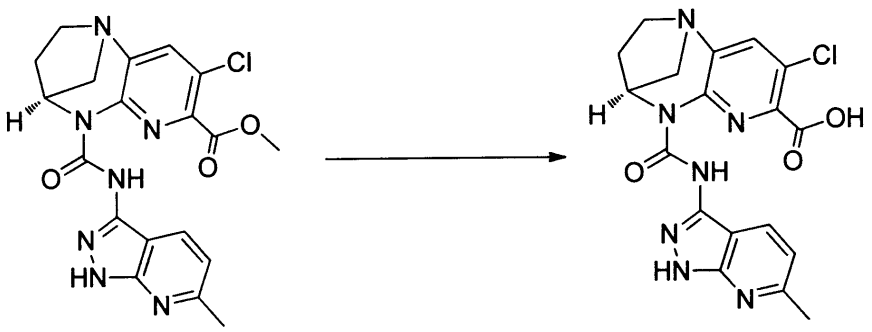


（４Ｓ）－メチル８－クロロ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（０．９３６ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（３．３０ｍＬ、２３．６５ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間攪拌した。３０分後、６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１．１６８ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を窒素条件下７５℃で６時間維持した。反応の進行をＴＬＣで監視した（ＴＬＣは３つの主要スポットを示し、ＳＭスポットは観察されなかった）。水（１５０ｍｌ）を反応混合物に添加した。固体が形成され、粗化合物を濾過した。ジエチルエーテル（２×３５ｍｌ）で洗浄すると、純粋な（４Ｓ）－メチル８－クロロ－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．１ｇ、２．５０２ｍｍｏｌ、収率６３．５％）が褐色化合物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２８．３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４８７】

（４Ｓ）－８－クロロ－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成

【化１６４】

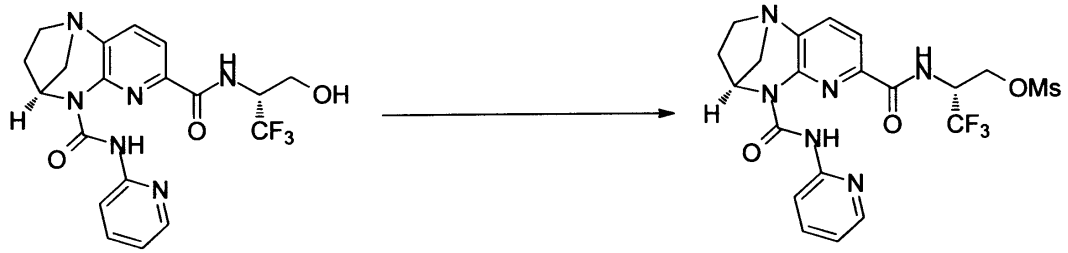


（４Ｓ）－メチル８－クロロ－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、２．３３７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．１６８ｇ、７．０１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた懸濁液を室温で３時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発物質が完全に消費され、新たなスポットが極性で観察された）、反応塊を濃縮し、得られた物質を水に溶解した。水溶液を２Ｎ　ＨＣｌ（水溶液）でｐＨ５に調整して淡黄色沈殿を得て、これを濾過し、真空中で乾燥させて淡黄色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル（２０ｍＬ）を用いて研和し、乾燥させると、（４Ｓ）－８－クロロ－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（９００ｍｇ、１．９５７ｍｍｏｌ、収率８４％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１４．００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４８８】

（２Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）プロピルメタンスルホネートの合成

【化１６５】



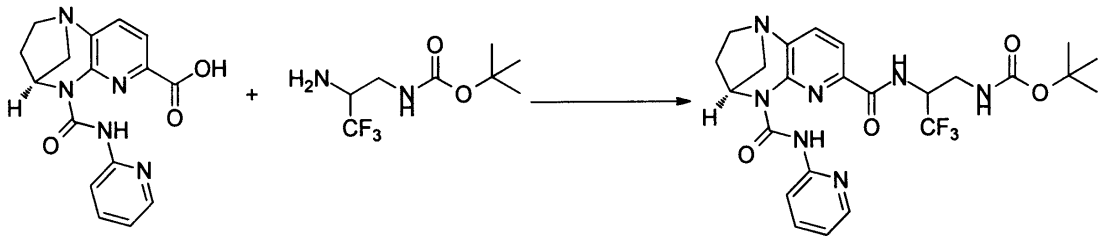
窒素下室温で撹拌した、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３５０ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１４０ｍＬ、０．８０２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（５ｍＬ）中溶液に、ニートメタンスルホニルクロリド（０．０６２ｍＬ、０．８０２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×３０ｍｌ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（２Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒド

ロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）プロピルメタンスルホネート（３００ｍｇ、０．５１７ｍｍｏｌ、収率６４．５％）が淡褐色高粘性液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８９】

ｔｅｒｔ－ブチル（３，３，３－トリフルオロ－２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）プロピル）カルバメートの合成

【化１６６】

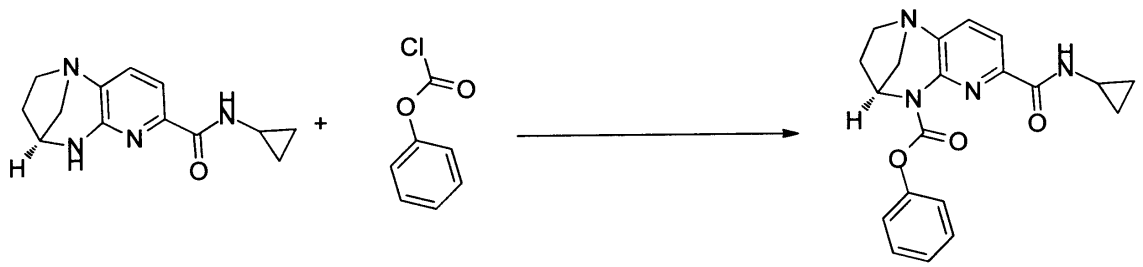


窒素下室温で撹拌した（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．１ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．９５ｍＬ、１６．９１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２．５７ｇ、６．７６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（８ｍＬ）中溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）カルバメート（０．７７２ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍｌ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（２４ｇ、ＤＣＭ中４％メタノール）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物ｔｅｒｔ－ブチル（３，３，３－トリフルオロ－２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）プロピル）カルバメート（１．１ｇ、１．６８４ｍｍｏｌ、収率４９．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３６．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９０】

（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

【化１６７】



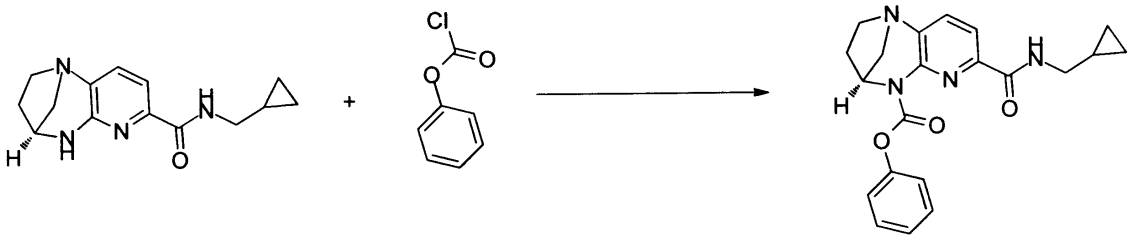
窒素下０℃で撹拌した、（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３．５ｇ、１４．３３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（３０ｍＬ）中溶液に、ピリジン（５ｍＬ）およびカルボノクロリド酸フェニル（２．２４３ｇ、１４．３３ｍｍｏ

ｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（５０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をペンタン（１００ｍＬ）で洗浄すると、（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（３．２ｇ、８．０９ｍｍｏｌ、収率５６．５％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５．０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９１】

（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

【化１６８】

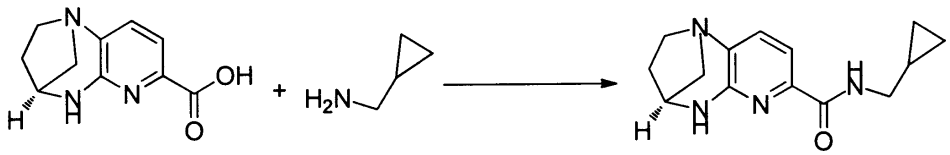


（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５ｇ、１９．３６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（５０ｍＬ）およびピリジン（６ｍＬ、７４．２ｍｍｏｌ）中撹拌溶液に、カルボノクロリド酸フェニル（３．６４ｇ、２３．２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の完全な消費および新たな非極性スポットの形成を示した。水（５ｍＬ）を反応混合物に添加した。水層をＤＣＭ（２×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得て、これを１００～２０００シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（３．５ｇ、８．４２ｍｍｏｌ、収率４３．５％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９２】

（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミドの合成

【化１６９】



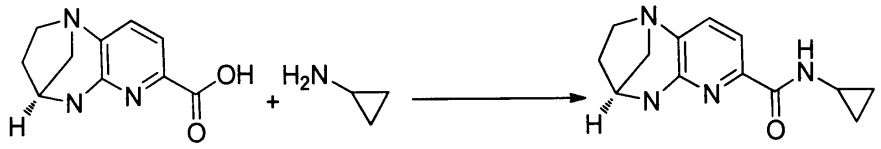
（４Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、４．８７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＤＩＰＥＡ（４．２６ｍＬ、２４．３６ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３．７１ｇ、９．７５ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルメタンアミン（０．４１６ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で５時間撹拌

した。反応の進行をＴＬＣ（ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ）で監視した。Ｒ$_f$：０．２。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）に溶解し、有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗生成物（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．６４９ｍｍｏｌ、収率３３．８％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５９．３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９３】

（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミドの合成

【化１７０】

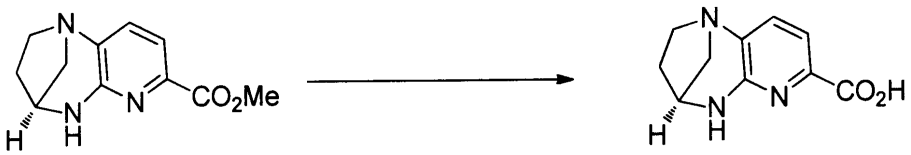


（４Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５．０ｇ、２４．３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１３．９０ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１６．９８ｍＬ、１２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を窒素雰囲気下０℃で１５分間撹拌し、次いで、シクロプロパンアミン（２．７８ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、水（３０ｍＬ）、食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得て、粗化合物を１００～２００メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物をＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出し、純粋な分画を回収し、減圧下で蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（２．７ｇ、１０．６３ｍｍｏｌ、収率４３．６％）が褐色粘性固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４５．１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９４】

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

【化１７１】



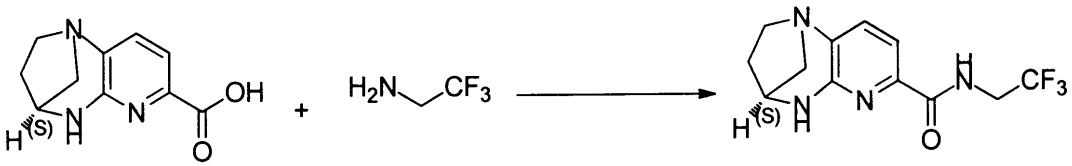
窒素下室温で撹拌した、（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１０ｇ、４５．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（３．２８ｇ、１３７ｍｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）中溶液を１分間滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、極性スポットの形

成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水（１００ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２×２００ｍＬ）で洗浄し、水層を１Ｎ　ＨＣｌ（４０ｍＬ）で中和して粘性固体を得て、２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２×３００）で抽出し、有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８ｇ、２４．５６ｍｍｏｌ、収率５３．９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０６．１$[M+H]^+$。

【０４９５】

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

【化１７２】

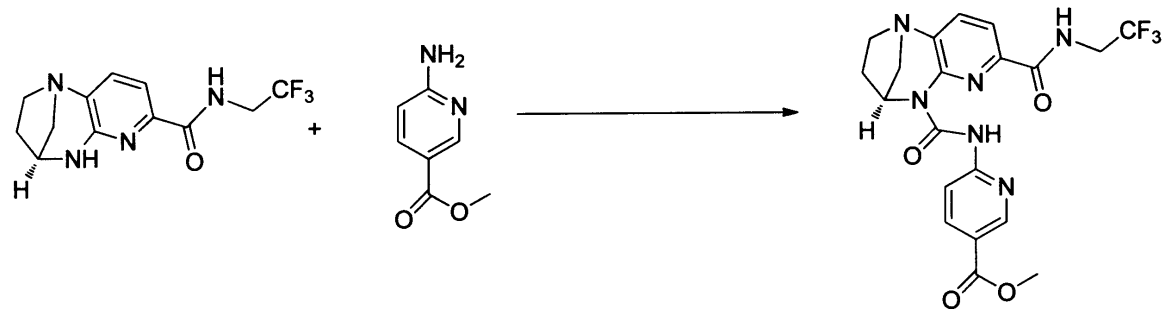


（４Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（６０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素雰囲気下０℃でＨＡＴＵ（１６．６８ｇ、４３．９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１２．２３ｍＬ、８８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（４．３４ｇ、４３．９ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（３０ｍｌ）、食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。有機層を濾過し、真空下で濃縮して粗化合物を得て、これを１００～２００メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物をＤＣＭ中６％ＭｅＯＨで溶出し、純粋な分画を回収し、減圧下で蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（４．５ｇ、１４．０６ｍｍｏｌ、収率４８．１％）が褐色粘性化合物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８７．０４$[M+H]^+$。

【０４９６】

メチル６－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ニコチネートの合成

【化１７３】

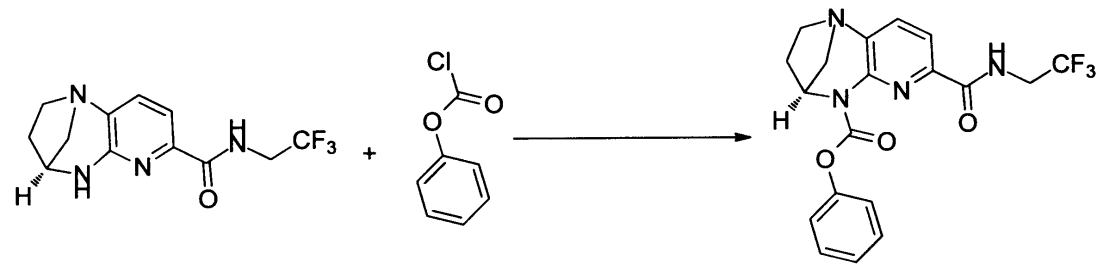


（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（４．５ｇ、１５．７２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（４．６６ｇ、１５．７２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（６．５７ｍＬ、４７．２ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物に、室温でメチル６－アミノニコチネート（４．７８ｇ、３１．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）中溶液を添加した。得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、ＳＭと共に非極性スポットが形成されたことを示した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得て、次いで、これを１００～２００メッシュシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、化合物をＤＣＭ中３％ＭｅＯＨで溶出し、純粋な分画を回収し、減圧下で蒸発させると、メチル６－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ニコチネート（３．５ｇ、４．９２ｍｍｏｌ、収率３１．３％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９７】

（４Ｓ）－フェニル７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

【化１７４】



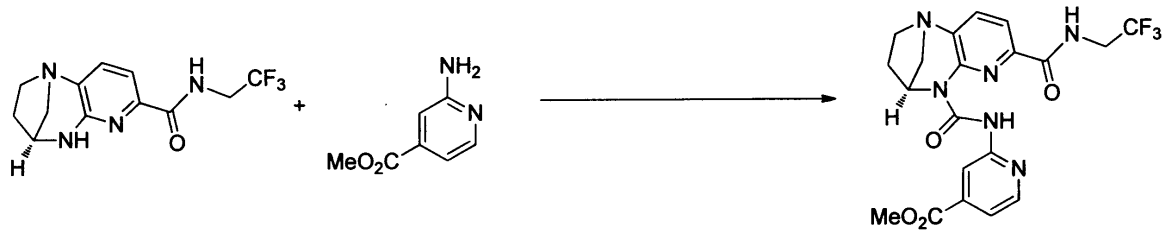
（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、２．０９６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（２０ｍＬ）およびピリジン（０．１７０ｍＬ、２．０９６ｍｍｏｌ）中撹拌溶液に、カルボノクロリド酸フェニル（３９４ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の完全な消費および新たな非極性スポットの形成を示した。水（２５ｍＬ）を反応混合物に添加した。水層をＤ

ＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗生成物をペンタン（２×２５ｍＬ）で洗浄し、固体を濾過し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－フェニル７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４６２ｍｍｏｌ、収率６９．７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０７．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０４９８】

メチル２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネートの合成

【化１７５】



（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（１．５ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（１．５５５ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（２．１９１ｍＬ、１５．７２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で４５分間攪拌し、メチル２－アミノイソニコチネート（０．７９７ｇ、５．２４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７５℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは非極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加し、水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の純粋な生成物メチル２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（１．５ｇ、１．７６３ｍｍｏｌ、収率３３．６％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６５．１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４９９】

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

【化１７６】

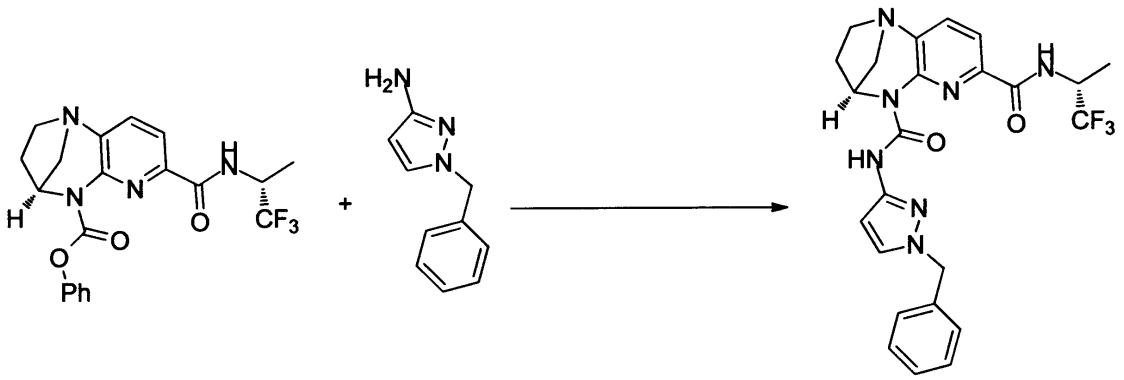
（４Ｓ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５ｇ、２４．３６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン

（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１８．５３ｇ、４８．７ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（３．４０ｍＬ、２４．３６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌した後、窒素下で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（２．７６ｇ、２４．３６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の完全な消費および新たな非極性スポットの形成を示した。反応混合物を氷冷水（５００ｍｌ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を、１００～２００シリカゲル（溶離液石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ、収率６８．３％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３００．９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５００】

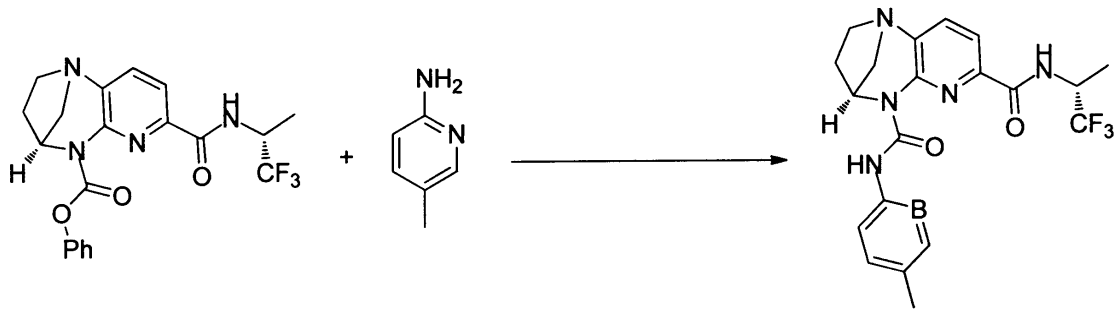
（４Ｓ）－Ｎ５－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化１７７】

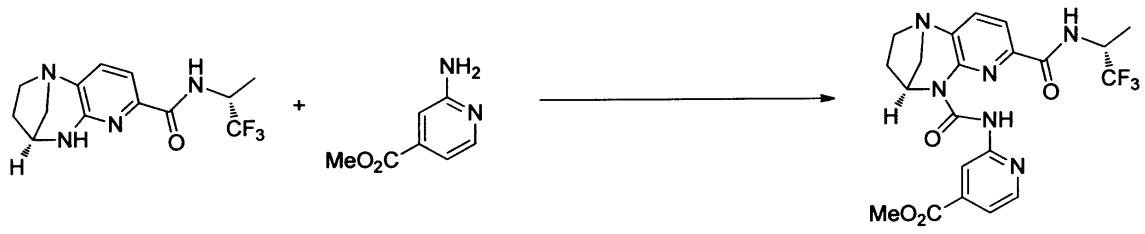


１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（３７１ｍｇ、２．１４１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．８５ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、新たな極性スポットの形成および出発材料の消費を示した。反応混合物をNH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗物質をシリカゲルカラム（２４ｇ、ＤＣＭ中２．０％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．７４３ｍｍｏｌ、収率５２．１％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５００．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０１】
（４Ｓ）－Ｎ５－（５－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化１７８】



５－メチルピリジン－２－アミン（３０９ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（８０ｍＬ）中撹拌溶液に、－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（２．８５ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）を窒素下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、新たな極性スポットの形成および出発材料の消費を示した。反応混合物をNH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣに供すると、分取ＨＰＬＣ後に、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２８ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ、収率３６．６％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０５０２】
メチル２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネートの合成
【化１７９】



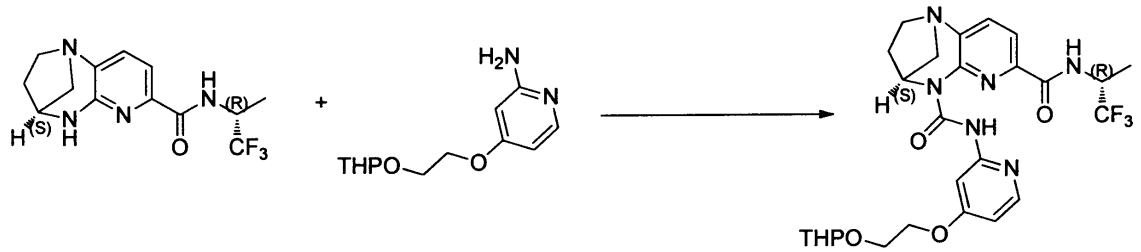
ＴＥＡ（６．９６ｍＬ、５０．０ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（２．９６ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に室温で添加し、１時間撹拌し、次いで、メチル２－アミノイソニコチネート（１．５２０ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）を添加し、９０℃で１５時間

加熱した。反応混合物を２８℃に冷却し、水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、メチル２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（２．５ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、収率５２．３％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９．２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０３】

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

【化１８０】

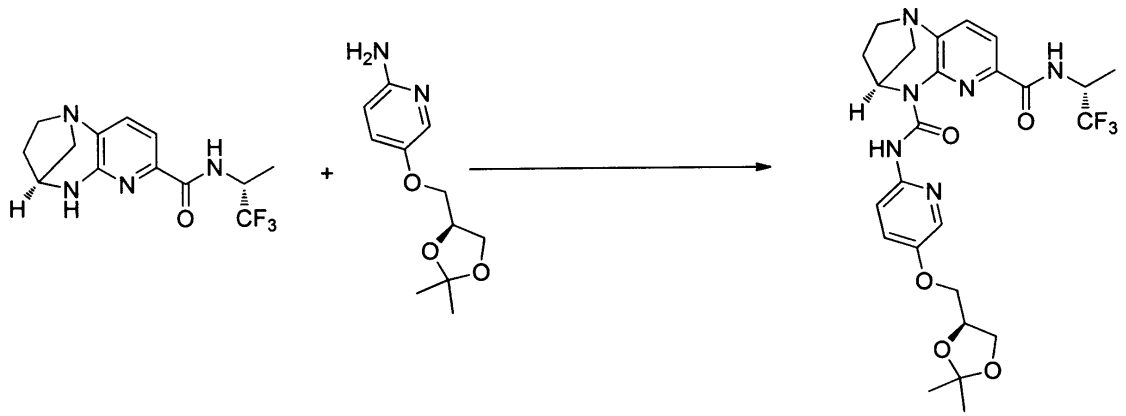


ＴＥＡ（０．６９６ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中溶液に室温で添加し、１時間攪拌し、次いで、４－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－アミン（２８６ｍｇ、１．１９９ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１５時間加熱した。反応混合物を２８℃に冷却し、水（２５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、カラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ、収率３４．０％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５０４】

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

【化１８１】

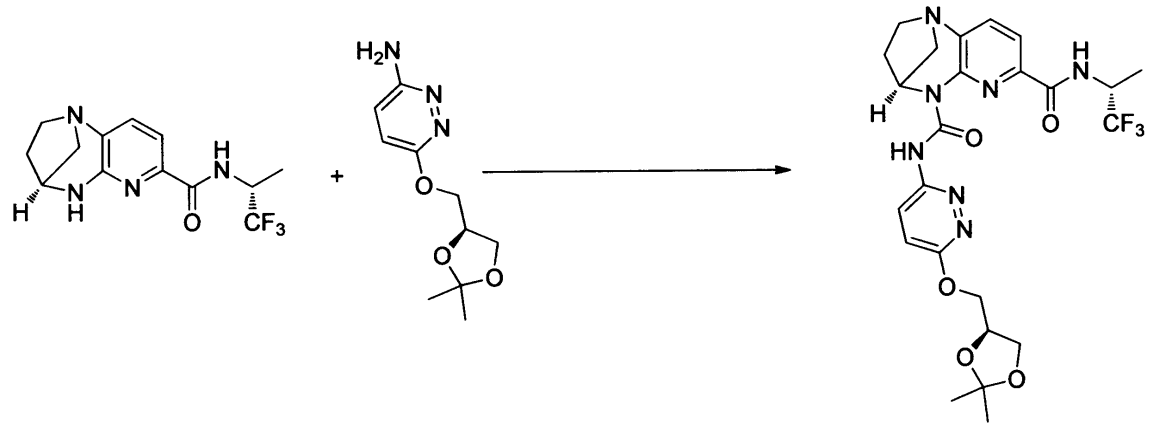


ＤＩＰＥＡ（７７５ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（５９３ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中溶液に２５℃で添加し、１時間攪拌し、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（８９６ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃で１８時間加熱した（ＴＬＣ溶離液：１００％酢酸エチルR_f：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を２８℃に冷却し、水（２０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させた。粗化合物を１％ギ酸水溶液中６０％ＡＣＢで溶出するＣ－１８カラムで精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３３０ｍｇ、０．５９３ｍｍｏｌ、収率２９．７％）が褐色がかった粘性物質として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５０．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０５】

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

【化１８２】



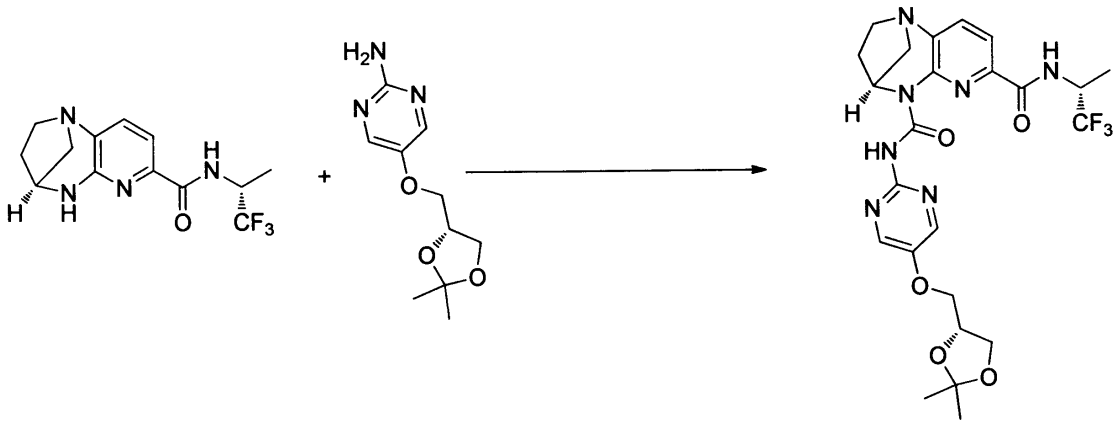
（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，

４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（１．０ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．７９ｍＬ、１９．９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（０．９８８ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を３０分間撹拌し、ピリジン－３－アミン（３８７ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物を、コンビフラッシュクロマトグラフィー（溶離液として７５％アセトニトリル中０．１％ギ酸）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．１５ｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、収率７．５６％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）５５２．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５０６】

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

【化１８３】



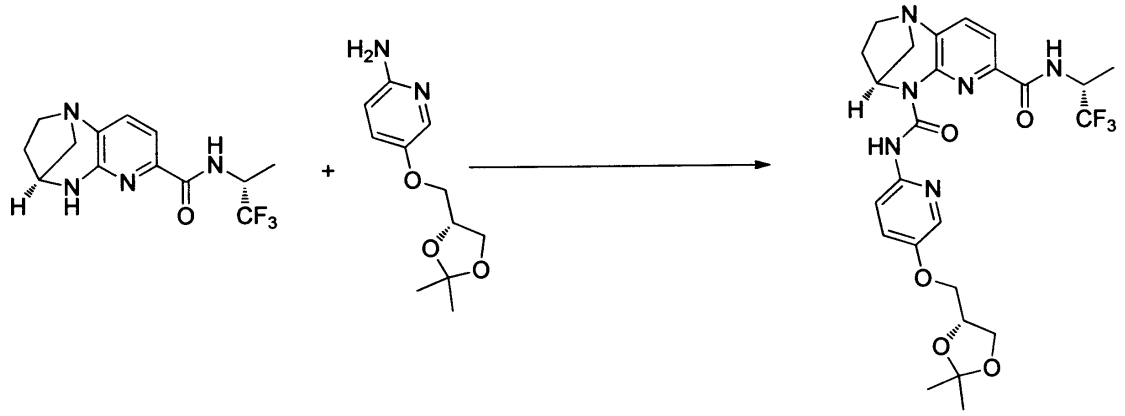
窒素下０℃で撹拌した（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（４００ｍｇ、１．３３２ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（３９５ｍｇ、１．３３２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、トリホスゲン（３９５ｍｇ、１．３３２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．１１４ｍＬ、７．９９ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応混合物を３０℃で３０分間撹拌し、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（４５０ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応をＬＣＭＳおよびＴＬＣで監視した。反応混合物を冷水（２×２０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を前のバッチと合わせ、石油エーテル中８０％酢酸エチルで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル）によって精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，

７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ、収率２９．８％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）５５２．１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５０７】

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

【化１８４】

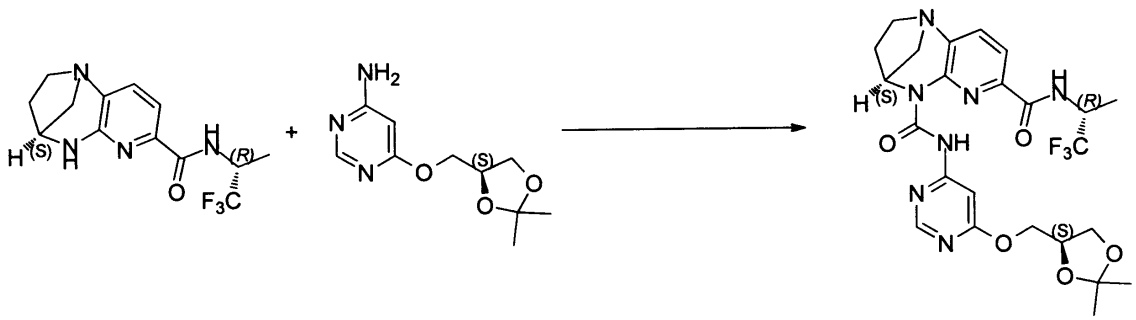


ＴＥＡ（０．４６４ｍＬ、３．３３ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（４９４ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に０℃で添加し、次いで、室温で２時間攪拌し、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（５６０ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、密閉管中で４時間８０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（４０ｍＬ）と酢酸エチル（５０ｍＬ）に分配し、水（４０ｍＬ×２）および食塩水（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去すると粗生成物が得られ、次いで、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．７２６ｍｍｏｌ、収率４３．６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０８】

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

【化１８５】

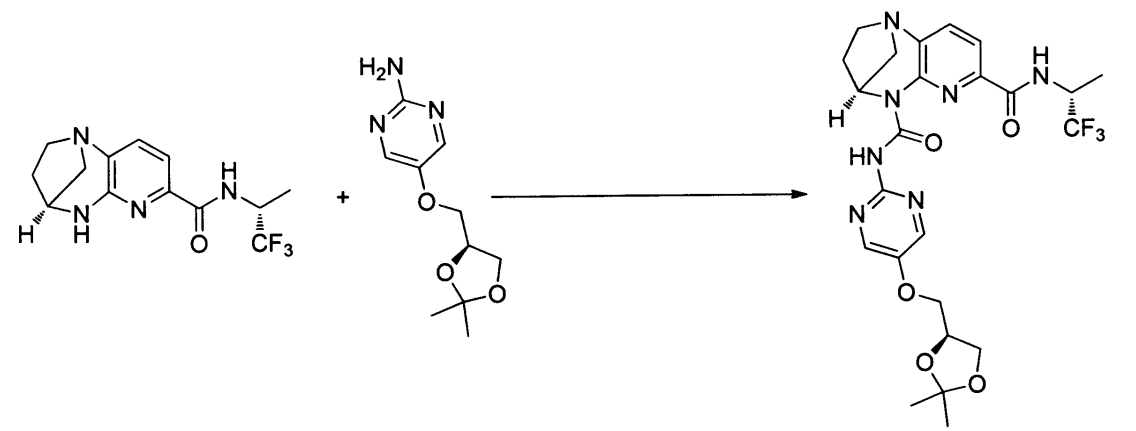


トリホスゲン（０．４９４ｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（０．５ｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．１６０ｍＬ、８．３３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中攪拌溶液に添加し、窒素下室温で１時間攪拌した。この反応混合物に、（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（０．９３８ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応混合物を室温に冷却し、氷水（２５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２５０ｍＬ）、食塩水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物を２３０～４００シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出し、分画を濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．１４ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、収率１４．７９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．１０$(M+H)^+$。

【０５０９】

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

【化１８６】



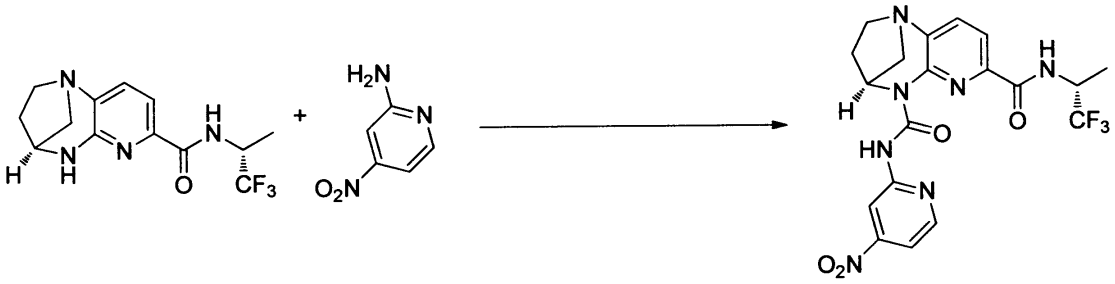
トリホスゲン（４９４ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－

メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．３９３ｍＬ、９．９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中攪拌溶液に窒素下２８℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌し、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（７５０ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間攪拌した。反応混合物を２８℃に冷却し、反応混合物を水（２ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧＲＡＣＥによって精製し、生成物を水中０．１％ギ酸中２５％ＡＣＮで溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ、収率１５．０４％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５１０】

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

【化１８７】

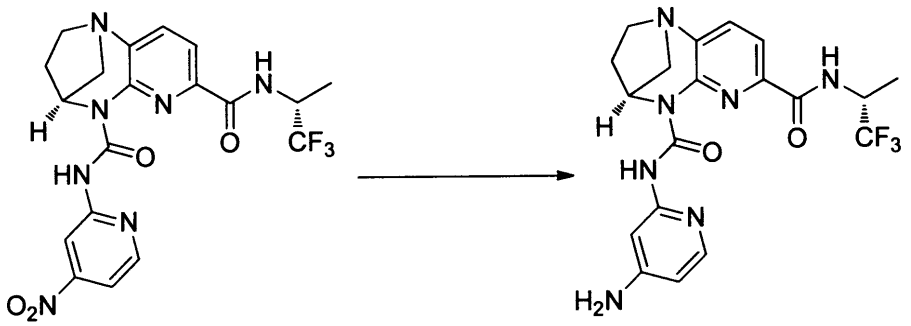


（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（２ｇ、６．６６ｍｍｏｌ）を、窒素下０℃で攪拌したテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）に溶解し、トリホスゲン（１．１８６ｇ、４．００ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５．８２ｍＬ、３３．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。これに、４－ニトロピリジン－２－アミン（１．３９０ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）を添加し、密閉管中８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温にし、水５００ｍｌでクエンチし、酢酸エチル２×８００ｍｌで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１．１ｇ、２．２３４ｍｍｏｌ、収率３３．５％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６６．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

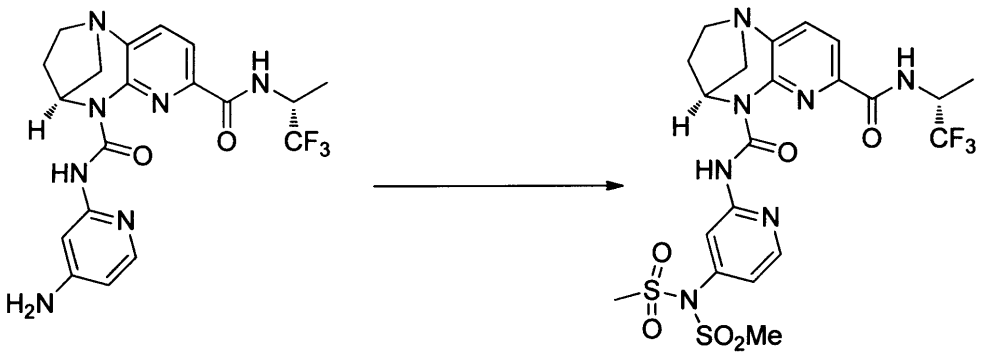
【０５１１】

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３

－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化１８８】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１ｇ、２．１４９ｍｍｏｌ）をエタノール（２５ｍＬ）に溶解し、水素（膀胱バルーン圧）下室温で撹拌し、Ｐｄ－Ｃ（２．７４ｇ、２．５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物をｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過した。濾液を真空中で蒸発させて、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８５０．２ｍｇ、１．５４３ｍｍｏｌ、収率７１．８％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０５１２】
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（Ｎ－（メチルスルホニル）メチルスルホンアミド）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化１８９】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．５７４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）中溶液に、Et_3N（０．４００ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）および塩化メシル（０．２２４ｍＬ、２．８７ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。反応混合物を２６℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）とジクロロメタン（２×５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Ｎ

a_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５９２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１３】

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

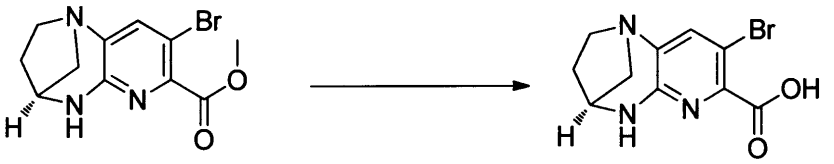
【化１９０】

（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５ｇ、２２．８１ｍｍｏｌ）をクロロホルム（５０ｍＬ）に溶解し、窒素下０℃で攪拌し、ＮＢＳ（６．０９ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で５時間攪拌した。反応混合物を水３００ｍｌでクエンチし、ＤＣＭ２×６００ｍＬで抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製すると、（４Ｓ）－メチル８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．９ｇ、１２．６９ｍｍｏｌ、収率５５．６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９８．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１４】

（４Ｓ）－８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成

【化１９１】



（４Ｓ）－メチル８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３ｇ、１０．０６ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）に溶解し、０℃で攪拌し、ＬｉＯＨ（０．７２３ｇ、３０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を１Ｎ　ＨＣｌで中和し、再び減圧下で濃縮し、トルエンと共蒸留すると、（４Ｓ）－８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．５ｇ、７．７４ｍｍｏｌ、収率７７％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１５】

（４Ｓ）－８－ブロモ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミドの合成

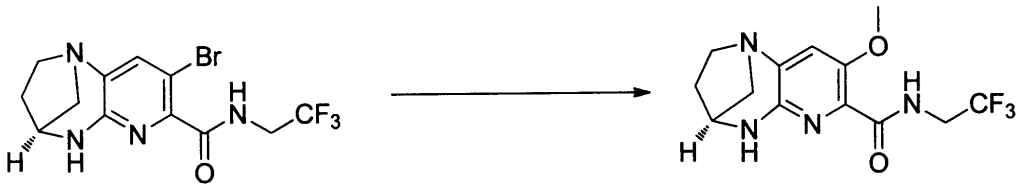
【化１９２】

ＨＡＴＵ（３．６８ｇ、９．６８ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（４．８７ｍＬ、２６．４ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．５ｇ、８．８０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中溶液に２５℃で添加し、１時間攪拌し、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１．７８９ｇ、１３．２０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１８時間攪拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が得られた（ＴＬＣ溶離液：１００％酢酸エチル；Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ）シリカゲルによって精製し、ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出すると、（４Ｓ）－８－ブロモ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（２．０５０ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、収率６０．７％）が淡黄色粘着物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５１６】

（４Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミドの合成

【化１９３】

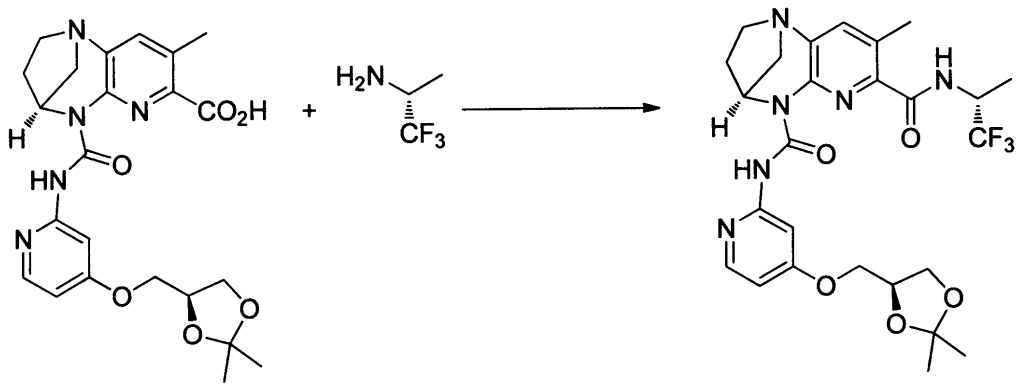


ナトリウムメトキシド（１１．８４ｇ、１１０ｍｍｏｌ）のメタノール（５０％）中溶液を、（４Ｓ）－８－ブロモ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（２ｇ、５．４８ｍｍｏｌ）に添加し、反応混合物を８０℃で４時間攪拌した。反応混合物を室温にし、水（１２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２５０ｍＬ）で抽出し、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（４Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（７５３ｍｇ、２．０２４ｍｍｏｌ、収率３６．９％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３１７．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１７】

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－８－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－

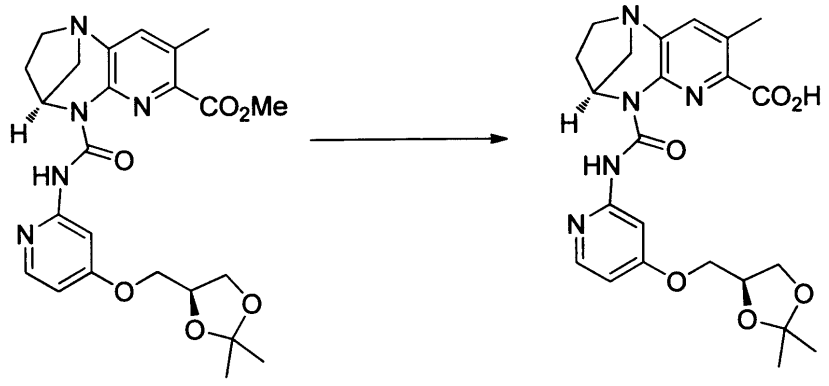
ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化１９４】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２７０ｍｇ、０．５７５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（７ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（０．５０２ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３２８ｍｇ、０．８６３ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（９８ｍｇ、０．８６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２７℃で４時間攪拌した。反応混合物を冷水（６０ｍＬ）で希釈し、１５分間攪拌した。沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて粗化合物を得た。これをＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮを使用するＧｒａｃｅによって精製し、生成物を水中６０～６５％ＡＣＮ／０．１％ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－８－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６５．３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１８】

（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸の合成
【化１９５】

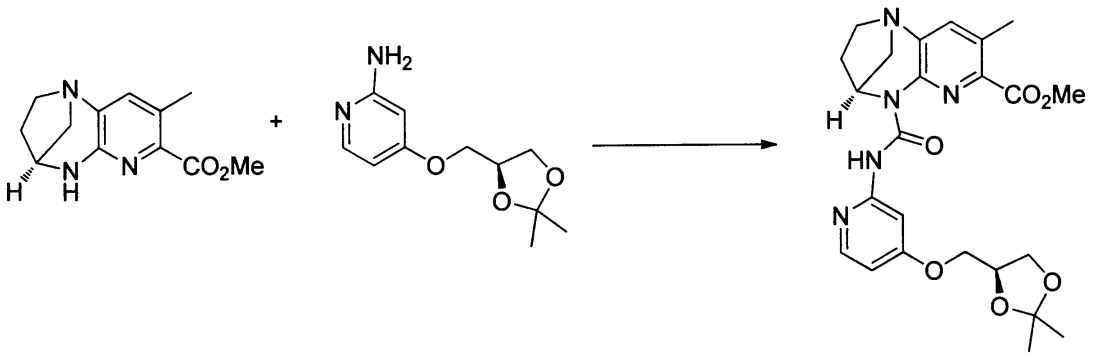


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、水（５ｍＬ）中ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２９．７ｍｇ、１．２４１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２７℃で２時間撹拌した。反応混合物溶媒（ＴＨＦ）を減圧下で蒸発させ、０℃でクエン酸溶液で酸性化した。水層をジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をヘキサン中５０％酢酸エチルを用いて研和し、乾燥させると、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２７０ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ、収率８３％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７０．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５１９】

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

【化１９６】



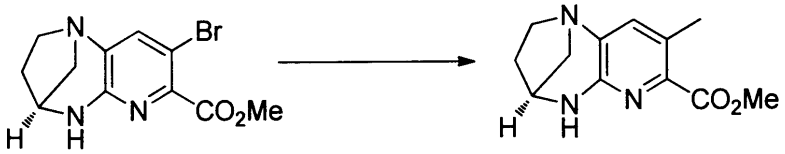
トリホスゲン（５７２ｍｇ、１．９２９ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－メチル８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．９２９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．６１３ｍＬ、１１．５７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中撹拌溶液に２８℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（１０８２ｍｇ、４．８２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が褐色固体として得られた。ＴＬＣ溶離液：８０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、Ｒ$_f$：０．３、ＵＶ活性。粗化合物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＭｅＯＨを使用するＧｒａｃｅによって精製し、生成物を水中４５～５０％ＭｅＯＨ／０．１％ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ、収率３１

．３％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８４．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２０】

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

【化１９７】

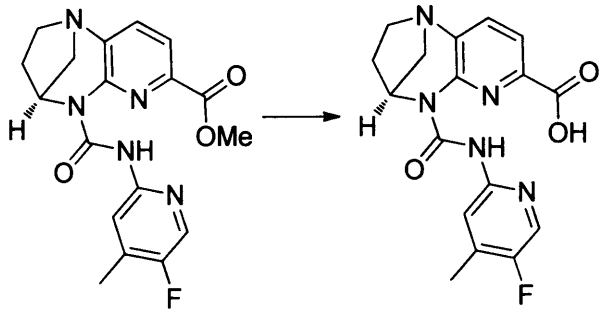


（４Ｓ）－メチル８－ブロモ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中懸濁液、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（１．９１７ｍＬ、６．７１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．３９１ｇ、１０．０６ｍｍｏｌ）、室温で１５分間攪拌し、アルゴンで脱気し、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．１５１ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物を１２０℃で１時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で洗浄した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中３５～４０％ＥｔＯＡｃ（勾配系）で溶出すると、所望の生成物（４Ｓ）－メチル８－メチル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．７５４ｍｍｏｌ、収率５２．３％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３４．０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２１】

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

【化１９８】



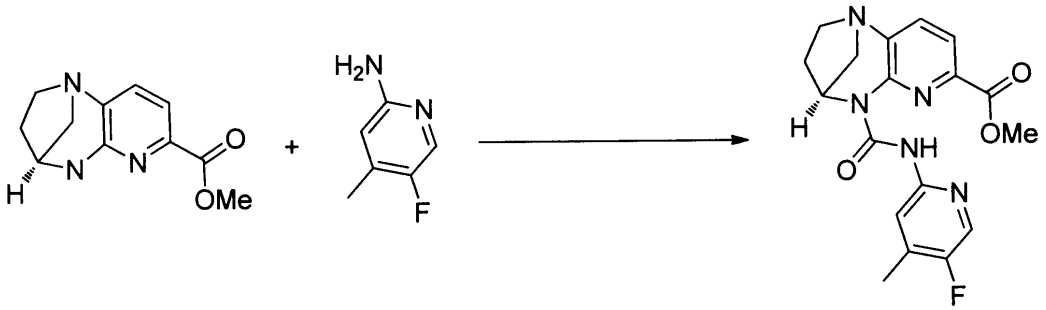
（４Ｓ）－メチル５－（（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（８５０ｍｇ、２．２８９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（７．５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＬｉＯＨ（１１０ｍｇ、４．５８ｍｍｏｌ）を添加した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。ＴＨＦを完全に蒸発させ、反応混合物を２Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。得られた固体を濾過し、石油エーテルで洗浄し、高真

空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－５－（（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７００ｍｇ、１．９３２ｍｍｏｌ、収率８４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５８．２０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２２】

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

【化１９９】

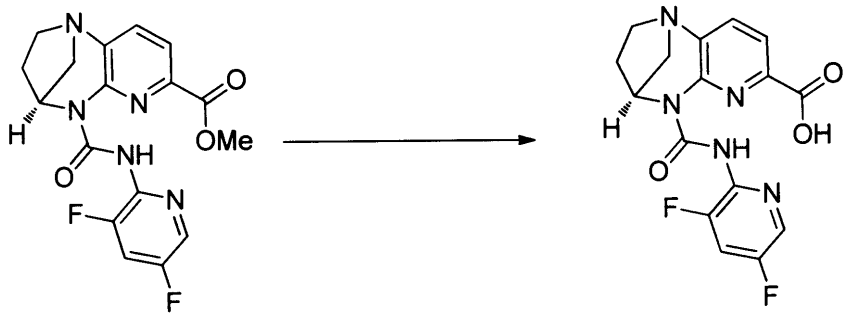


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（１．２９９ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（２．２８９ｍＬ、１６．４２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１５分間攪拌し、次いで、５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－アミン（０．６９０ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されて非極性スポットを形成したことを示した。水（５０ｍＬ）を反応混合物に添加し、水層をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカゲルを使用するカラムクロマトグラフィー（溶離液石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を蒸発させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－メチル５－（（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．３４２ｍｍｏｌ、収率４２．８％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７２．２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２３】

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

【化２００】

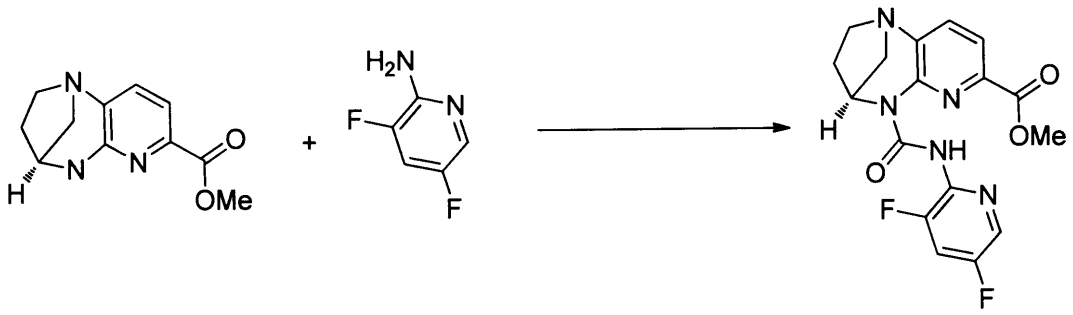


（４Ｓ）－メチル５－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（８５０ｍｇ、２．２６５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１５ｍＬ）および水（７．５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＬｉＯＨ（５４．２ｍｇ、２．２６５ｍｍｏｌ）を添加した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣは極性スポットの形成およびＳＭが消費されたことを示した。ＴＨＦを完全に蒸発させ、反応混合物を２Ｍ　ＨＣｌで酸性化した。得られた固体を濾過し、石油エーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－５－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７００ｍｇ、１．９１８ｍｍｏｌ、収率８５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６２．１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２４】

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

【化２０１】



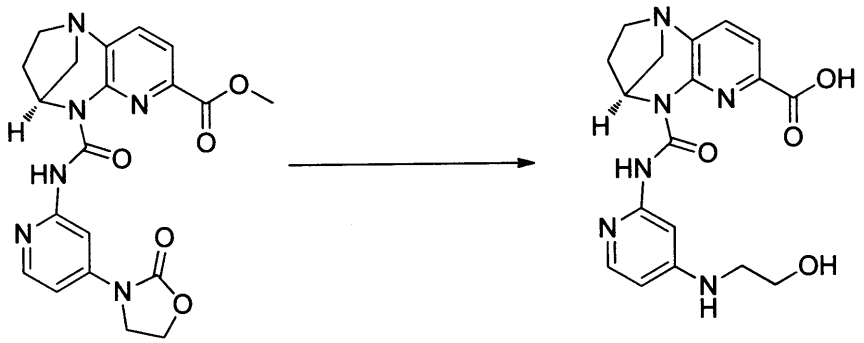
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（１．６２４ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（０．７６３ｍＬ、５．４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１５分間攪拌し、次いで、３，５－ジフルオロピリジン－２－アミン（０．７１２ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されて非極性スポットを形成したことを示した。水（５０ｍＬ）を反応混合物に添加し、水層をＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカゲルを使用するカラムクロ

マトグラフィー（溶離液石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を蒸発させると、所望の純粋な生成物（４Ｓ）－メチル５－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（９００ｍｇ、２．２７８ｍｍｏｌ、収率４１．６％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７６．２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２５】

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

【化２０２】

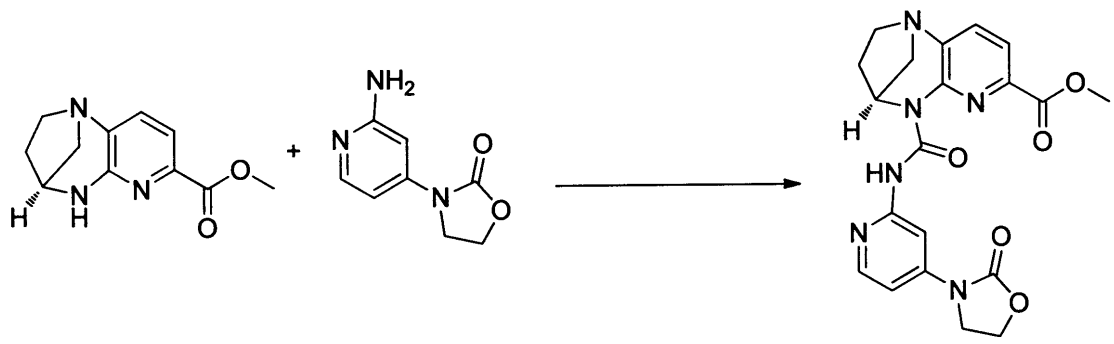


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）中撹拌溶液に２８℃で。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、０℃でＬｉＯＨ（０．３３９ｇ、１４．１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣおよびＬＣＭＳで監視した。反応混合物溶媒を減圧下で完全に蒸発させ、得られた粗生成物を取り、１Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ２～４に調整した。次いで、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗化合物を得た、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８５．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５２６】

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

【化２０３】



（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ

］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．２５ｇ、５．７０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中攪拌溶液に、２８℃で。次いで、トリホスゲン（１．０１５ｇ、３．４２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４．７７ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）を１０℃で添加する。反応混合物を２８℃で４時間攪拌した。次いで、３－（２－アミノピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン（１．５３２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ）を反応混合物に２８℃で添加し、８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出し、食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をシリカゲル（１００：２００メッシュ）を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な（４Ｓ）－メチル５－（（４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．５ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、収率５８．９％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２５．１３$(M+H)^+$。

【０５２７】

３－（２－アミノピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オンの合成

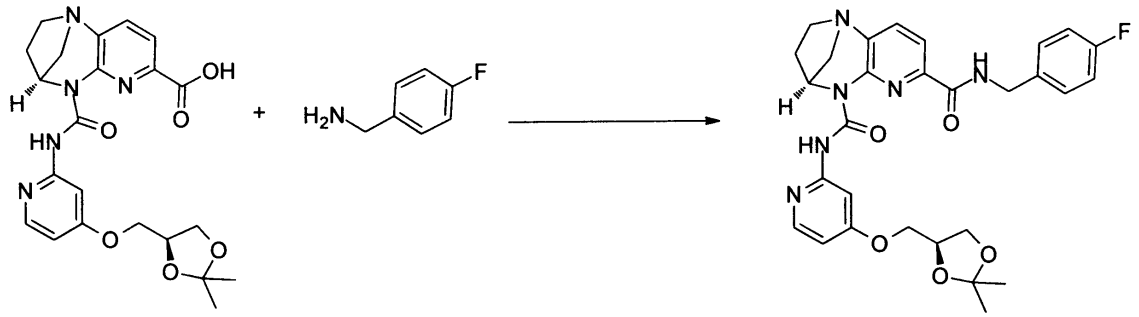
【化２０４】

４－ブロモピリジン－２－アミン（２．０ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍｌ）中攪拌溶液に、オキサゾリジン－２－オン（１．５１０ｇ、１７．３４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（３．２０ｇ、２３．１２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．２２０ｇ、１．１５６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．２０４ｇ、２．３１２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中１１０℃で１時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物溶媒を蒸発させ、水（３０ｍＬ）で希釈し、２０分間攪拌した、固体を濾過し、真空下で乾燥させると、３－（２－アミノピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン（１．５ｇ、８．１３ｍｍｏｌ、収率７０．４％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８０．０［$M+H]^+$。

【０５２８】

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

【化２０５】

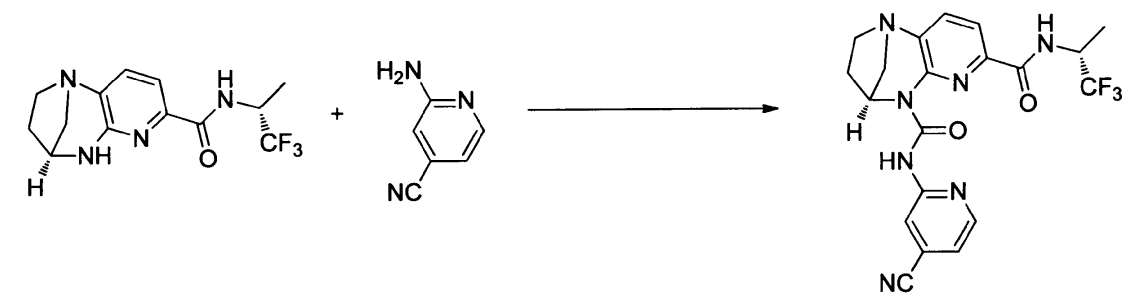


ＨＡＴＵ（６２６ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．１９２ｍＬ、１．０９８ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．０９８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２０ｍＬ）中溶液に２５℃で添加し、１時間攪拌し、（４－フルオロフェニル）メタンアミン（０．２０６ｍＬ、１．６４７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を水（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製し、２％ＭｅＯＨ－ＤＣＭで溶出すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（４－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３０１．５ｍｇ、０．５３０ｍｍｏｌ、収率４８．３％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２９】

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

【化２０６】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３．２ｇ、１０．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＥＡ（８．９１ｍＬ、６３．９ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２．２１４ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）を窒素下０℃で添加した。反応混合物を２５℃で１時間攪拌した。１時間後、２－アミノイソニコチノニトリル（２．５４ｇ、２１．３１ｍｍｏｌ）を反応塊に０℃で一度に添加し、ＲＭを６０℃に加熱し、これを６０℃で１６時間維持した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、反応塊を濾過して塩を除去した。回

収した濾液を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×１００ｍＬ）で洗浄し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をシリカゲル（１００～２００）カラムに添加し、６５～７０％ＥｔＯＡｃ－石油エーテルで溶出した。回収した分画を真空下で濃縮すると、化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－シアノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１．１ｇ、２．４３０ｍｍｏｌ、収率２２．８０％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４６．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３０】

４－モルホリノピリジン－２－アミンの合成

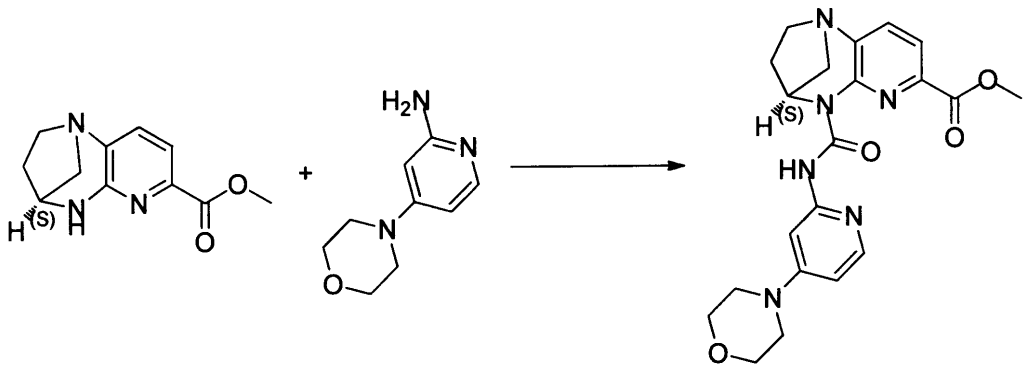
【化２０７】

４－フルオロピリジン－２－アミン（２．０ｇ、１７．８４ｍｍｏｌ）のモルホリン（７．７７ｇ、８９ｍｍｏｌ）中懸濁液に、炭酸カリウム（１２．３３ｇ、８９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．３４０ｇ、１．７８４ｍｍｏｌ）およびＮ、Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．３１５ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中、１１０℃で１時間攪拌し、反応の進行をＴＬＣ（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、R_f－：０．１；ＵＶ活性）で監視した。反応混合物を氷水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をジエチルエーテル（３×５ｍＬ）を用いて研和すると、４－モルホリノピリジン－２－アミン（１．７ｇ、９．１５ｍｍｏｌ、収率５１．３％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８０．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３１】

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

【化２０８】



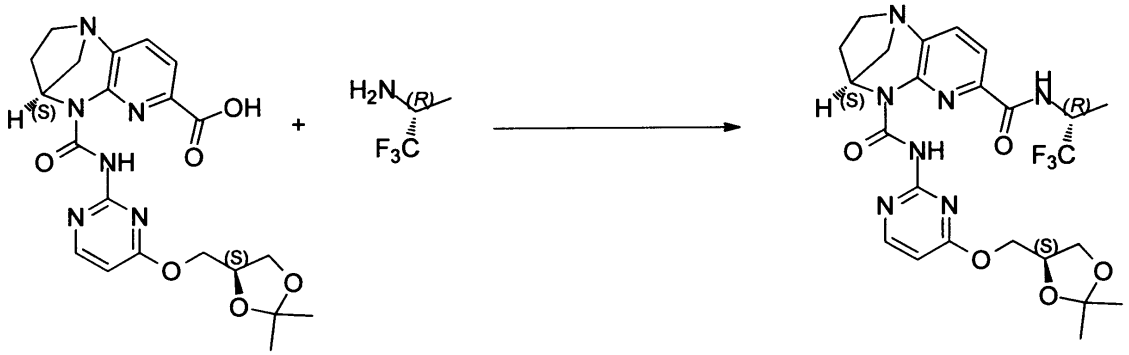
窒素下室温で２時間攪拌した、（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．２８１ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．５８９ｍＬ、１１．４０ｍｍｏｌ

）およびトリホスゲン（６７７ｍｇ、２．２８１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）中攪拌溶液に。４－モルホリノピリジン－２－アミン（８１７ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。反応混合物を７０℃で１６時間攪拌した（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）に分配した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃで溶出すると、（４Ｓ）－メチル５－（（４－モルホリノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ、収率３９．９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２５．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３２】

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

【化２０９】

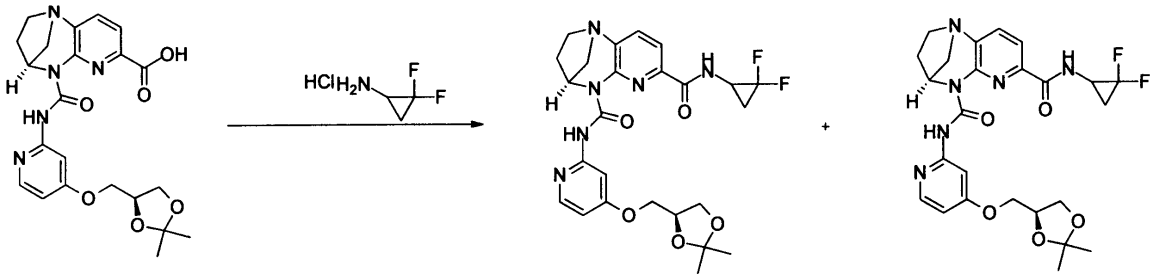


（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、１．７５３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５００ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．９１８ｍＬ、５．２６ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（１０００ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。１時間後、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（２９７ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を２７℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．５）。反応混合物を氷水（３００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で排出し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、得られた粗生成物を中性アルミナカラム（溶離液：石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５５０ｍｇ、０．９８７ｍｍｏｌ、収率５６．３％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５２．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３３】

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－（３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５

，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド
および
（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド
【化２１０】



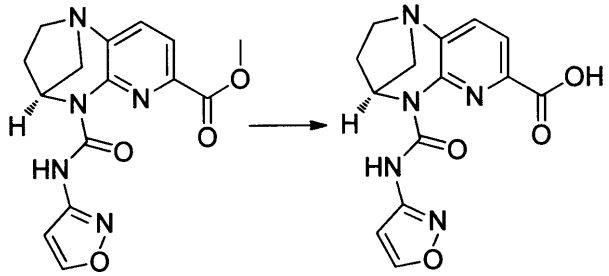
（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．５ｇ、３．２９ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に。これに、ＥＤＣ（１．８９４ｇ、９．８８ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、次いで、２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．５１２ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で抽出し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカ（１００～２００メッシュ／溶離液として３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）を使用するカラムによって精製し、回収した分画を濃縮して純粋な化合物５００ｍｇを得た。得られた純粋な化合物をＳＦＣによって精製した。
【０５３４】
ＳＦＣ精製後、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－（３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３７４ｍｍｏｌ、収率１１．３６％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３１．３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$
（ピーク－１）（２３０ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、収率７．７７％）および（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－（３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３０１ｍｍｏｌ、収率９．１３％）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３１．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$が得られた。
【０５３５】
ＳＦＣ条件：
カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０×３０）ｍｍ、５μ
％ＣＯ２：６０．０％
％Ｃｏ溶媒：４０．０％（１００％ＩＰＡ）
総流量：１００．０ｇ／分
背圧：１００．０ｂａｒ
ＵＶ：２１２ｎｍ
スタック時間：８．０分
充填／注入：１６．０ｍｇ

機器詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００５

【０５３６】

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

【化２１１】



窒素下室温で撹拌した、（４Ｓ）－メチル５－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．３ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ（０．２８４ｇ、１１．８４ｍｍｏｌ）の水（５０ｍＬ）中溶液を１分間滴加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷水（２０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で洗浄し、水層を１Ｎ　ＨＣｌ（４０ｍＬ）で中和して粘性固体を得て、２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（２×３０）で排出し、有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、所望の生成物が得られた。化合物をジエチルエーテル（２×４０ｍｌ）を用いて研和した。得られた固体をブフナー漏斗を通して濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－５－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、収率７４．８％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３１６．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３７】

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

【化２１２】

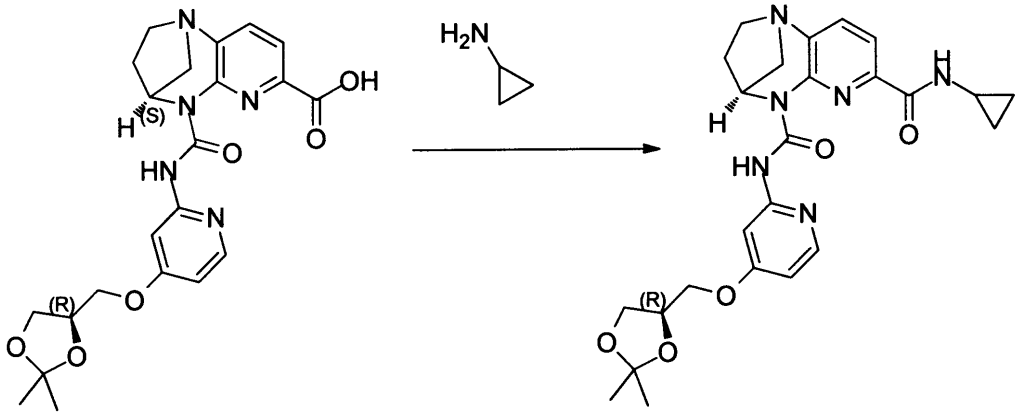
（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３．８１ｍＬ、２７．４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）に０℃で溶解し、得られた黄色溶液を１０分間撹拌した。次いで、トリホスゲン（１．３５４ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温

で４５分間攪拌した。イソオキサゾール－３－アミン（１．１５０ｇ、１３．６８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を０℃で５分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を２４時間７０℃に加熱した。反応の進行を石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃのＴＬＣで監視し、ＴＬＣは２４時間後に複数のスポットの形成を示した。反応塊を室温に冷却し、水（２００ｍＬ）、酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で希釈した。合わせた有機層を食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色固体を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム（４０ｇ、石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中ＥｔＯＡｃの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、（４Ｓ）－メチル５－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．４ｇ、３．２６ｍｍｏｌ、収率３５．７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３０．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５３８】

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

【化２１３】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．１９６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、窒素下０℃で攪拌し、ＴＥＡ（０．７６５ｍＬ、５．４９ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（１．６７０ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間攪拌した後、窒素下でシクロプロパンアミン（０．４３９ｇ、７．６８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは非極性スポットの形成、ＳＭの完全な消費および複数のスポットの形成を示した。反応混合物を氷冷水（２０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を灰白色固体として得た。粗物質をシリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、減圧下で濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，

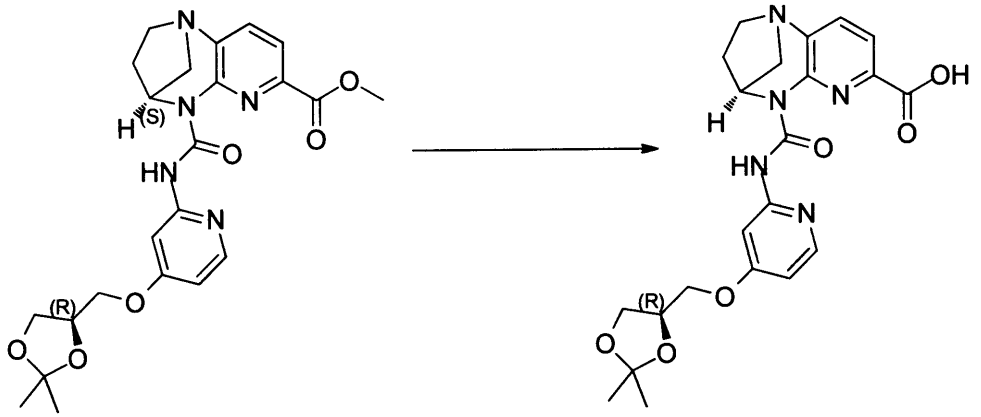
３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９５０ｍｇ、１．８６５ｍｍｏｌ、収率８５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９５．２８［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５３９】

Ｎ３６３７５－２１－Ａ１

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

【化２１４】

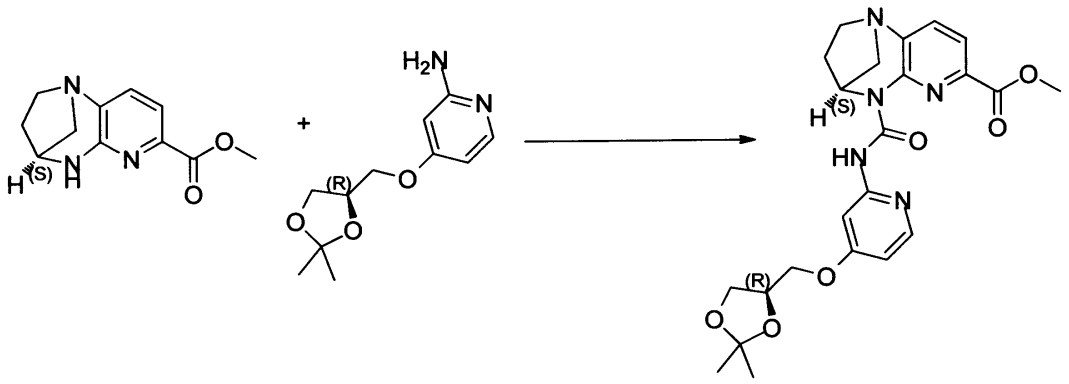


（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１．００ｇ、２．１３０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０．００ｍＬ）、メタノール（１０．００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、窒素下０℃で、水（３ｍＬ）中ＬｉＯＨ（０．２５５ｇ、１０．６５ｍｍｏｌ）を２分間にわたって添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、出発材料の消費および新たな極性スポットの形成を示した。反応塊を減圧下で濃縮し、次いで、水６ｍＬで希釈し、次いで、飽和クエン酸で中和してｐＨを中性にした。この過程の間に、灰白色物が沈殿し、真空下で濾過し、乾燥させて白色固体を得て、これをジエチルエーテル（２０ｍＬ×２）を用いて研和すると、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．０７８ｍｍｏｌ、収率９８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５６．００［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５４０】

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

【化２１５】

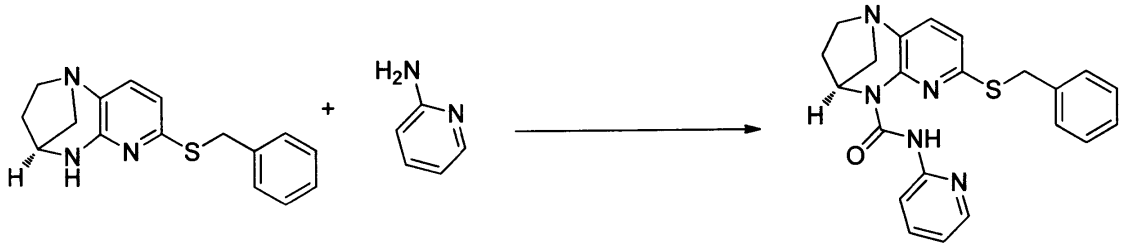


（４Ｓ）－メチル２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（２．２５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（７．１５ｍＬ、５１．３ｍｍｏｌ）を０℃でテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）に溶解し、得られた黄色溶液を室温で１０分間攪拌した。次いで、トリホスゲン（３．０５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で４５分間攪拌した。（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（２．３０１ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を０℃で２分間にわたって上記黄色懸濁液に添加した。得られた黄色懸濁液を２４時間７０℃に加熱した。反応の進行をＤＣＭ中５％ＭｅＯＨのＴＬＣで監視し、ＴＬＣは２４時間後に複数のスポットの形成およびＳＭの完了を示した。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をシリカゲルカラム（１２ｇ、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－メチル５－（（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（３．２ｇ、６．０９ｍｍｏｌ、収率５９．４％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７０．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４１】

（４Ｓ）－７－（ベンジルチオ）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化２１６】



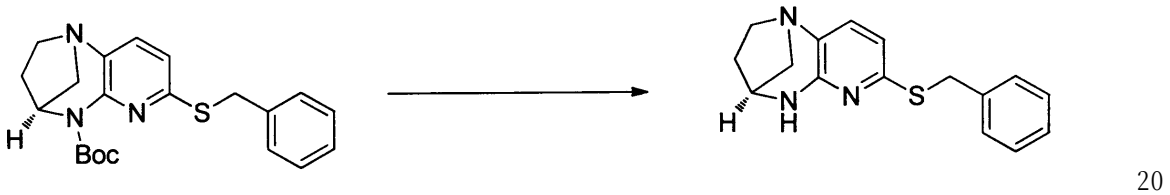
（４Ｓ）－７－（ベンジルチオ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（３ｇ、１０．５９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（６０ｍＬ）中懸濁液に、ＤＩＰＥＡ（９．２４ｍＬ、５２．９ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（３．１４ｇ、１０．５９ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２０分間攪拌した後、ピリジン－２－アミン（１．９９３ｇ、２１．１７ｍｍｏｌ）を反

応塊に添加し、次いで、反応混合物を７０℃で１６時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が存在しないことおよび新たな主要スポットの形成がＲｆ：０．６で観察されたことを示す）、水（５０ｍｌ）を反応塊に添加し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色液体（粗）を得た。粗物質をシリカゲルカラム（２４ｇ、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）を使用するコンビフラッシュによって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、化合物（４Ｓ）－７－（ベンジルチオ）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（２．３ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、収率３８．０％）が淡黄色粘性化合物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０４．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４２】

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

【化２１７】

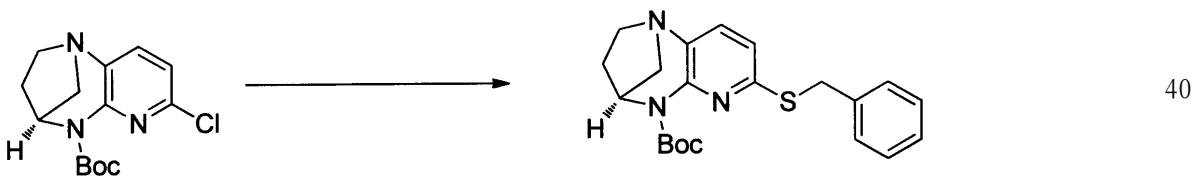


（４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル７－（ベンジルチオ）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（４．００ｇ、１０．４３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ）（２０ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を室温で５時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が存在しないことおよび新たなスポットが極性で観察されたことを示す）、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍｌ）に注ぎ入れ、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、（４Ｓ）－７－（ベンジルチオ）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン（３．００ｇ、９．６７ｍｍｏｌ、収率９３％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８４．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４３】

（４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル７－（ベンジルチオ）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレートの合成

【化２１８】



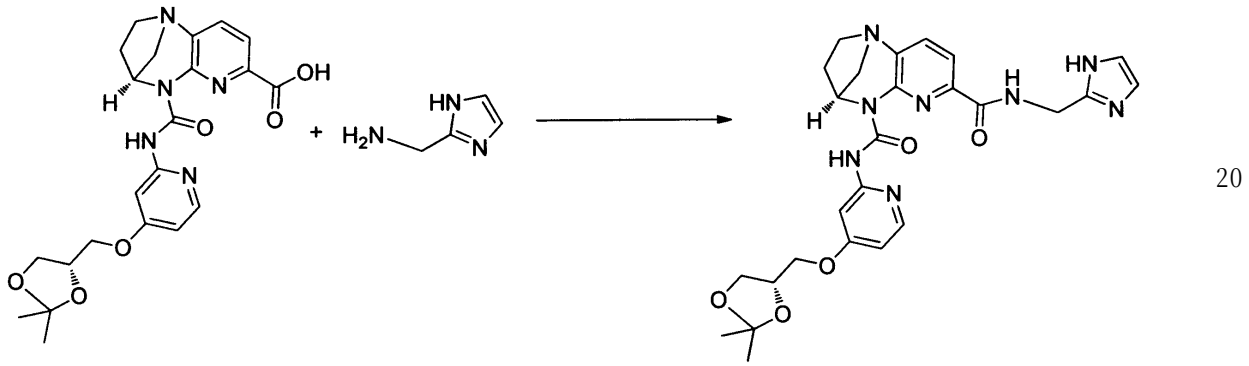
フェニルメタンチオール（３．７８ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中攪拌溶液にカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．４１ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１０分間攪拌した。（４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル７－クロロ－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６ｇ、２０．２９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）中溶液を反応混合物に添加し、得られた懸濁液を１００℃で８時間攪拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視、出発材料が完全に消費され、新たなスポットがＳＭのすぐ下で

観察された）、反応混合物を氷水（１００ｍｌ）でクエンチし、水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を淡褐色液体として得た。粗物質をシリカゲルカラム（１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、（４Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル７－（ベンジルチオ）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（４ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ、収率５１．２％）が淡褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８４．１$[M+H]^+$。

【０５４４】

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

【化２１９】

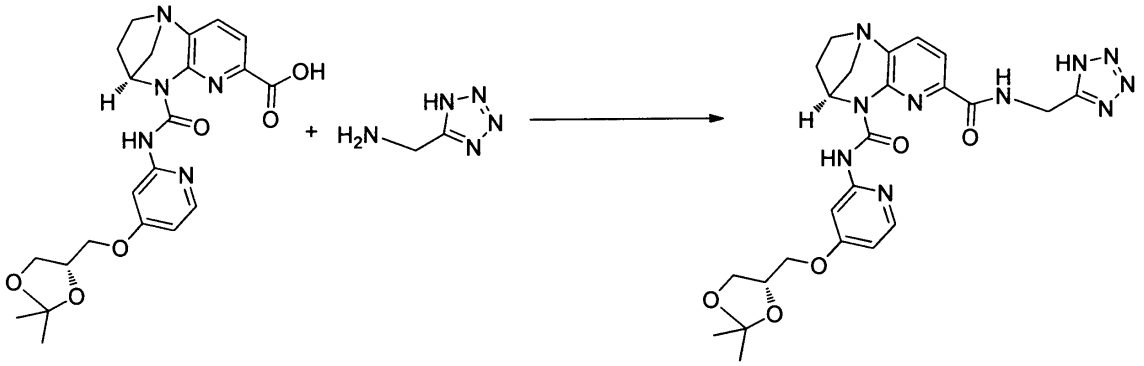


ＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）を、（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）、（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メタンアミン（１９６ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４３８ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中撹拌溶液に２８℃で添加した。反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（３０ｍＬ）とジクロロメタン（２×５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。（ＴＬＣ溶出系：１００％ＥｔＯＡｃ；R_f－０．４；ＵＶ活性）。粗化合物をＣ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＭｅＯＨを使用するＧｒａｃｅによって精製し、生成物を水中１０～１５％ＭｅＯＨ／０．１％ギ酸で溶出した。溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、収率７０．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３３．０４$[M+H]^-$。

【０５４５】

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

【化２２０】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．０９８ｍｍｏｌ）、（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メタンアミン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６２６ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．１５０ｍＬ、６．５９ｍｍｏｌ）を２８℃で添加した。反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。

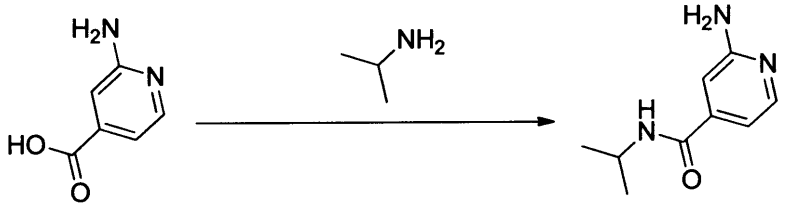
【０５４６】

反応混合物を水（１５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）に分配した。ＥｔＯＡｃ層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＭｅＯＨ、溶離液Ａ中２５％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ、収率３０．３％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３７．７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５４７】

２－アミノ－Ｎ－イソプロピルイソニコチンアミドの合成

【化２２１】



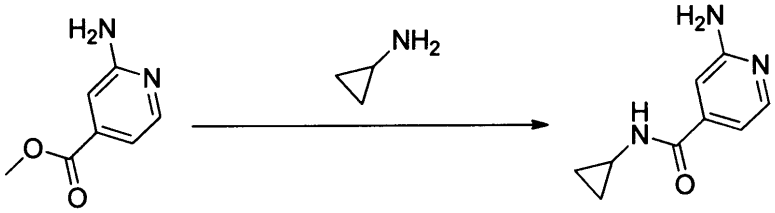
室温の２－アミノイソニコチン酸（２．５ｇ、１８．１０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０．３２ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９．４８ｍＬ、５４．３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、プロパン－２－アミン（１．６０５ｇ、２７．１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾

燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、化合物をｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物２－アミノ－Ｎ－イソプロピルイソニコチンアミド（１．２５ｇ、６．５６ｍｍｏｌ、収率３６．２％）が得られた（ＴＬＣ：ニート酢酸エチル、R_f値：０．５、ＵＶ活性）。ＬＣ－ＭＳ：（ｍ／ｚ）＝１８０．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４８】

２－アミノ－Ｎ－シクロプロピルイソニコチンアミドの合成

【化２２２】

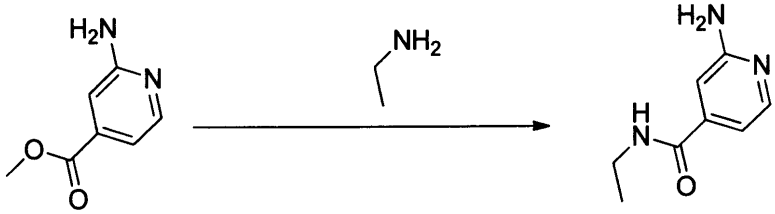


室温のメチル２－アミノイソニコチネート（２ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンアミン（７．５０ｇ、１３１ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、反応混合物を１００℃で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：酢酸エチル。Ｒｆ値：０．３、ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、氷水でクエンチし、酢酸エチル２×１５０ｍｌで抽出し、合わせた有機層を水１００ｍｌおよび食塩水溶液５０ｍｌで洗浄し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、化合物をｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物２－アミノ－Ｎ－シクロプロピルイソニコチンアミド（１ｇ、５．６２ｍｍｏｌ、収率４２．８％）が得られた。ＬＣ－ＭＳ：（ｍ／ｚ）：１７８．０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４９】

２－アミノ－Ｎ－エチルイソニコチンアミドの合成

【化２２３】

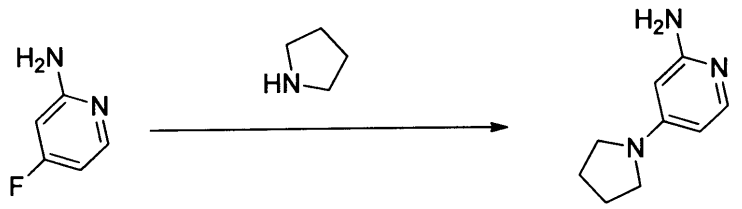


エタンアミン（７０％水溶液）（０．５９３ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）をメチル２－アミノイソニコチネート（２ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）に室温で添加し、次いで、密閉管中で１６時間７０℃に加熱した。反応混合物溶媒を真空除去した。これを水（１０ｍＬ×２）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗２－アミノ－Ｎ－エチルイソニコチンアミド（２．１ｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、収率７７％）が褐色ゴムとして得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６６．１７　Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５０】

４－（ピロリジン－１－イル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２２４】

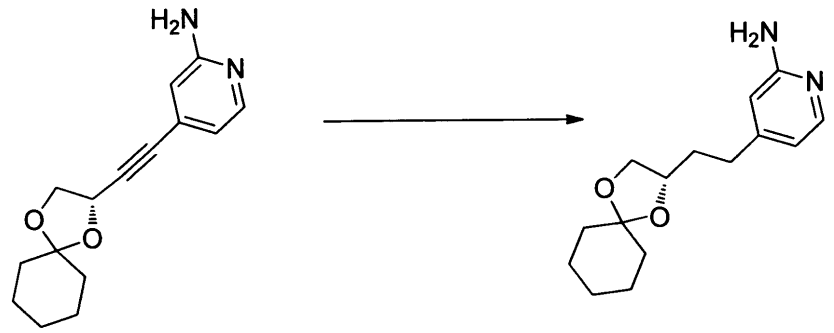


４－フルオロピリジン－２－アミン（１．５ｇ、１３．３８ｍｍｏｌ）、ピロリジン（２．８５ｇ、４０．１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（７．４０ｇ、５３．５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．２５５ｇ、１．３３８ｍｍｏｌ）およびＮ、Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．２３６ｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中１１０℃で１時間攪拌した（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、R_f－：０．１；ＵＶ活性）。反応混合物を氷水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をジエチルエーテル（３×１０ｍＬ）を用いて研和すると、４－（ピロリジン－１－イル）ピリジン－２－アミン（１．０ｇ、５．９０ｍｍｏｌ、収率４４．１％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６４．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５１】

（Ｓ）－４－（２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イル）エチル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２２５】

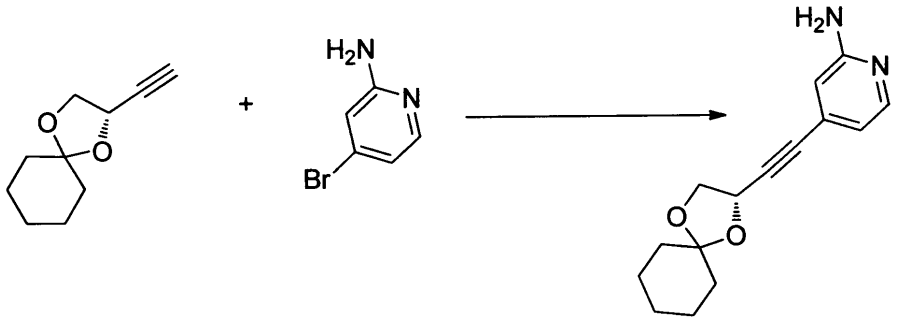


（Ｓ）－４－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イルエチニル）ピリジン－２－アミン（４ｇ、１５．４８ｍｍｏｌ）のメタノール（３００ｍＬ）中攪拌溶液に、水素化フラスコ中で５０％水中Ｐｄ／Ｃ（１．０ｇ、０．９４０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を水素雰囲気下室温で６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視すると、ＴＬＣはＳＭが消費され、極性スポットが形成されたことを示した。反応物をｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮すると、（Ｓ）－４－（２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（３．０ｇ、１１．４４ｍｍｏｌ、収率７３．８％）が褐色粘性固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２６３．６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５２】

（Ｓ）－４－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イルエチニル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２２６】

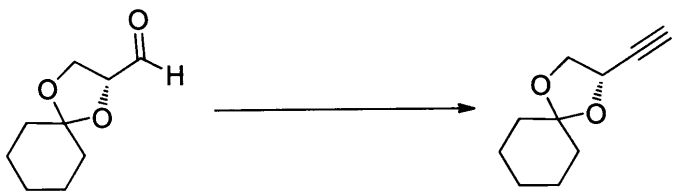


４－ブロモピリジン－２－アミン（４ｇ、２３．１２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－エチニル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン（５．００ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（９．６７ｍＬ、６９．４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１５分間脱気した。この反応混合物に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．１６２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（０．１２１ｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（０．０４４ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）を添加し、再び５分間脱気した。得られた反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（１００メッシュシリカゲル、溶離液ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製すると、（Ｓ）－４－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イルエチニル）ピリジン－２－アミン（４．０ｇ、１１．５９ｍｍｏｌ、収率５０．１％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５９．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５５３】

（Ｓ）－２－エチニル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカンの合成

【化２２７】

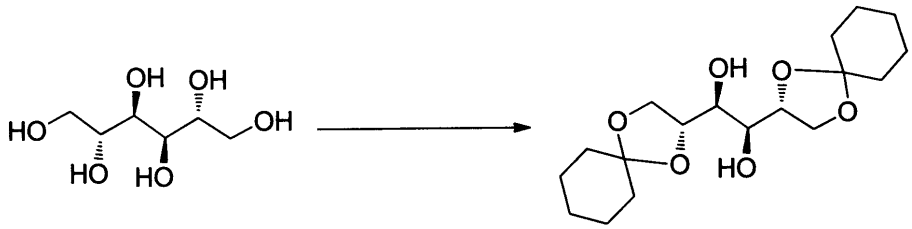


（Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－カルバルデヒド（１２ｇ、７０．５ｍｍｏｌ）のメタノール（３００ｍＬ）中撹拌溶液に、ジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（２１．６７ｇ、１１３ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いてK_2CO_3（２１．４４ｇ、１５５ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下０℃で３０分間にわたって反応混合物に少しずつ添加した。得られた反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示した。反応混合物をｎ－ペンタン（３×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（１００ｍＬ）、食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（Ｓ）－２－エチニル－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン（９．０ｇ、５４．１ｍｍｏｌ、収率７７％）が淡黄色油状化合物として得た。

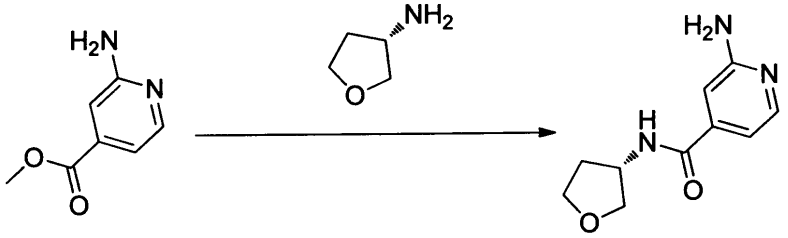
【０５５４】

（１Ｓ，２Ｓ）－１，２－ジ（（Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２

－イル）エタン－１，２－ジオールの合成
【化２２８】



（２Ｒ，３Ｒ，４Ｒ，５Ｒ）－ヘキサン－１，２，３，４，５，６－ヘキサオール（４５ｇ、２４７ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（１００ｍＬ）中攪拌溶液に、シクロヘキサノン（７５ｍＬ、７４４ｍｍｏｌ）、オルトギ酸トリエチル（２５ｍｌ、１５０ｍｍｏｌ）およびBF_3・OEt_2（３ｍｌ、２３．６７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１２時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を氷冷$NaHCO_3$溶液に注ぎ入れ、ジエチルエーテル（３×５００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、氷冷水（２×５００ｍｌ）、食塩水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物をＮ－ペンタンおよびジエチルエーテル（２：１）で洗浄し、十分乾燥させると、（１Ｓ，２Ｓ）－１，２－ジ（（Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イル）エタン－１，２－ジオール（４２ｇ、１２３ｍｍｏｌ、収率４９．７％）が白色固体として得られた。
【０５５５】
（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）イソニコチンアミドの合成
【化２２９】



メチル２－アミノイソニコチネート（２ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－アミン（１．１４５ｇ、１３．１４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２５ｍＬ）中攪拌溶液に室温で。反応混合物を８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物溶媒を真空除去した。これを水（１０ｍＬ×２）とＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）イソニコチンアミド（１．５ｇ、４．３５ｍｍｏｌ、収率３３．１％）が灰白色固体として得られた。
（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０８．１Ｍ＋Ｈ］＋
【０５５６】
５－クロロピリダジン－３－アミンの合成

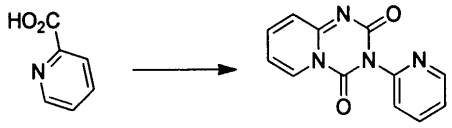
【化２３０】

ニート３，５－ジクロロピリダジン（２０ｇ、１３４ｍｍｏｌ）に、室温で水酸化アンモニウム（５００ｍＬ、１．２８Ｅ＋０４ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物をオートクレーブ中１２０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示した。反応塊を室温に冷却し、真空下で濃縮して固体を得た。これに、ジエチルエーテル（１００ｍＬ）を添加し、濾過し、乾燥させると、５－クロロピリダジン－３－アミン（１５ｇ、１１６ｍｍｏｌ、収率８６％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１２９．８７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５７】

３－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］［１，３，５］トリアジン－２，４（３Ｈ）－ジオンの合成

【化２３１】

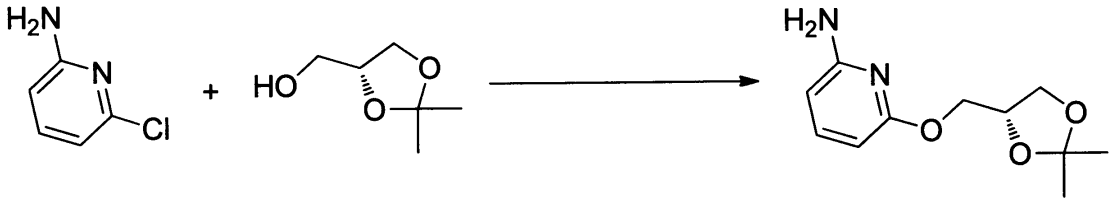


窒素下室温で撹拌したピコリン酸（１ｇ、８．１２ｍｍｏｌ）のトルエン（２５ｍＬ）中溶液に、ジフェニルホスホロアジデート（２．２３５ｇ、８．１２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．１３２ｍＬ、８．１２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３０分間撹拌した。その後、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、濾過し、固体をトルエンで洗浄すると、化合物３－（ピリジン－２－イル）－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］［１，３，５］トリアジン－２，４（３Ｈ）－ジオン（６００ｍｇ、２．３５２ｍｍｏｌ、収率２９．０％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２４１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５５８】

（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２３２】



窒素下０℃のＮａＨ（１１．６７ｇ、２９２ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（１００ｍＬ）中撹拌懸濁液に、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２５．７ｇ、１９４ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（１００ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。１０分後、６－クロロピリジン－２－アミン（２５ｇ、１９４ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（１００ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。反応混合物を１００℃で３６

時間加熱した。ＴＬＣは、少量の出発材料を生成物と共に示している。

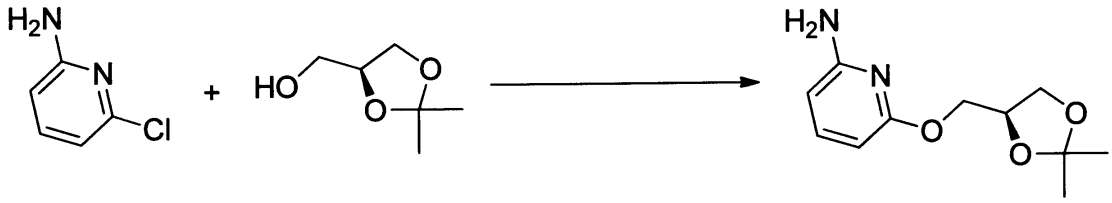
【０５５９】

反応混合物を氷冷水（６００ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×５００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３×３００ｍＬ）で洗浄して過剰のＮＭＰを除去した。有機層をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカゲル、溶離液として（石油エーテル中１２～１５％ＥｔＯＡｃ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（１０ｇ、４４．６ｍｍｏｌ、収率２２．９３％）が黄色濃厚液体として得られた。

【０５６０】

（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２３３】

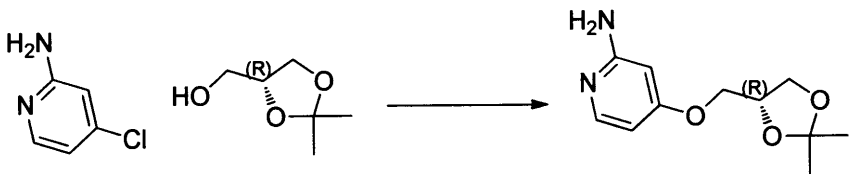


窒素下０℃のＮａＨ（６２．２ｇ、１５５６ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（８００ｍＬ）中攪拌懸濁液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２０６ｇ、１５５６ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（３００ｍＬ）中溶液を２時間滴加した。さらに１０分間攪拌した後、６－クロロピリジン－２－アミン（２００ｇ、１５５６ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（３００ｍＬ）中溶液を０℃で３０分間滴加した。反応混合物を１２０℃で４８時間攪拌した。ＴＬＣは出発物質があることを示した。反応混合物を氷冷水（２０００ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（３×１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３×１０００ｍＬ）で洗浄して過剰のＮＭＰを除去した。有機層をＮａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカゲル（溶離液石油エーテル中１２～１５％ＥｔＯＡｃ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（７５ｇ、３２５ｍｍｏｌ、収率２０．９２％）が黄色粘性液体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６１】

（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２３４】



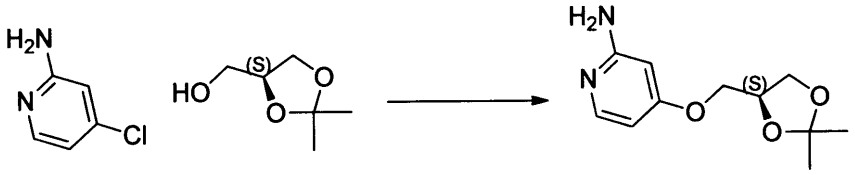
密閉管中の（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（３．０００ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）、４－クロロピリジン－２－アミン（１．４５９ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）およびナトリウム（０．５２２ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）の

懸濁液に。反応混合物を１４０℃で１６時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨに溶解し、氷水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物を、シリカゲルを用いて２～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な化合物（１．１ｇ、２１％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６２】

（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２３５】

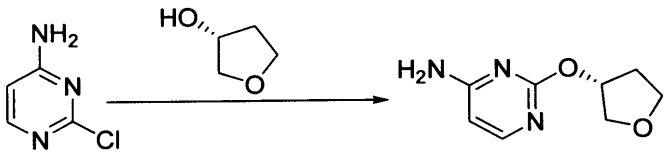


密閉管中の（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（３．０００ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）、４－クロロピリジン－２－アミン（１．４５９ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）およびナトリウム（０．５２２ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）の懸濁液に。反応混合物を１４０℃で１６時間攪拌した後、室温に冷却し、ＭｅＯＨに溶解し、氷水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗物質を２～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物（１．２ｇ、２２％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５６３】

（Ｒ）－２－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２３６】

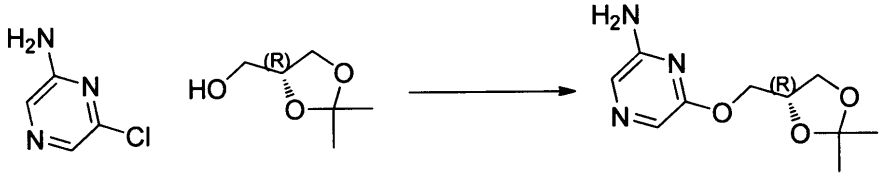


（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－オール（２．７２ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＮａＨ（０．９２６ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３０分間攪拌した。これに２－クロロピリミジン－４－アミン（２．０ｇ、１５．４４ｍｍｏｌ）を約１５分間かけて小分けで添加し、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温にし、その後、０℃に冷却し、氷冷水でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（Ｒ）－２－（テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）ピリミジン－４－アミン（１．６ｇ、８．８３９ｍｍｏｌ、収率５１．５％）が灰白色固体として得られた。

【０５６４】

（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミンの合成

【化２３７】

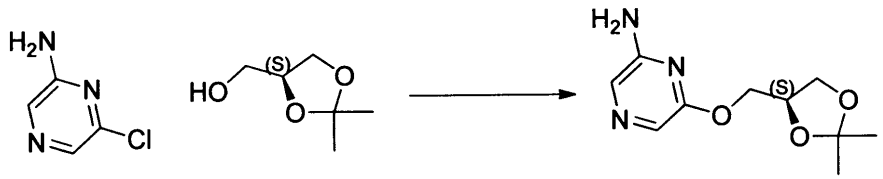


窒素下０℃で撹拌した６－クロロピラジン－２－アミン（５ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）、水素化ナトリウム（２．３１６ｇ、５７．９ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（５．６１ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中溶液に、反応混合物を添加し、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を氷冷水でクエンチし、酢酸エチルに抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出した。生成物を含む分画を合わせ、減圧下で蒸発させると、所望の生成物（２．８ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、３１％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６５】

（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミンの合成

【化２３８】

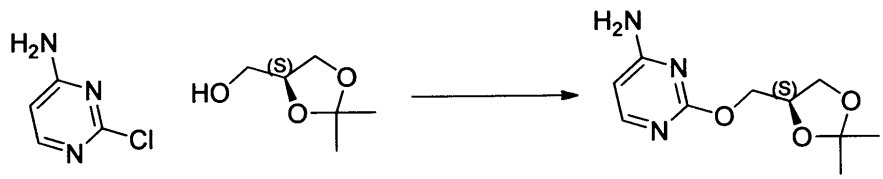


６－クロロピラジン－２－アミン（０．９８０ｇ、７．５７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）およびナトリウム（０．３４８ｇ、１５．１３ｍｍｏｌ）を密閉管に入れ、１３０℃で１６時間加熱し、次いで、反応混合物をメタノールおよび氷冷水（１００ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、生成物（１ｇ、４．２６ｍｍｏｌ、収率２８．２％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６６】

（Ｓ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２３９】



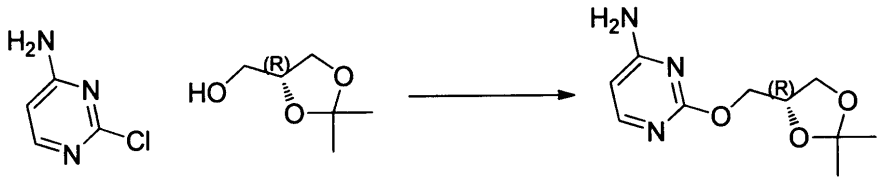
窒素下室温で撹拌した（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１０．２０ｇ、７７ｍｍｏｌ）およびＮａＨ（４．６３ｇ、１１６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５０ｍＬ）中懸濁液に、２－クロロピリミジン－

４－アミン（５ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）を１５分にわたって少しずつ添加した。反応混合物を７０℃で１６時間攪拌した。次に、反応混合物を$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃで抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、蒸発させた。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、５０％Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（３ｇ、１１．８４ｍｍｏｌ、収率３０．７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６７】

（Ｒ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２４０】

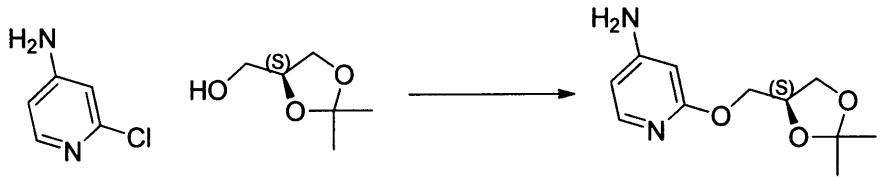


室温の水素化ナトリウム（０．８１７ｇ、３４．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（３０ｍＬ）中溶液に、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（３ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を１分間にわたって添加し、室温で１５分間攪拌し、次いで、室温で２－クロロピリミジン－４－アミン（２．０５９ｇ、１５．８９ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。反応混合物を６５℃で１６時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて粗化合物４．０ｇを得た。粗化合物を１００～２００シリカゲルメッシュを用いて、２～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、純粋な化合物（２．５ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ、４６％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５６８】

（Ｓ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－４－アミンの合成

【化２４１】



２－クロロピリジン－４－アミン（１．４５９ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（３．０ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ナトリウム（０．５２２ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１４０℃で１６時間攪拌し、反応の進行をにより監視した。

【０５６９】

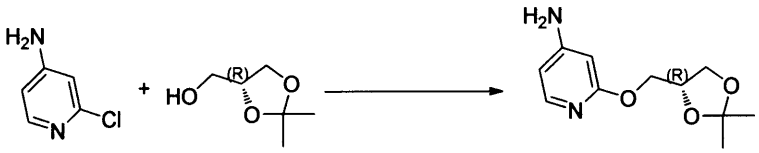
反応混合物をＭｅＯＨに溶解し、氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。次いで、合わせた有機層を水、食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、蒸発させて粗化合物４．０ｇを得た。粗化合物を１００～２００シリカゲルを用いて、２～３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、（Ｓ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル））メトキシ）ピリジン－４－アミン（２．５ｇ、１０．７３ｍｍｏｌ、収率４７．３％）が得られた、ＬＣＭ

Ｓ（ｍ／ｚ）２２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７０】

（Ｒ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－４－アミンの合成

【化２４２】

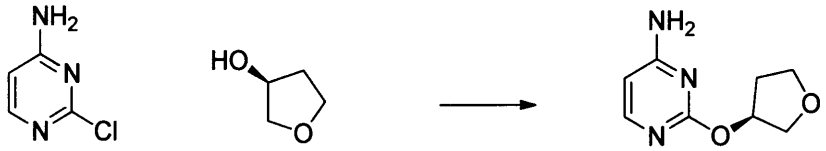


室温の密閉管中２－クロロピリジン－４－アミン（４ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２．０５６ｇ、１５．５６ｍｍｏｌ）およびナトリウム（０．７１５ｇ、３１．１ｍｍｏｌ）の溶液に。反応混合物を１４０℃で４８時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ、引き続いて水でクエンチした。次いで、反応塊をＥｔＯＡｃで抽出した。次いで、有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、完全に留去した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ（１：１）で溶出し、回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（２．２５０ｇ、９．９３ｍｍｏｌ、収率３１．９％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７１】

（Ｓ）－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２４３】

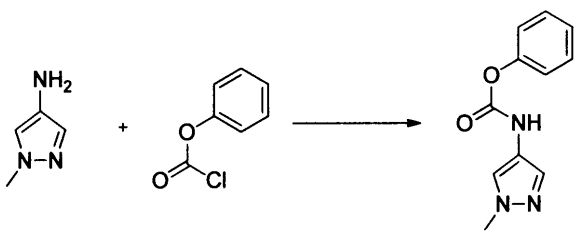


２－クロロピリミジン－４－アミン（２ｇ、１５．４４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＮａＨ（０．７４１ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）を室温で５分間にわたって少しずつ添加した。次いで、反応物を３０℃で約１０分間攪拌した。上記反応物に、３０℃で（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－オール（１．０８８ｇ、１２．３５ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で８時間攪拌した。反応混合物を０℃の氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で十分に洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて生成物を得た。粗生成物を、石油エーテルを用いて研和した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）１８２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５７２】

フェニル（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）カルバメートの合成

【化２４４】



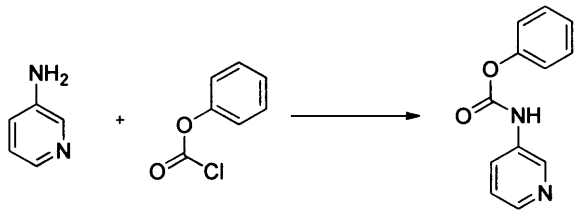
カルボノクロリド酸フェニル（ｐｈｅｎｙｌ　ｃａｒｂｏｎｏｃｈｌｏｒｉｄａｔｅ）

（２．９０ｇ、１８．５３ｍｍｏｌ）を、ピリジン（３．１２ｍＬ、３８．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加し、１５分間撹拌し、引き続いて１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（１．５ｇ、１５．４５ｍｍｏｌ）を同温度で添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。出発物質が消費された後（ＴＬＣにより監視）、氷冷水を添加し、分離した有機層を水および食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムを通して濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を６０～１２０（シリカゲル）を用いて、ヘキサン中の５０％酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物（１．６ｇ、６．４１ｍｍｏｌ、収率４２％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７３】

フェニルピリジン－３－イルカルバメートの合成

【化２４５】

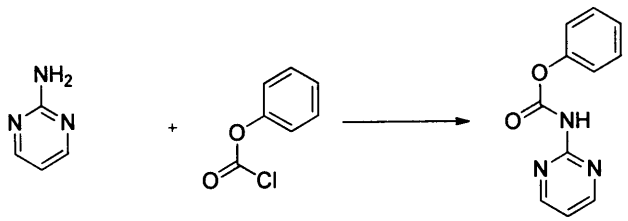


窒素下室温で撹拌したカルボノクロリド酸フェニル（２．１６３ｇ、１３．８１ｍｍｏｌ）およびピリジン（１．３７５ｍＬ、１７．００ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（３０ｍＬ）中溶液に、ピリジン－３－アミン（１．０ｇ、１０．６３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層および水層をＤＣＭ（５０ｍｌ）で抽出した。合わせたＤＣＭ層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（１．３ｇ、６．０１ｍｍｏｌ、５７％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１５．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７４】

フェニルピリミジン－２－イルカルバメートの合成

【化２４６】

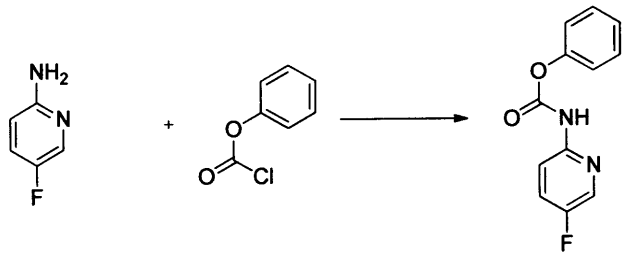


窒素下室温で撹拌したカルボノクロリド酸フェニル（２．１４０ｇ、１３．６７ｍｍｏｌ）およびピリジン（１．３６１ｍＬ、１６．８２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（１０ｍＬ）中溶液にピリミジン－２－アミン（１．０ｇ、１０．５１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層および水層をＤＣＭ（５０ｍｌ）で抽出した。合わせたＤＣＭ層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムに添加し、２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（１．６ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、６１．７％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７５】

フェニル（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバメートの合成

【化２４７】

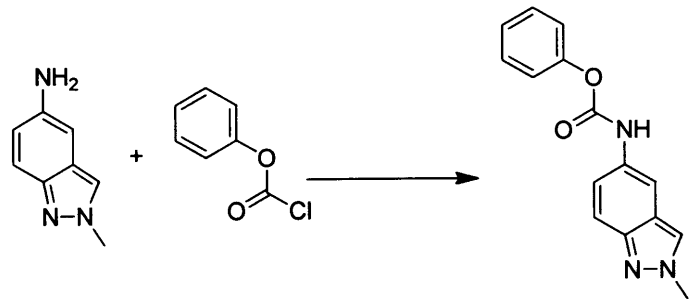


窒素下室温で撹拌したカルボノクロリド酸フェニル（１．３９７ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）およびピリジン（０．７２１ｍＬ、８．９２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（４０ｍＬ）中溶液に、５－フルオロピリジン－２－アミン（１．０ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層および水層をＤＣＭ（２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮すると、所望の生成物（１．４ｇ、５．９４ｍｍｏｌ、６７％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２３３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７６】

フェニル（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバメートの合成

【化２４８】

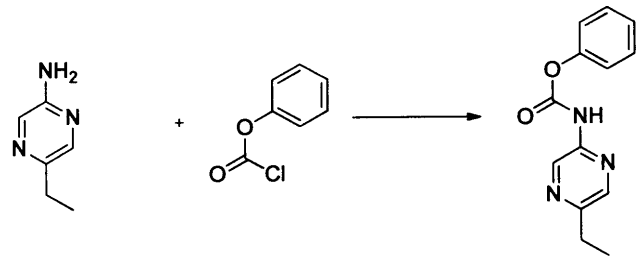


窒素下室温で撹拌したカルボノクロリド酸フェニル（１．０６４ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）およびピリジン（０．５５０ｍＬ、６．７９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（４０ｍＬ）中溶液に２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－アミン（１ｇ、６．７９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。分離した有機層、水層をＤＣＭ（２０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水、引き続いて食塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮すると、フェニル（２－メチル－２Ｈ－インダゾール－５－イル）カルバメート（１．３ｇ、４．８２ｍｍｏｌ、収率７０．９％）が得られた、（ｍ／ｚ）２６８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７７】

フェニル（５－エチルピラジン－２－イル）カルバメートの合成

【化２４９】

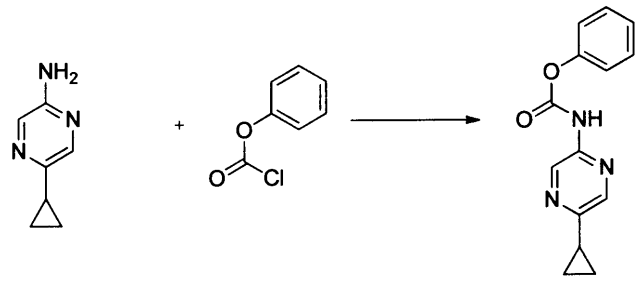


ピリジン（１．０５１ｍＬ、１２．９９ｍｍｏｌ）をカルボノクロリド酸フェニル（１．３２４ｍＬ、１０．５６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（２０ｍｌ）中攪拌溶液に室温で滴加し、３０分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン（ＤＣＭ）（１０ｍｌ）に溶解した５－エチルピラジン－２－アミン（１ｇ、８．１２ｍｍｏｌ）を室温で滴加し、５０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温にし、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で希釈し、水（２×３０ｍＬ）および食塩水（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を溶離液としての石油エーテル中１０％酢酸エチルによりシリカゲル（１００～２００メッシュ）を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製すると、所望の生成物が灰白色の綿毛状固体（１．６ｇ、６．５８ｍｍｏｌ、８１％）として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２４４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７８】

フェニル（５－シクロプロピルピラジン－２－イル）カルバメートの合成

【化２５０】

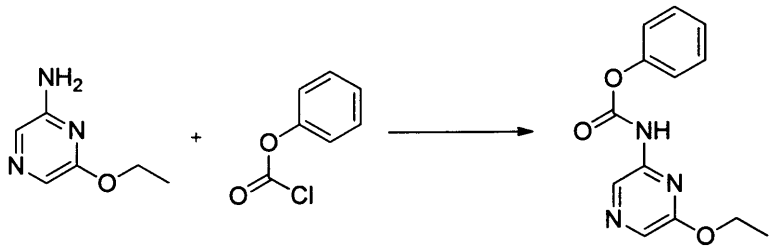


ピリジン（０．５９８ｍＬ、７．４０ｍｍｏｌ）を、カルボノクロリド酸フェニル（０．９２８ｍＬ、７．４０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（１５ｍｌ）中攪拌溶液に０℃で滴加し、室温で３０分間攪拌した。次いで、ジクロロメタン（ＤＣＭ）（５ｍｌ）に溶解した５－シクロプロピルピラジン－２－アミン（１ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、室温で３時間攪拌した。反応混合物をＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で希釈し、水（２×２０ｍＬ）および食塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル（１００～２００メッシュ）を用いたカラムクロマトグラフィーによって精製した。溶離液としての石油エーテル中１０％酢酸エチルにより、所望の生成物（１．４ｇ、５．３１ｍｍｏｌ、７２％）が灰白色綿毛状固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２５６．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７９】

フェニル（６－エトキシピラジン－２－イル）カルバメートの合成

【化２５１】

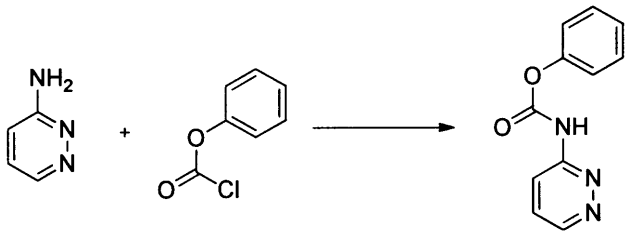


ピリジン（０．９３０ｍＬ、１１．５０ｍｍｏｌ）を、カルボノクロリド酸フェニル（１．４６３ｇ、９．３４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に室温で添加し、２０分間攪拌し、次いで、ＤＣＭ（１５ｍＬ）中６－エトキシピラジン－２－アミン（１．０ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）を添加し、さらに４０分間続けた。反応混合物をＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×２）および食塩水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機抽出物をNa_2SO_4上で乾燥させ、溶媒を真空中で除去すると、所望の生成物（１．６５ｇ、５．２２ｍｍｏｌ、収率７２．６％）が黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２６０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８０】

フェニルピリダジン－３－イルカルバメートの合成

【化２５２】

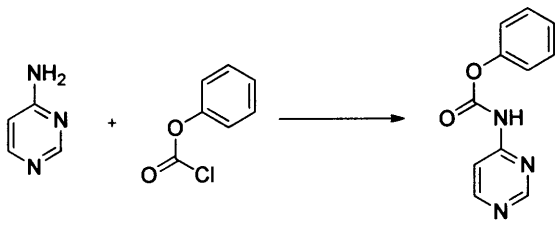


窒素下２５℃で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル（１．０７０ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．６６５ｇ、８．４１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０ｍｌ）中溶液にピリダジン－３－アミン（０．５ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍｌ）中懸濁液を５分間添加した。反応混合物を２５℃で１時間攪拌した。次に、有機相を水３ｍＬ、飽和食塩水３ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮すると、粗生成物が白色固体として得られた。化合物をヘキサンで洗浄し、減圧下で乾燥させた、ＬＣＭＳ（ｍ．ｚ）２１６．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８１】

フェニルピリミジン－４－イルカルバメートの合成

【化２５３】



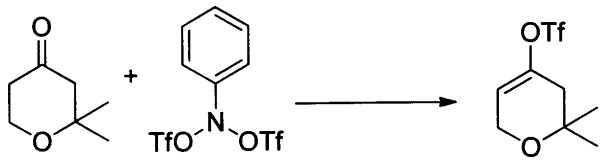
窒素下２５℃で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル（１．０７０ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．６６５ｇ、８．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍｌ）中溶液に、ピリミジン－４－アミン（０．５ｇ、５．２６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍｌ）中懸濁液を５分間滴加した。反応混合物を２５℃で１時間攪拌した。有機相を水３ｍＬ、食塩水３ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、粗生成物が灰白色固体と

して得られた。粗化合物をヘキサンで洗浄し、次いで減圧下で乾燥させると、所望の生成物（５００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、３７％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２１５．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８２】

２，２－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルトリフルオロメタンスルホネートの合成

【化２５４】

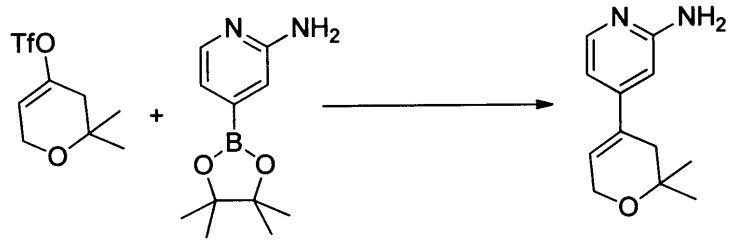


ＬＤＡ（２．７５ｍＬ、２０．２９ｍｍｏｌ）を、２，２－ジメチルジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４（３Ｈ）－オン（２．０ｇ、１５．６０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（４０ｍＬ）中撹拌溶液に－７８℃で添加し、２０分間撹拌した。１，１，１－トリフルオロ－Ｎ－フェニル－Ｎ－（（トリフルオロメチル）スルホニル）メタンスルホンアミド（３．９８ｍＬ、１８．７３ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、２８℃で１９時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、水（１０ｍＬ）で希釈し、エーテル（２×３０ｍＬ）で抽出し、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、（１００～２００）シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサン中１５％ＥｔＯＡｃ（勾配系）で溶出すると、所望の生成物２，２－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（２．４ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、収率３８．３％）が淡黄色液体として得られたＧＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８３】

４－（２，２－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２５５】



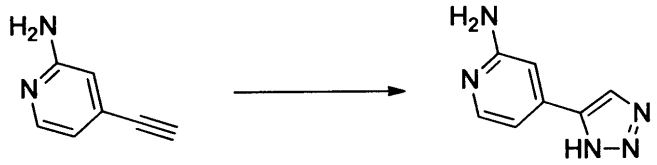
４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（１．０ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）、２，２－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルトリフルオロメタンスルホネート（２．３６５ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）およびリン酸三カリウム（２．８９ｇ、１３．６３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）中懸濁液を室温で１５分間撹拌し、アルゴンで脱気した。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．１８６ｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物を９０℃で４時間撹拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、ｃｅｌｉｔｅを通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）で洗浄した。濾液を取り、濃縮し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）で溶解した。ＥｔＯＡｃ層を水（１０ｍｌ）、引き続いて食塩水溶液（１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグ

ラフィーによって精製し、１００％ＤＣＭ（勾配系）で溶出すると、所望の生成物４－（２，２－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．８ｇ、３．７９ｍｍｏｌ、収率８３％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８４】

４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２５６】

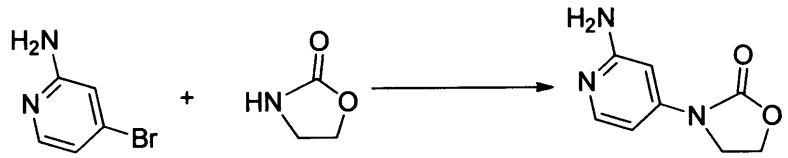


４－エチニルピリジン－２－アミン（３５０ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ）のＴＭＳＮ３（０．５ｍＬ、３．７７ｍｍｏｌ）中攪拌懸濁液に、マイクロ波中１５０℃で。得られた反応混合物を同じ温度で３０分間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を濾過し、固体化合物をＤＣＭ（２ｍｌ）で洗浄し、乾燥させると、淡黄色固体の４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（３６０ｍｇ、１．８３２ｍｍｏｌ、収率６１．８％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８５】

３－（２－アミノピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オンの合成

【化２５７】

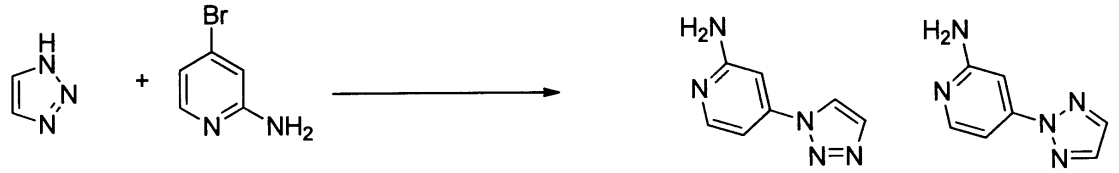


４－ブロモピリジン－２－アミン（１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍｌ）中攪拌溶液に、オキサゾリジン－２－オン（０．７５５ｇ、８．６７ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．５９８ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１１０ｇ、０．５７８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（０．１０２ｇ、１．１５６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物をマイクロ波中１１０℃で１時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物溶媒を蒸発させ、水（１０ｍＬ）で希釈し、２０分間攪拌して、固体を形成し、濾過し、乾燥させると、３－（２－アミノピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン（５８０ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、収率５３．８％）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８６】

４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－２－アミンおよび４－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２５８】

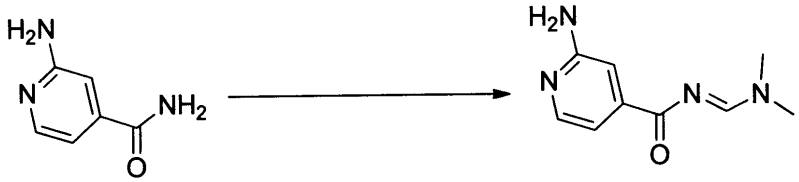


１Ｈ－１，２，３－トリアゾール（０．５９９ｇ、８．６７ｍｍｏｌ）、４－ブロモピリジン－２－アミン（１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（１．５９８ｇ、１１．５６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１１０ｇ、０．５７８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルエチレンジアミン（０．１２６ｍＬ、１．１５６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１１０℃で１時間、ＭＷで撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）、引き続いて食塩水溶液（５０ｍＬ）で抽出し、層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を精製すると、４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．５６２ｍｍｏｌ、収率９．７２％）が灰白色固体として、および４－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．７８７ｍｍｏｌ、収率３０．９％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８７】

（Ｅ）－２－アミノ－Ｎ－（（ジメチルアミノ）メチレン）イソニコチンアミドの合成

【化２５９】

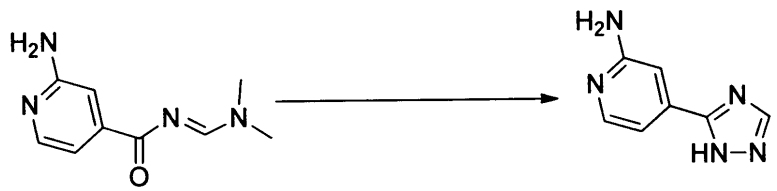


２－アミノイソニコチンアミド（５ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（９．７６ｍＬ、７２．９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を２７℃で４時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物溶媒を蒸発させ、ＥｔＯＡｃ（５×２０ｍＬ）および氷冷水で希釈し、有機層を分離し、真空下で濃縮すると、（Ｅ）－２－アミノ－Ｎ－（（ジメチルアミノ）メチレン）イソニコチンアミド（４．５ｇ、２３．４１ｍｍｏｌ、収率６４．２％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９３．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８８】

４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－アミンの合成

【化２６０】



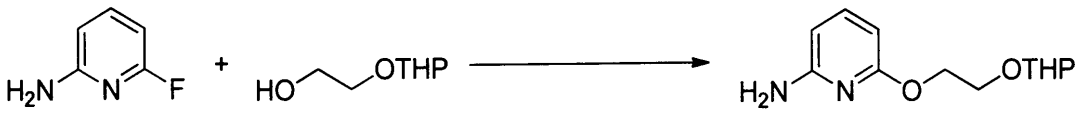
（Ｅ）－２－アミノ－Ｎ－（（ジメチルアミノ）メチレン）イソニコチンアミド（４ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）のエタノール（４０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、室温でヒドラジン水和物（１．０４２ｇ、２０．８１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を同じ温度で１６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を濾過し、固体化合物

をＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）で洗浄し、濾液を乾燥させると、固体化合物２ｇ（ＬＣＭＳは４０％の所望を示した）が得られた。化合物を分取ＨＰＬＣによって精製すると、４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（７５０ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ、収率２１．１３％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８９】

６－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２６１】

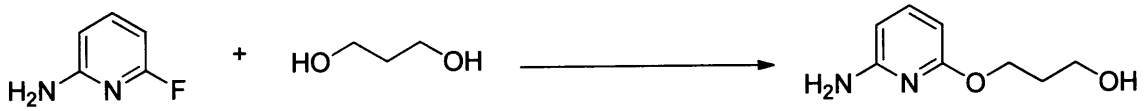


Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（４ｍＬ）中２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エタノール（１．５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）を、ＮａＨ（０．６１６ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）の懸濁液に０℃で添加し、反応混合物を２８℃で３０分間攪拌した。６－フルオロピリジン－２－アミン（１．１５０ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ）を反応混合物に０℃で添加し、１２０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、ジクロロメタン（２×６０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３０ｍＬ）および飽和食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を中性アルミナ上のフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。粗生成物をＤＣＭで希釈し、中性アルミナを用いて吸収させ、石油エーテル中２０～２５％ＥｔＯＡｃで溶出し、分画を回収し、濃縮すると６－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－アミン（７００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、収率２５．９％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９０】

３－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オールの合成

【化２６２】

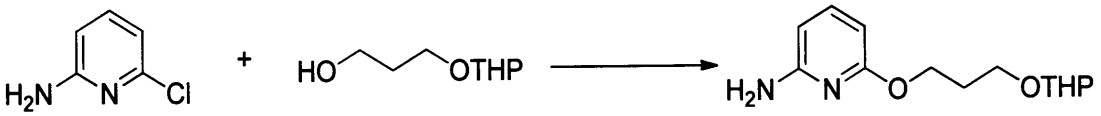


プロパン－１，３－ジオール（１．３５８ｇ、１７．８４ｍｍｏｌ）を、ＮａＨ（１．０７０ｇ、４４．６ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（５ｍＬ）中攪拌溶液に０℃で添加し、１時間攪拌し、引き続いて６－フルオロピリジン－２－アミン（１．０ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で２時間攪拌した。反応塊を室温に冷却し、氷冷水にゆっくり添加し、酢酸エチルで希釈した。分離した有機層を水および食塩水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を１００～２００シリカゲルを用いて精製し、１００％酢酸エチルで溶出すると、３－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オール（０．４ｇ、１．７６０ｍｍｏｌ、収率１９．７３％）が褐色粘性物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６９．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９１】

６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロポキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２６３】

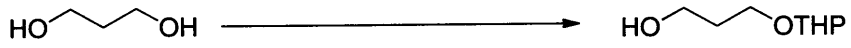


１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オール（４．２ｇ、２６．２ｍｍｏｌ）を、ＮａＨ（１．３０７ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）溶液に０℃で添加し、反応混合物を２８℃で３０分間撹拌した。１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中６－クロロピリジン－２－アミン（２．８ｇ、２１．７８ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に添加し、反応混合物を１００℃で１０時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２×２５ｍＬ）に分配した。ＤＣＭ層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロポキシ）ピリジン－２－アミン（５．５ｇ、１８．１２ｍｍｏｌ、収率８３％）が褐色油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９２】

３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オールの合成

【化２６４】

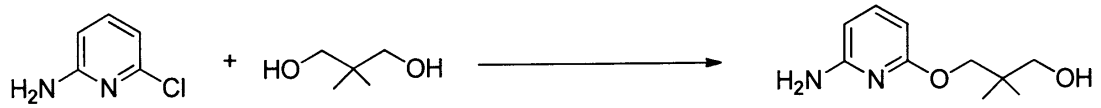


ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．６７８ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を、プロパン－１，３－ジオール（５．４３ｇ、７１．３ｍｍｏｌ）および３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（３ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（５０ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加した。反応混合物を２８℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２×２５ｍＬ）に分配した。ＤＣＭ層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で洗浄し、分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オール（４．２ｇ、２６．２ｍｍｏｌ、収率７３．５％）が無色油として得られた。

【０５９３】

３－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オールの合成

【化２６５】



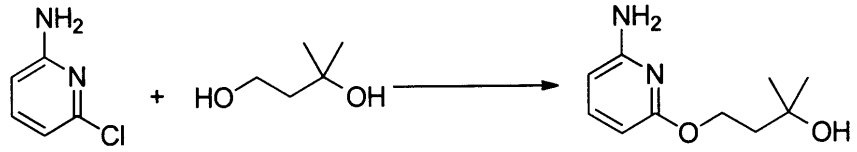
２，２－ジメチルプロパン－１，３－ジオール（３．０ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）を、ＮａＨ（２．３０４ｇ、５７．６ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（２５ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。６－クロロピリジン－２－アミン（４．４４ｇ、３４．６ｍｍｏｌ）を反応混合物に０℃で添加した。反応混合物を１００℃で１６時間撹拌し、反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水でクエンチし、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（３０ｍＬ）および飽和食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得たＴＬＣ溶離液：５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン

、R_f：０．３、ＵＶ活性。粗化合物を中性アルミナを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製し、石油エーテル中５％ＥｔＯＡｃで溶出すると、純粋な３－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（１．５ｇ、６．７９ｍｍｏｌ、収率２３．５６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９７．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９４】

４－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オールの合成

【化２６６】

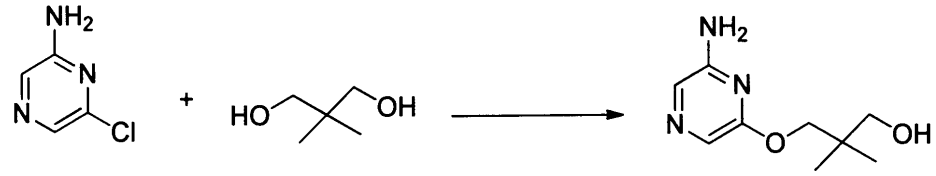


窒素下０℃のＮａＨ（１．１６７ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（２ｍＬ）中撹拌懸濁液に、３－メチルブタン－１，３－ジオール（３．０４ｇ、２９．２ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（２ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。１０分後、６－クロロピリジン－２－アミン（２．５ｇ、１９．４５ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（２ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。反応混合物を１２０℃で１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍｌ）で抽出し、有機溶媒をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル（１００～２００メッシュ）を使用し、ヘキサン中５０～７０％ＥｔＯＡｃで溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、４－（（６－アミノピリジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オール（１．５ｇ、７．５１ｍｍｏｌ、収率３８．６％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９７．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９５】

３－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オールの合成

【化２６７】



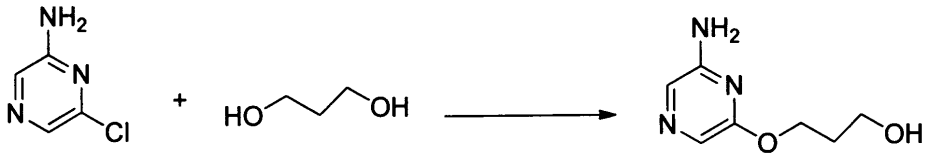
窒素下０℃のＮａＨ（２．３１６ｇ、５７．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、２，２－ジメチルプロパン－１，３－ジオール（４．０２ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。１０分後、６－クロロピラジン－２－アミン（５ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。反応混合物を１２０℃で４８時間加熱した。ＴＬＣは、少量の出発材料を生成物と共に示している。反応混合物を氷冷水（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカ、溶離液として（石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、３

－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（１ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、収率１２．８４％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９８．００［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５９６】

３－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オールの合成

【化２６８】



ＮａＨ（１．３８９ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２ｍＬ）中懸濁液に、プロパン－１，３－ジオール（２．６４ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で添加し、反応混合物を室温で１時間攪拌した。次いで、６－クロロピラジン－２－アミン（３ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（６ｍＬ）中溶液を０℃で１５分間にわたって１滴ずつ添加し、１４０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機物を食塩水で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、（７０％）ＥｔＯＡｃ／石油エーテルで溶出した。回収した分画を蒸発させると、化合物３－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）プロパン－１－オール（１．５ｇ、８．２１ｍｍｏｌ、３５．５％収率）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１７０．０９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５９７】

６－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピラジン－２－アミンの合成

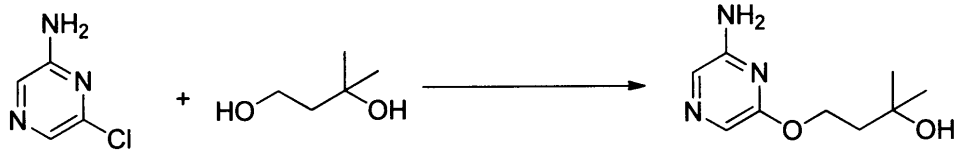
【化２６９】

ＮａＨ（６０％）（０．５５６ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）を、２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エタノール（３．３９ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中攪拌溶液に０℃で添加し、次いで、室温で３０分間攪拌し、６－クロロピラジン－２－アミン（３ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、これを１６時間８０℃に保った。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、次いで、氷冷水（２０ｍＬ×２）と酢酸エチル（２０ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中６０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、６－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピラジン－２－アミン（５ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ、収率８７％）がゴム油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４０．１３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５９８】

４－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オールの合成

【化２７０】

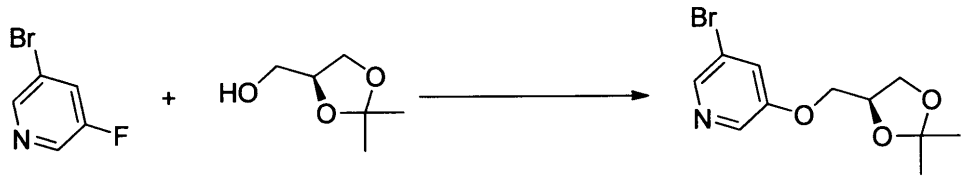


窒素下０℃のＮａＨ（０．４６３ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）中撹拌懸濁液に、３－メチルブタン－１，３－ジオール（１．２０６ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。１０分後、６－クロロピラジン－２－アミン（１．０ｇ、７．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。反応混合物を１００℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍｌ）で抽出し、有機溶媒をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル（１００～２００メッシュ）を使用し、ヘキサン中５０～７０％ＥｔＯＡｃで溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、４－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オール（１．０ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、収率６５．３％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９９．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９９】

（Ｓ）－３－ブロモ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジンの合成

【化２７１】

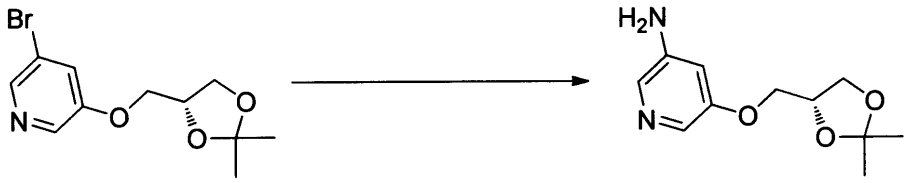


炭酸セシウム（３７．０ｇ、１１４ｍｍｏｌ）をマルチネックＲＢに入れた。次いで、フラスコを０℃に冷却し、Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）（１００ｍＬ）を３分間にわたってゆっくり添加した。得られた反応混合物を窒素下で１５分間攪拌した。次いで、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１０ｇ、７６ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって滴加した。この懸濁液を室温で１時間攪拌した。３－ブロモ－５－フルオロピリジン（７．６２ｍＬ、７３．９ｍｍｏｌ）を添加した後、懸濁液が淡黄色溶液になった。得られた溶液を７５℃で２４時間攪拌した。反応の進行を、ＴＬＣヘキサン中４０％ＥｔＯＡｃで監視した。ＴＬＣは、２４時間後にＳＭの消費および新しいスポットの形成を示した。反応塊を室温に冷却し、水（５００ｍＬ）で希釈した。水層を酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（２５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色油を得た。粗生成物を、１００～２００メッシュサイズのシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーによって精製した。カラムをＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃで溶出した。純粋な化合物を含有する化合物分画を減圧下で濃縮すると、（Ｓ）－３－ブロモ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン（１０ｇ、３４．０ｍｍｏｌ、収率４４．９％）が淡黄色粘性油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８９．９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６００】

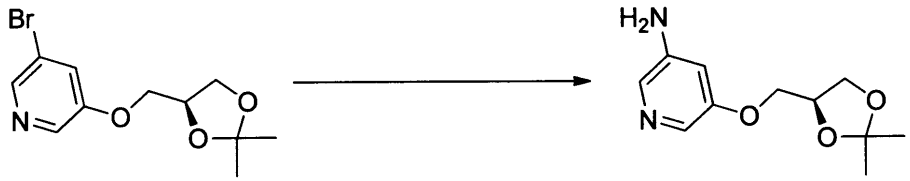
（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピ

リジン－３－アミンの合成
【化２７２】



（Ｒ）－３－ブロモ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン（５０ｇ、１７４ｍｍｏｌ）、アンモニア水（２５ｍＬ、１１５５ｍｍｏｌ）を密閉管に入れた。次いで、硫酸銅（ＩＩ）（５．５４ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた青色溶液を２時間１２０℃に加熱した。反応の進行をＴＬＣ　ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで監視し、ＴＬＣは２４時間後に新たなスポットの形成およびＳＭの消費を示した。完了後、反応塊を室温に冷却した。反応塊を２０％ＮａＯＨでｐＨ１０にし、ＮａＣｌで飽和し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗褐色固体を得て、これをジエチルエーテルを用いて研和し、４時間攪拌し、次いで、濾過すると、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－３－アミン（３５．４ｇ、１４６ｍｍｏｌ、収率８４％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２５．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

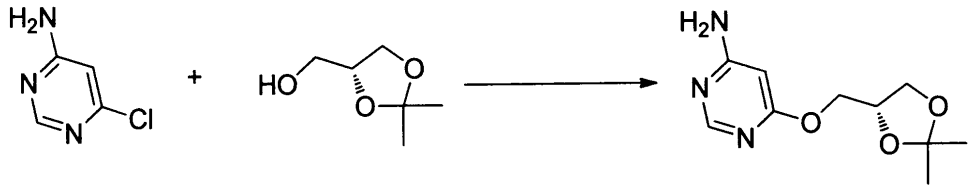
【０６０１】
（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－３－アミンの合成
【化２７３】



（Ｓ）－３－ブロモ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン（１０ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）、アンモニア水（１００ｍＬ、４６２１ｍｍｏｌ）を密閉管に入れた。得られた褐色溶液を２４時間１２０℃に加熱した。反応の進行をＴＬＣ　ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨで監視し、ＴＬＣは２４時間後に新たなスポットの形成およびＳＭの消費を示した。完了後、反応塊を室温に冷却した。反応塊を２０％ＮａＯＨでｐＨ１０にし、ＮａＣｌで飽和し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－３－アミン（６ｇ、２５．８ｍｍｏｌ、収率７４．２％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０２】
（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２７４】

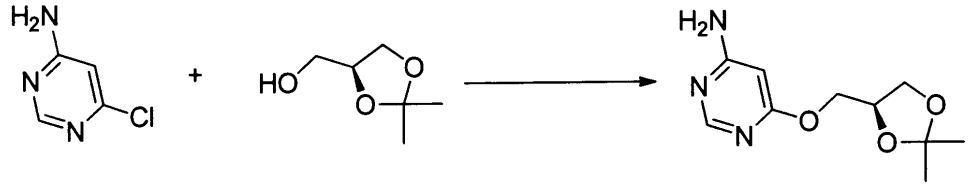


ＮａＨ（１１．３５ｇ、４７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中懸濁液に、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２５ｇ、１８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で滴加した。得られた懸濁液を室温で１時間攪拌した。６－クロロピリミジン－４－アミン（１９．６１ｇ、１５１ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を４８時間９０℃に加熱した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、少量の出発材料および極性で観察される新たなスポットを示す）、反応混合物を氷水（５００ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×１０００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡褐色固体（粗物質）を得た。粗物質をシリカゲルカラム（１００～２００、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の生成物（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（１３ｇ、５３．９ｍｍｏｌ、収率２８．５％）が灰白色固体として得られ、不純化合物（１０ｇ）も得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．１７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６０３】

（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２７５】

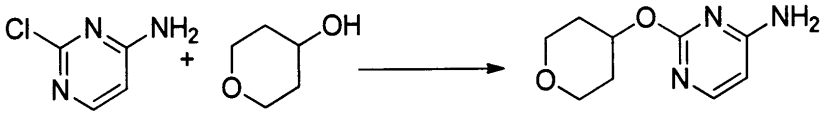


ＮａＨ（９．０８ｇ、３７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中懸濁液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２０ｇ、１５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で滴加し、得られた懸濁液を室温で１時間攪拌した。６－クロロピリミジン－４－アミン（１５．６８ｇ、１２１ｍｍｏｌ）を反応塊に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を４８時間９０℃に加熱した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが極性で観察される）、反応塊を氷水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×４００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡褐色固体を得た。得られた固体をジエチルエーテル（２００ｍｌ）中で３０分間攪拌し、濾過し、真空下で乾燥させると、（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（１３ｇ、５７．３ｍｍｏｌ、収率３７．９％）が淡褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２５．９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０４】

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２７６】

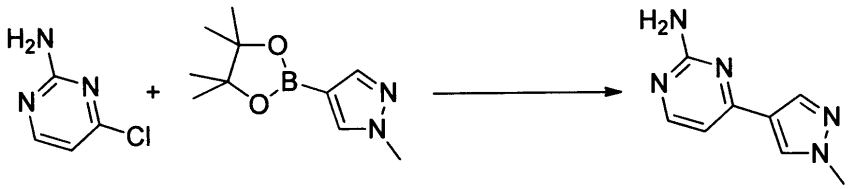


窒素下で攪拌したテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール（２５ｇ、２４５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５００ｍＬ）中溶液に、２７℃で１０分間、ＮａＨ（２２．５２ｇ、５６３ｍｍｏｌ）を添加し、１時間後、２７℃で２－クロロピリミジン－４－アミン（２２．２０ｇ、１７１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８５℃で３６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣはＳＭと共に極性スポットを示した。反応塊を氷冷水２００ｍｌに注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、（６０～１２０）シリカメッシュを用いるカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、出発材料をヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出し、必要な化合物をヘキサン中９０％ＥｔＯＡｃで溶出し、合わせた化合物分画を濃縮すると、２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（９ｇ、３９．９ｍｍｏｌ、収率１６．３１％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９６．００［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０５】

４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミンの合成

【化２７７】

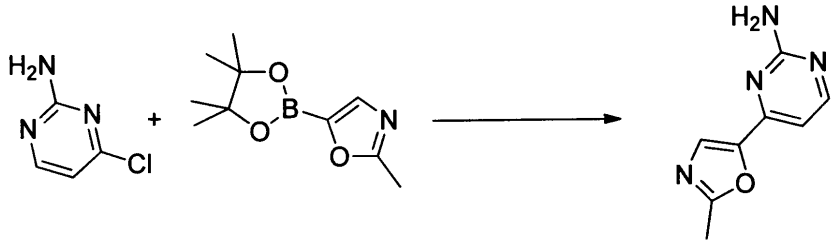


４－クロロピリミジン－２－アミン（８００ｍｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、固体１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９２７ｍｇ、９．２６ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（３９３２ｍｇ、１８．５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（５．００ｍＬ）中脱気溶液を室温で攪拌した。次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（７５６ｍｇ、０．９２６ｍｍｏｌ）を添加し、５分間脱気した。次いで、反応混合物を８０℃で１５時間３０分攪拌した。反応混合物をＴＬＣで監視した。反応物を室温に冷却した。有機相を蒸発させ、水５０ｍＬを添加し、酢酸エチル（３×７０ｍｌ）で抽出し、飽和食塩水５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン（６００ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ、収率５５．５％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１７６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０６】

４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－アミンの合成

【化２７８】

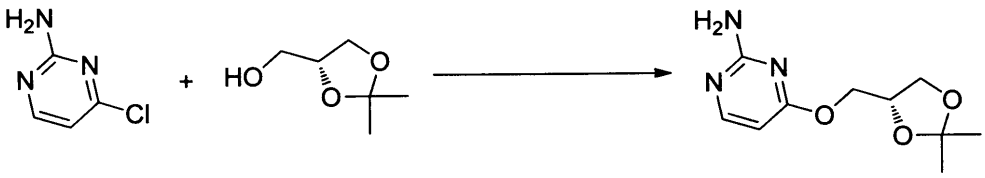


４－クロロピリミジン－２－アミン（１．５ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）混合物中攪拌溶液に、リン酸カリウム（３．６９ｇ、１７．３７ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２．４２１ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応塊を窒素で１５分間脱気し、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．０９５ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応塊を窒素下８０℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視し、ＴＬＣは極性の複数スポーツの形成を示し、ＳＭが消費された。反応混合物を濃縮し、水５０ｍｌおよびＤＣＭ６０ｍｌで希釈し、Ｈｉ－ｆｌｏｗ床に通過させ、有機層を分離し、ＤＣＭ（２×５０ｍｌ）で抽出し、有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラム（２４ｇ、石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用するコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。カラムをヘキサン中ＥｔＯＡｃの勾配で溶出した。所望の化合物をヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で濃縮すると、４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－アミン（１．２ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、収率５７．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１７７．１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０７】

（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミンの合成

【化２７９】

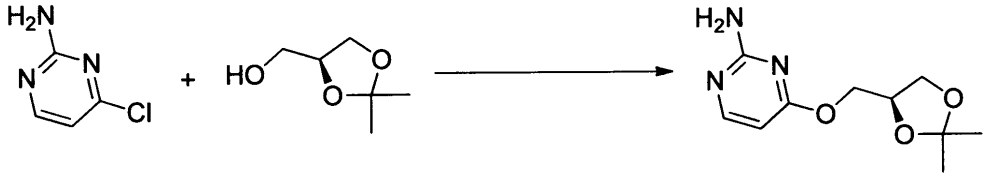


ＮａＨ（９．０８ｇ、３７８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）中懸濁液に、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２０ｇ、１５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で滴加した。得られた懸濁液を室温で１時間攪拌した。４－クロロピリミジン－２－アミン（１５．６８ｇ、１２１ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を４８時間９０℃に加熱した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、出発材料が完全に消費され、新たなスポットが極性で観察された）、反応混合物を氷水（２５０ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して淡黄色液体（粗物質）を得た。得られた粗物質を０～５０％ＥｔＯＡｃ－石油エーテルを使用することによりカラム（１００～２００シリカゲル）によって精製すると、（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（１３ｇ、５７．０ｍｍｏｌ、収率３７．７％収率）が淡黄色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０８】

（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミンの合成

【化２８０】

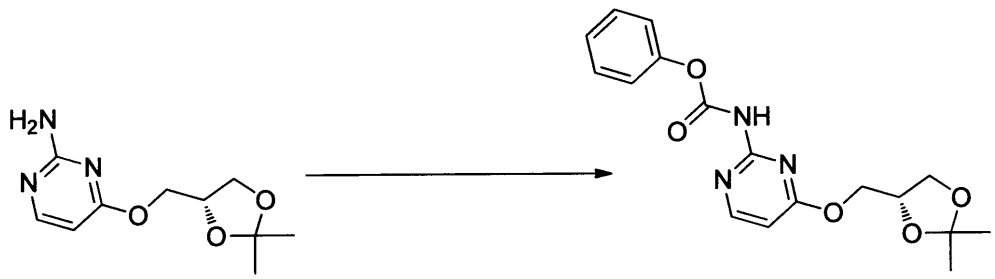


ＮａＨ（８．２５ｇ、１８９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２００ｍＬ）中懸濁液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１０ｇ、７６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中溶液を窒素下０℃で滴加した。得られた懸濁液を室温で１時間攪拌した。４－クロロピリミジン－２－アミン（７．８４ｇ、６０．５ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で少しずつ添加し、得られた懸濁液を４８時間９０℃に加熱した。反応混合物を２８℃に冷却し、水（２００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗生成物が得られた（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル　R_f０．３；ＵＶ活性）。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲル、ヘキサン中６０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（Ｓ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（８．０ｇ、３５．４ｍｍｏｌ、収率４６．８％）が淡黄色固体として得られたＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２６．３０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６０９】

（Ｒ）－フェニル（４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）カルバメートの合成

【化２８１】

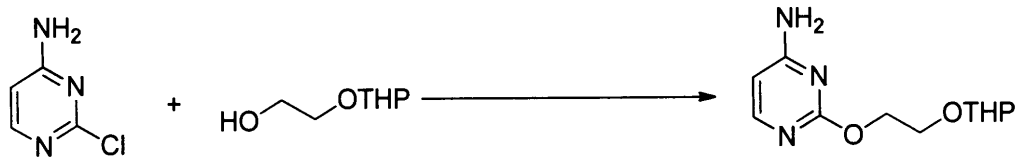


窒素下室温で攪拌したカルボノクロリド酸フェニル（２．７１ｇ、１７．３１ｍｍｏｌ）およびピリジン（１．７２４ｍＬ、２１．３１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（５０ｍＬ）中溶液に（Ｒ）－４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（３．０ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を２８℃で２時間攪拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物を水（７５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物に、ジエチルエーテルとペンタン（３：１）の混合物を添加し、１０分間攪拌し、濾過すると、（Ｒ）－フェニル（４－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）カルバメート（２．５ｇ、２．３７５ｍｍｏｌ、収率１７．８３％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４６．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１０】

２－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリミジン－４－アミンの合成

【化２８２】



ＮａＨ（０．７４１ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）を、２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エタノール（４．５１ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２０ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加し、次いで、室温で３０分間撹拌し、２－クロロピリミジン－４－アミン（４ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、これを１６時間８０℃に保った。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、次いで、氷冷水（５０ｍＬ×２）と酢酸エチル（５０ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中６０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、２－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリミジン－４－アミン（４ｇ、１６．０５ｍｍｏｌ、収率５２．０％）がゴム油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１１】

３－（（４－アミノピリミジン－２－イル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オールの合成

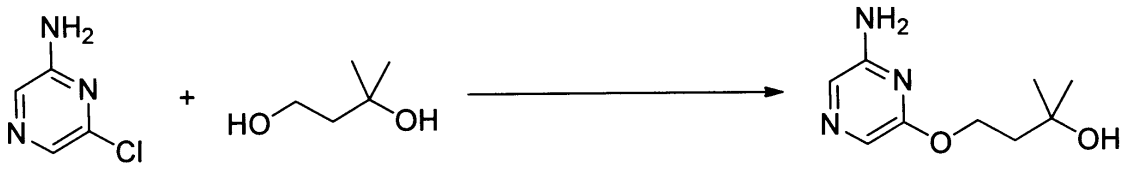
【化２８３】

窒素下０℃のＮａＨ（２．３１６ｇ、５７．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、２，２－ジメチルプロパン－１，３－ジオール（４．０２ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。１０分後、２－クロロピリミジン－４－アミン（５ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。反応混合物を１２０℃で１６時間加熱した。ＴＬＣは、少量の出発材料を生成物と共に示している。反応混合物を氷冷水（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を、１００～２００シリカ、溶離液として（石油エーテル中０～５０％ＥｔＯＡｃ）を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製すると、３－（（４－アミノピリミジン－２－イル）オキシ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（８００ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、収率１０．４７％）が得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９８．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１２】

４－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オールの合成

【化２８４】

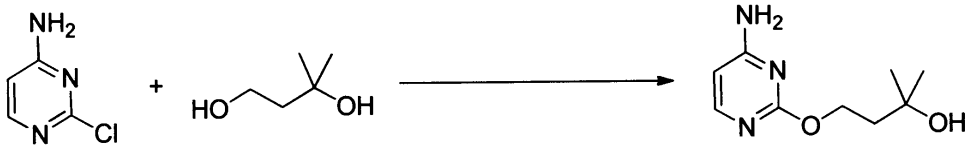


窒素下０℃のＮａＨ（０．４６３ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）中撹拌懸濁液に、３－メチルブタン－１，３－ジオール（１．２０６ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５．００ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。１０分後、６－クロロピラジン－２－アミン（１．０ｇ、７．７２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０．００ｍＬ）中溶液を０℃で１０分間滴加した。反応混合物を１００℃で１６時間攪拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍｌ）で抽出し、有機溶媒をNa_2SO_4上で乾燥させ、真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル（１００～２００メッシュ）を使用し、ヘキサン中５０～７０％ＥｔＯＡｃで溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、４－（（６－アミノピラジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オール（１．０ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、収率６５．３％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９９．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１３】

４－（（４－アミノピリミジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オールの合成

【化２８５】

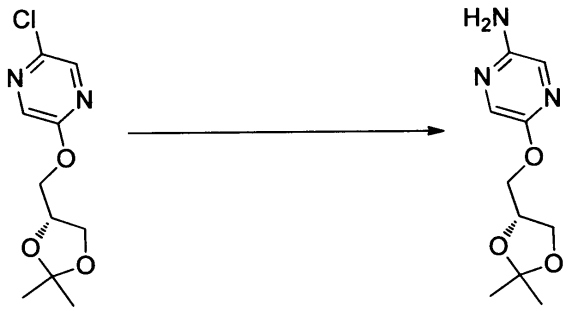


窒素下０℃のＮａＨ（１．６９８ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中撹拌懸濁液に、３－メチルブタン－１，３－ジオール（４．４２ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中溶液を０℃で１５分間滴加した。１０分後、２－クロロピリミジン－４－アミン（５．００ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）を０℃で１５分間少しずつ添加した。反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応混合物を氷水に注ぎ入れ、濃縮して粘着性塊を粗生成物として得た。粗生成物をシリカゲル（６０～１２０メッシュ）を使用し、ヘキサン中５０～７０％ＥｔＯＡｃで溶出することによりカラムクロマトグラフィーによって精製すると、４－（（４－アミノピリミジン－２－イル）オキシ）－２－メチルブタン－２－オール（６．３ｇ、２９．６ｍｍｏｌ、収率７７％）が灰白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９８．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１４】

（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミンの合成

【化２８６】

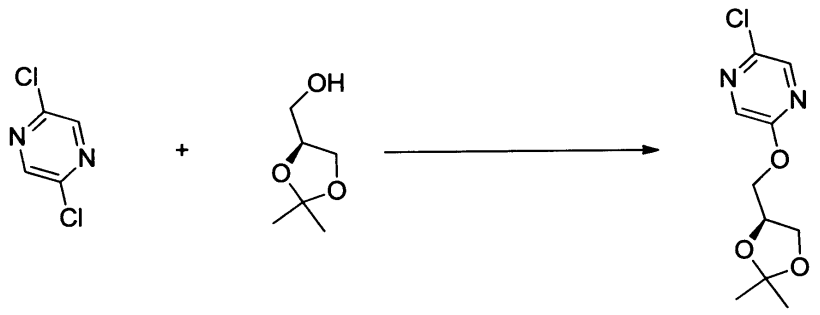


（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（１２ｇ、４９．０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、密閉管中で水酸化アンモニウム（３００ｍＬ、１９２６ｍｍｏｌ）および硫酸銅（ＩＩ）（１．５６６ｇ、９．８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視し、ＴＬＣは、未反応ＳＭと共に極性スポットの形成を示す。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、水（１００ｍＬ）、食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミン（１０ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、収率８．０９％）が黄色油状粗化合物として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．１３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１５】

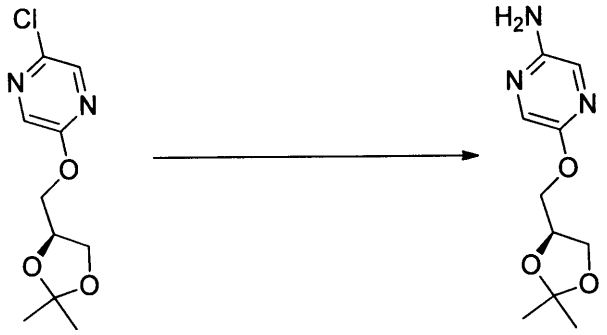
（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジンの合成

【化２８７】



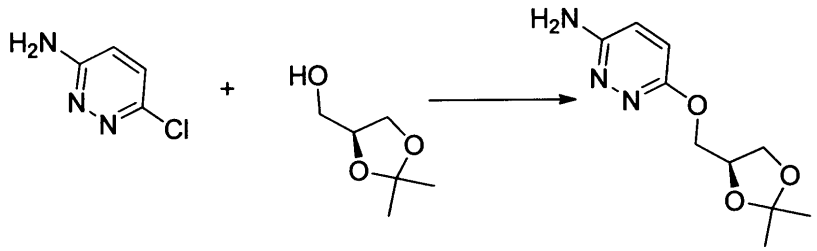
窒素下０℃で撹拌した（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（８．８７ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５０ｍＬ）中懸濁液に、炭酸セシウム（３２．８ｇ、１０１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を０℃で１時間撹拌した。これに、２，５－ジクロロピラジン（１０ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１００℃で６時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されて０．３Ｒｆの新たな極性スポットを形成したことを示した。反応塊を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を水（１００ｍＬ×２）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を淡褐色液体として得た。粗生成物をシリカゲル（６０～１２０）カラムに添加し、Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃで溶出した。回収分画：ヘキサン中３０％ＥｔＯＡｃ、生成物を溶出した。生成物画分を濃縮すると、（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（１２ｇ、４７．７ｍｍｏｌ、収率７１．０％）が淡褐色液体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４４．９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１６】
（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミンの合成
【化２８８】



室温で撹拌した（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（１０ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（６３．７ｍＬ、４０９ｍｍｏｌ）および硫酸銅（ＩＩ）（３．２６ｇ、２０．４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を密閉管中１３０℃で２日間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは出発材料が消費されたことを示した。反応塊を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、粗化合物が褐色粘性化合物として得られた。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃで溶出した。回収分画：石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ、生成物を溶出した。生成物画分を濃縮すると、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミン（２ｇ、８．７７ｍｍｏｌ、収率２１．４６％）（Ｎ３５１１９－５１－Ａ２）が淡褐色固体として得られた。ＮＭＲ：ＣＤＣｌ３中はＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$と一致。

【０６１７】
（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－アミンの合成
【化２８９】



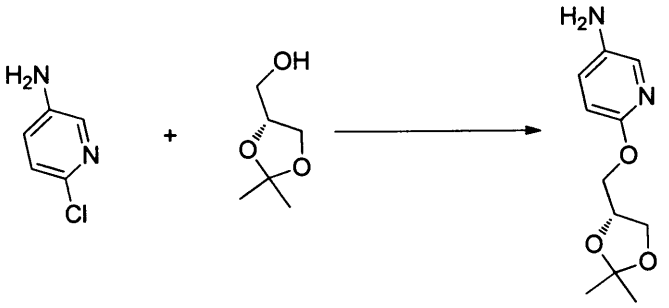
ＫＯｔＢｕ（１２．９９ｇ、１１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３００ｍＬ）中懸濁液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（４．０８ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）の２０ｍｌ中溶液を窒素下０℃で滴加した。得られた懸濁液を室温で１時間撹拌した．６－クロロピリダジン－３－アミン（５ｇ、３８．６ｍｍｏｌ）を室温で反応混合物部分に添加し、得られた懸濁液を１６時間１１０℃に加熱した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視すると、少量の出発材料および極性で観察される新たなスポットを示す）、反応混合物を氷水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。ＬＣＭＳ（

ｍ／ｚ）：２２６．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１８】

（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－３－アミンの合成

【化２９０】

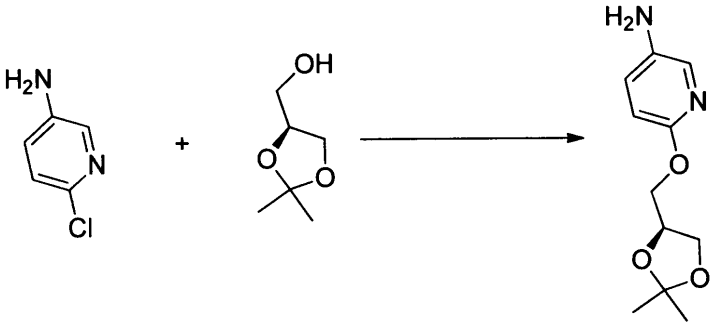


（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２７．８ｇ、２１０ｍｍｏｌ）を、ＫＯｔＢｕ（４５．８ｇ、４０８ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（２００ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加し、次いで、室温で１時間撹拌し、０℃に冷却し、６－クロロピリジン－３－アミン（１５ｇ、１１７ｍｍｏｌ）を添加し、１４４時間１１０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５００ｍＬ×２）とＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×４）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、カラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－３－アミン（８ｇ、３５．１ｍｍｏｌ、収率３０．１％）が褐色油として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２５．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６１９】

（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－３－アミンの合成

【化２９１】



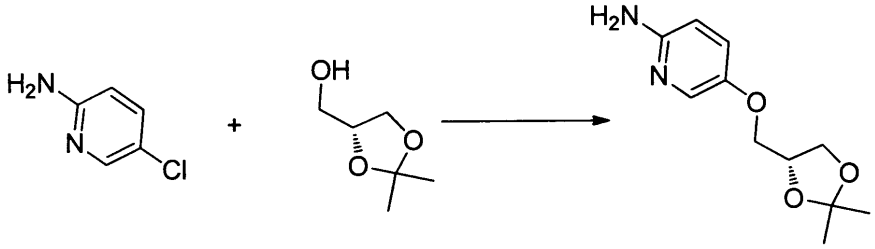
（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１８．５０ｇ、１４０ｍｍｏｌ）を、ＫＯｔＢｕ（３０．５ｇ、２７２ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（６００ｍＬ）中撹拌溶液に０℃で添加し、次いで、室温で１時間撹拌し、０℃に冷却し、６－クロロピリジン－３－アミン（１０．０ｇ、７８ｍｍｏｌ）を添加し、８８時間１１０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ×２）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、粗化合物がゴムとして得られた（ＴＬＣ溶離液：１００％酢酸エチル、R_f０．５；ＵＶ活性）。粗生成物を、ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピ

リジン－３－アミン（１０．０ｇ、４１．７ｍｍｏｌ、収率５３．６％）が暗色粘着性塊として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２５．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２０】

（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２９２】

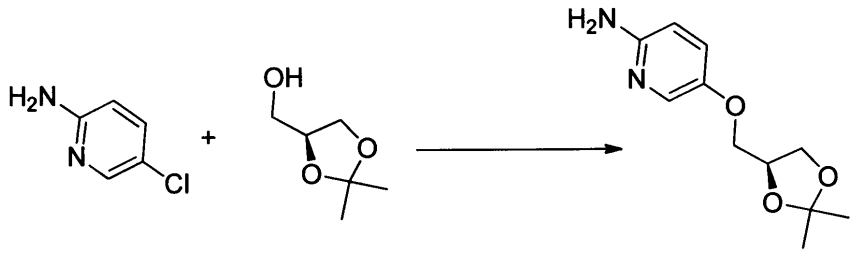


（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（３０．７ｇ、２３２ｍｍｏｌ）を、ＫＯｔＢｕ（７０．１ｇ、６２４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（８００ｍＬ）中攪拌溶液に０℃で添加し、次いで、室温で１時間攪拌し、０℃に冷却し、５－フルオロピリジン－２－アミン（２０ｇ、１７８ｍｍｏｌ）を添加し、１１４時間１１０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５００ｍＬ×２）とＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×４）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（１０ｇ、４０．１ｍｍｏｌ、収率２２．５０％）が褐色油として得られた、ＬＣＭＳ：２２５．０（Ｍ＋Ｈ）。

【０６２１】

（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミンの合成

【化２９３】



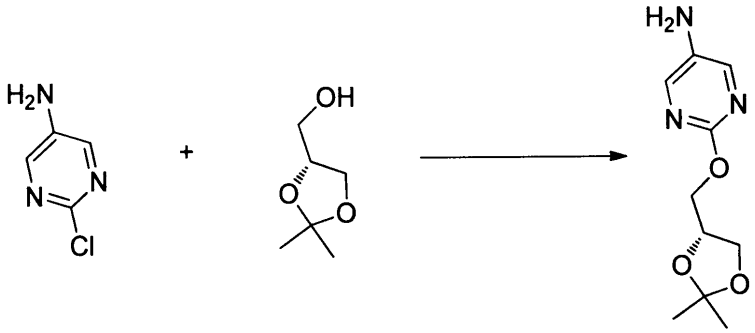
ＮａＨ（１２．８４ｇ、２６８ｍｍｏｌ）を、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（３１．８ｇ、２４１ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（１００ｍＬ）中攪拌溶液に０℃で添加し、次いで、室温で１時間攪拌し、０℃に冷却し、５－フルオロピリジン－２－アミン（１５．０ｇ、１３４ｍｍｏｌ）を添加し、６０時間１１０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た（ＴＬＣ：溶離液：１００％酢酸エチル、R_f０．５；ＵＶ活性）。粗生成物をヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃで溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－アミン（７．２ｇ、３２．１ｍｍｏｌ、収率２３．９９％）が淡黄色粘着物

として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２５．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２２】

（Ｒ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－５－アミンの合成

【化２９４】

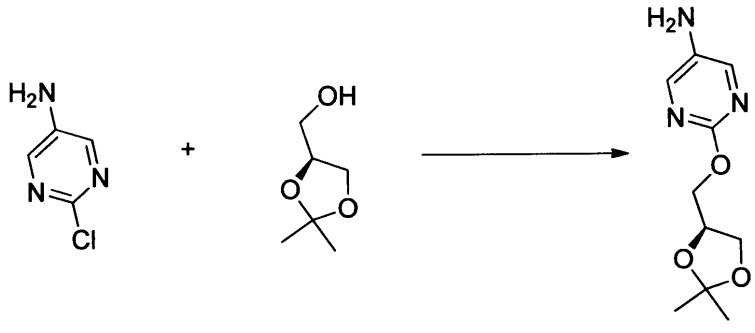


テトラヒドロフラン（７５ｍＬ）をＮａＨ（５．５６ｇ、２３２ｍｍｏｌ）に０℃で添加し、テトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１２．４６ｍＬ、１００ｍｍｏｌ）を反応混合物に０℃で添加し、反応混合物を２８℃で１時間攪拌した。テトラヒドロフラン（２５ｍＬ）中２－クロロピリミジン－５－アミン（１０ｇ、７７ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を冷水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×８０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（２×５０ｍＬ）および飽和食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ）によって精製し、生成物をヘキサン中４０～４５％酢酸エチルで溶出すると、（Ｒ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－５－アミン（６．５ｇ、２８．３ｍｍｏｌ、収率３６．６％）が淡黄色固体として得られたＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２３】

（Ｓ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－５－アミンの合成

【化２９５】



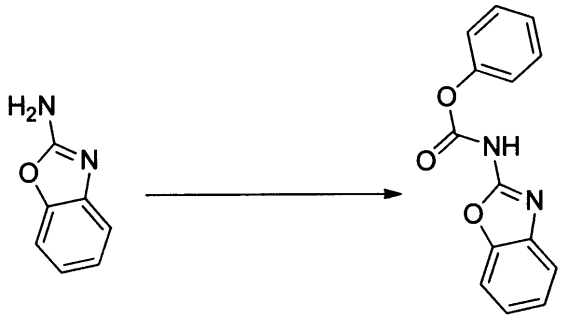
ＮａＨ（６．１７ｇ、１５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍｌ）中懸濁液に、ＴＨＦ（５０ｍｌ）中（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１３．２６ｇ、１００ｍｍｏｌ）を反応混合物に０℃で添加し、反応混合物を２５℃で１時間攪拌した。これに、ＴＨＦ（５０ｍｌ）中２－クロロピリミジン－５－アミン（１０ｇ、７７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、８０℃にゆっくり加熱し、８０℃で１６時間攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を塩化アンモニウム（１０ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍｌ）で抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、これを濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、（Ｓ）－２－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキ

ソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－５－アミン（５．０ｇ、１９．７７ｍｍｏｌ、収率２５．６％）が褐色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２４】

フェニルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－イルカルバメートの合成

【化２９６】

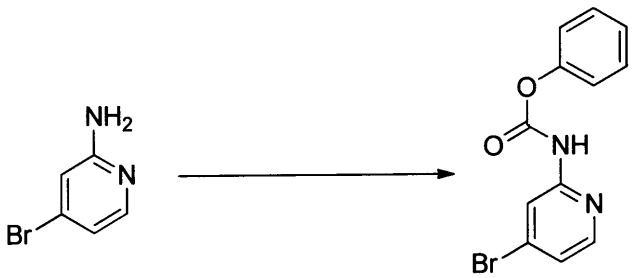


窒素下室温で撹拌したピリジン（０．９６５ｍＬ、１１．９３ｍｍｏｌ）、カルボノクロリド酸フェニル（１．５１７ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（１５ｍＬ）中溶液に、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２－アミン（１ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３０℃で３時間撹拌した。反応をＴＬＣで監視した。反応混合物を水（２０ｍＬ）、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をヘキサン中５０％エーテルを用いて研和し、分析に供した、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２５】

フェニル（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート

【化２９７】

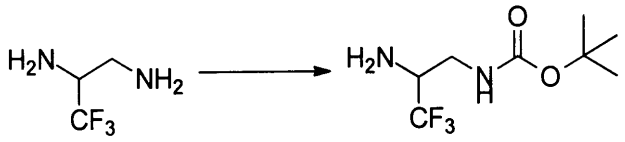


カルボノクロリド酸フェニル（４．９８ｇ、３１．８ｍｍｏｌ）およびＰｙ（３．０４ｍＬ、３７．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）中混合物に、４－ブロモピリジン－２－アミン（５ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３０ｍＬ）中溶液を室温で滴加した。得られた溶液を室温で２時間撹拌した。反応が完了した後（ＴＬＣで監視したところ、出発材料が完全に消費され、新しいスポットがＳＭの直上で観察された）、飽和重炭酸ナトリウム溶液（６０ｍＬ）を反応塊に添加し、水層をＤＣＭ（２×７０ＭＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体を得た。得られた固体を石油エーテル（５０ｍＬ）中で撹拌し、濾過し、乾燥させると、フェニル（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート（４ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、収率２３．０３％）が白色固体として得られた、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２６】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）カルバメートの合成

【化２９８】

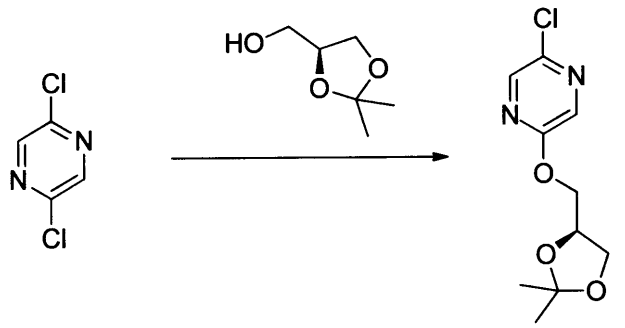


窒素下室温で撹拌した３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミン二塩酸塩（１ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．６１ｍＬ、１４．９２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（６０ｍＬ）中溶液に、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（０．９２４ｍＬ、３．９８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（ＤＣＭ）（１０ｍＬ）溶液を室温で滴加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応の進行をＴＬＣで監視した。ＴＬＣは、非極性スポットの形成およびＳＭの完全な消費を示した。反応混合物を冷水（５０ｍｌ）で希釈し、ＤＣＭ（２×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）カルバメート（８００ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、収率７０．５％）が無色油として得られた。

【０６２７】

（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メチル）ピラジンの合成

【化２９９】

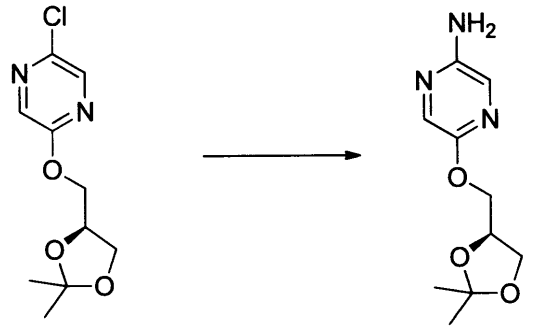


炭酸セシウム（４９２ｇ、１５１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０００ｍＬ）中撹拌溶液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１３３ｇ、１００７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、２，５－ジクロロピラジン（１５０ｇ、１００７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５００ｍＬ）中溶液を０℃で添加し、得られた反応混合物を１００℃で４時間撹拌した。（ＴＬＣ系：石油エーテル中２０％酢酸エチル、Ｒ$_f$：０．５、ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×２００ｍＬ）および食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ヘキサン中１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（２００ｇ、７６８ｍｍｏｌ、収率７６％）が黄色液体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２８】

（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミンの合成

【化３００】

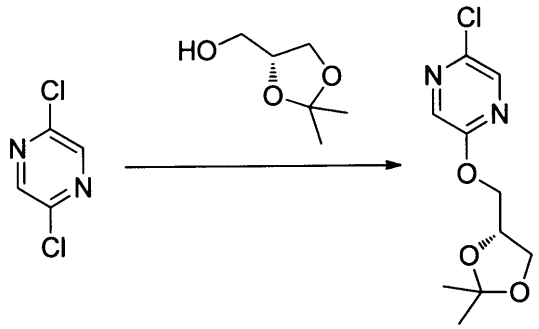


（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（１２０ｇ、４９０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、密閉管中で水酸化アンモニウム（１０００ｍＬ、６４２０ｍｍｏｌ）および硫酸銅（ＩＩ）（１５．６６ｇ、９８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１２０℃で４８時間撹拌した（ＴＬＣ系：石油エーテル中５０％酢酸エチル、Ｒｆ：０．４、ＵＶ活性）。反応混合物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２００ｍＬ）および食塩水溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲルを使用し、ヘキサン中４０％ＥｔＯＡｃで化合物を溶出）によって精製すると、所望の生成物（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミン（６５ｇ、２８０ｍｍｏｌ、収率５７．２％）が黄色結晶固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６２９】

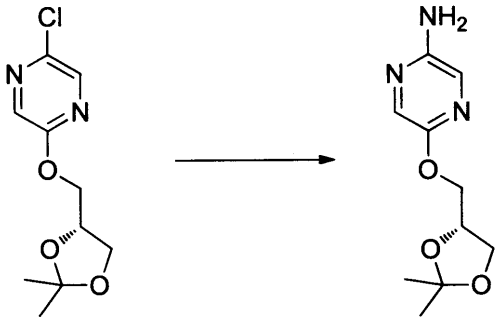
（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジンの合成

【化３０１】

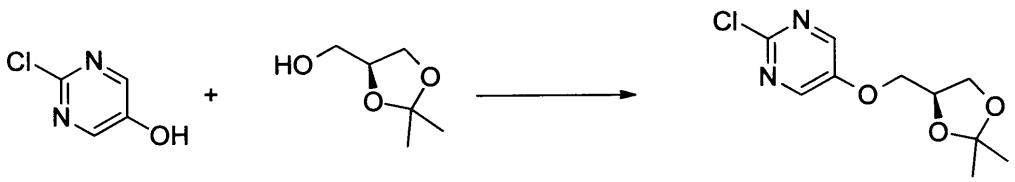


炭酸セシウム（３２．８ｇ、１０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）中撹拌懸濁液に、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（８．８７ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温で３０分間撹拌した。次いで、２，５－ジクロロピラジン（１０ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で４時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ヘキサン中２０％酢酸エチル、Ｒｆ：０．５、ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×５０ｍＬ）および食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮すると、（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（１２ｇ、４３．８ｍｍｏｌ、収率６５．３％）が黄色油状化合物として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４４．９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３０】
（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミンの合成
【化３０２】



（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン（８ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、密閉管中で水酸化アンモニウム（４００ｍＬ、２５６８ｍｍｏｌ）および硫酸銅（ＩＩ）（１．０４４ｇ、６．５４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１２０℃で４８時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ヘキサン中５０％酢酸エチル、Ｒｆ：０．４、ＵＶ活性）。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（５０ｍＬ）、食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲルを使用し、ヘキサン中４０％ＥｔＯＡｃで化合物を溶出）によって精製し、純粋な分画を回収し、減圧下で濃縮すると、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－アミン（２ｇ、８．６５ｍｍｏｌ、収率２６．４％）が黄色結晶固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６３１】
（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジンの合成
【化３０３】



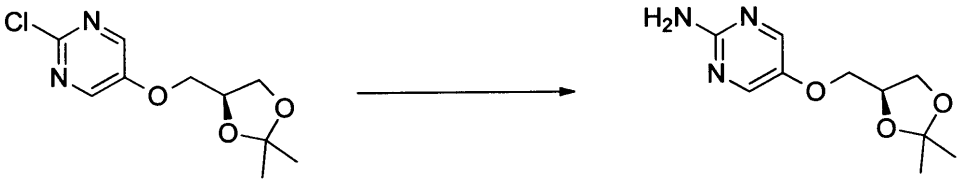
２－クロロピリミジン－５－オール（１３ｇ、１００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１３．１６ｇ、１００ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（３２．７ｇ、１２４ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＥＡＤ（１９．７１ｍＬ、１２４ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で４時間撹拌した。（ＴＬＣ溶出系：石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ；R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液：ヘキサン中２０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン（２０ｇ、７９ｍｍｏｌ、収率７９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４５．１

０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３２】

（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミンの合成

【化３０４】

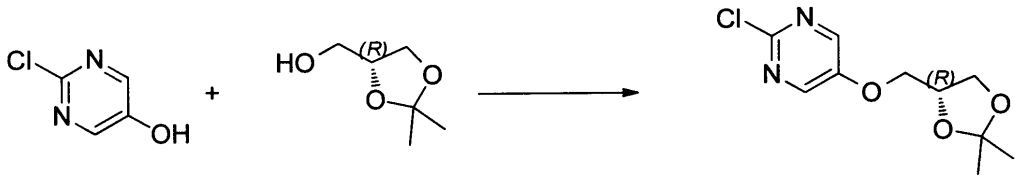


密閉管中の（Ｓ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン（１０ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）とアンモニア水（６６．３ｍｌ、１２２６ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で２４時間加熱した。（ＴＬＣ溶出系：１００％ＥｔＯＡｃ；Ｒ$_{f}$－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を黄色固体として得た。粗化合物をｎ－ペンタン（５０ｍＬ）を用いて研和すると、（Ｓ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（６．６ｇ、２８．６ｍｍｏｌ、収率７０．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３３】

（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジンの合成

【化３０５】

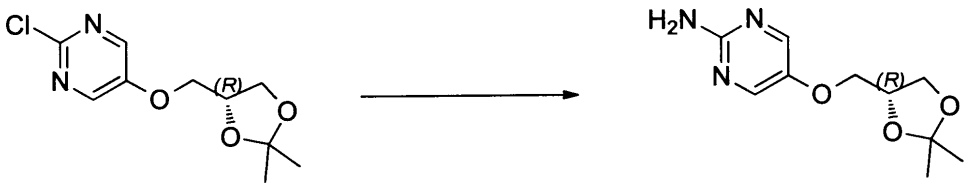


２－クロロピリミジン－５－オール（２０ｇ、１５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２４．３０ｇ、１８４ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５０．２ｇ、１９２ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＥＡＤ（３０．３ｍＬ、１９２ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶出系：石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ；Ｒ$_{f}$－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液：ヘキサン中３５％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン（２３ｇ、９１ｍｍｏｌ、収率５９．５％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４５．０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６３４】

（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミンの合成

【化３０６】

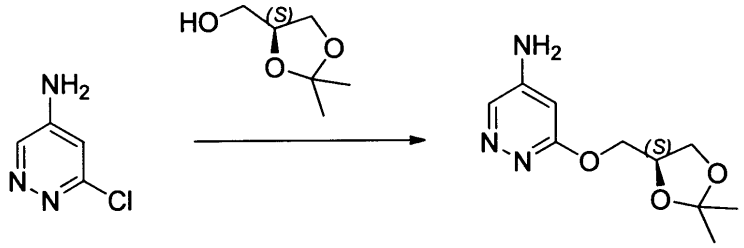


密閉管中の（Ｒ）－２－クロロ－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン（５ｇ、２０．４４ｍｍｏｌ）とアンモニア水（５０ｍｌ、９２４ｍｍｏｌ）の混合物を１２０℃で４８時間加熱した。（ＴＬＣ溶出系：１００％ＥｔＯＡｃ；R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×７５ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（Ｒ）－５－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（２．７ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、収率５７．５％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．０２；［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３５】

（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－４－アミンの合成

【化３０７】

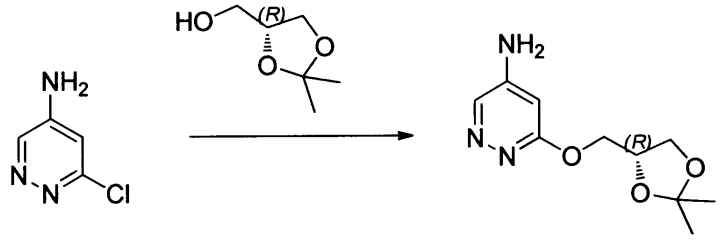


カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．９０ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、（Ｓ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（２．７５ｇ、２０．８４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、窒素雰囲気下で、６－クロロピリダジン－４－アミン（１．５ｇ、１１．５８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、得られた反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル、Ｒｆ：０．３）。反応混合物を氷冷水（４０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中６５％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（Ｓ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－４－アミン（１．０ｇ、４．２８ｍｍｏｌ、収率３７．０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３６】

（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－４－アミンの合成

【化３０８】



カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７．８０ｇ、６９．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、（Ｒ）－（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（５．２０ｍＬ、４１．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を窒素雰囲気下２５℃で１時間撹拌した。次いで、６－クロロピリダジン－４－アミン（３ｇ、２３．１６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、得られた反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系酢酸エチル、Ｒｆ：０．３）。反応混合物を氷冷水（４０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中６５％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（Ｒ）－６－（（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－４－アミン（２．２ｇ、９．６６ｍｍｏｌ、収率４１．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２６．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．００分。

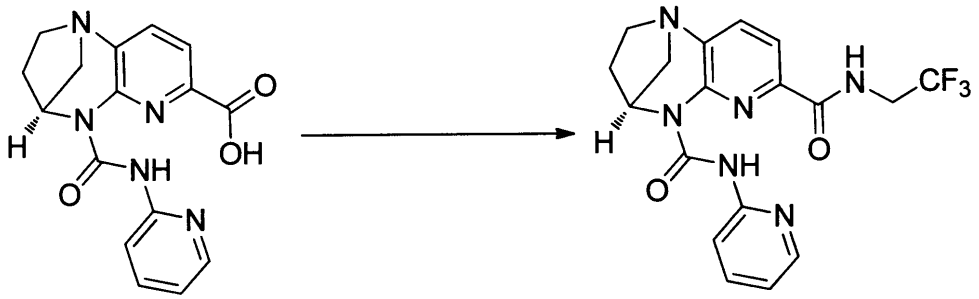
化合物実施例

【０６３７】

実施例１

（４Ｓ）－７－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化３０９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（３５１ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２１５ｍＬ、１．２３０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（１２２ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水３０ｍｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物（１５０ｍｇ）を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（４Ｓ）－７－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カ

ルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（９０ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ、収率３６％）が白色固体として得られた（ＴＬＣ：R_f値：０．２５、ニート酢酸エチル）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

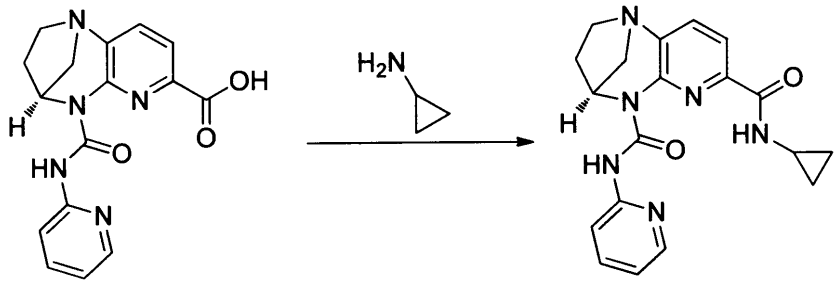
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｔ，Ｊ＝６．６９Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄｔ，Ｊ＝８．３３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．０１-２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７６，９．９２，６．０３，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），２．００-１．８９（ｍ，１Ｈ）．

【０６３８】

実施例２

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

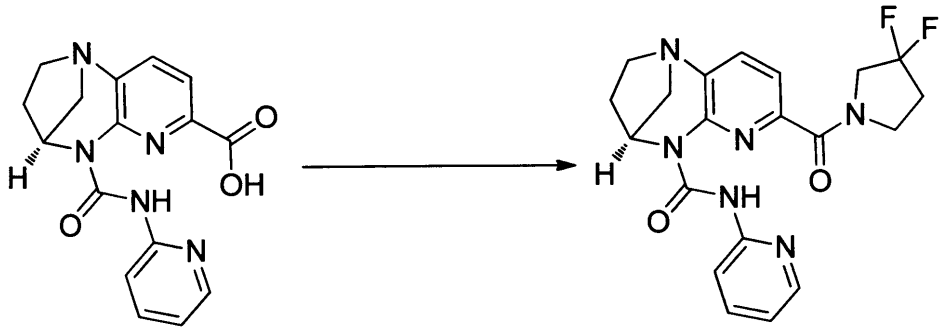
【化３１０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）およびシクロプロパンアミン（６５．３ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、収率５０．０％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

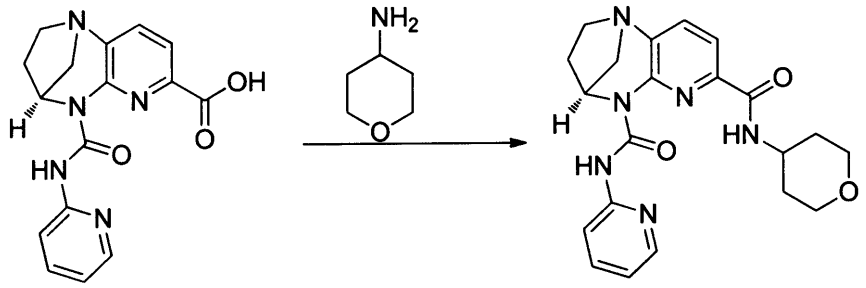
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１０（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．６７，９．８４，５．９７，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．９０（ｄｔ，Ｊ＝１３．８１，７．１３Ｈｚ，１Ｈ），０．８８－０．７９（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０６３９】
実施例３
（４Ｓ）－７－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミドの合成
【化３１１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４２９ｍＬ、２．４５９ｍｍｏｌ）および３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（２１２ｍｇ、１．４７５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水３０ｍｌで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ）によって精製すると、（４Ｓ）－７－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、収率２０．６７％）が白色固体として得られた（ＴＬＣ：R_f値：０．２５、ニート酢酸エチル）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １２．８４（ｄ，Ｊ＝１０．５２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｔ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．６７，５．４８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．５６，５．５９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７-３．９７（ｍ，３Ｈ），３．８０（ｔ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，１Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），２．３４-２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０１-１．８１（ｍ，２Ｈ）．
【０６４０】
実施例４
（４Ｓ）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３１２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（１１７ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２５ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ、収率３８．８％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

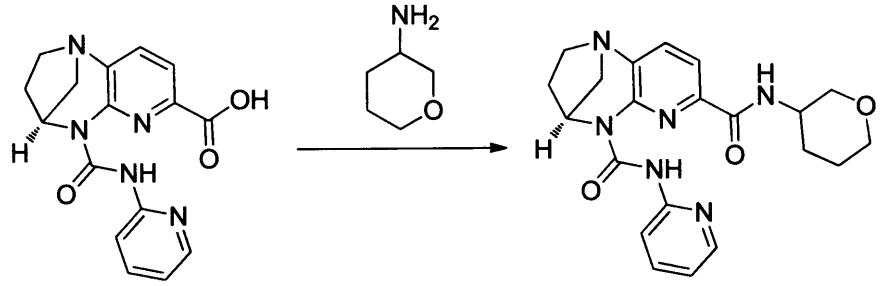
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１２（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｑ，Ｊ＝７．７５Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３０Ｈｚ，２Ｈ），３．５４－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．３３－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．５５（ｍ，５Ｈ）．

【０６４１】

実施例５

（４Ｓ）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３１３】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶

液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－アミン（１１７ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．５８０ｍｍｏｌ、収率７５％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９．３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

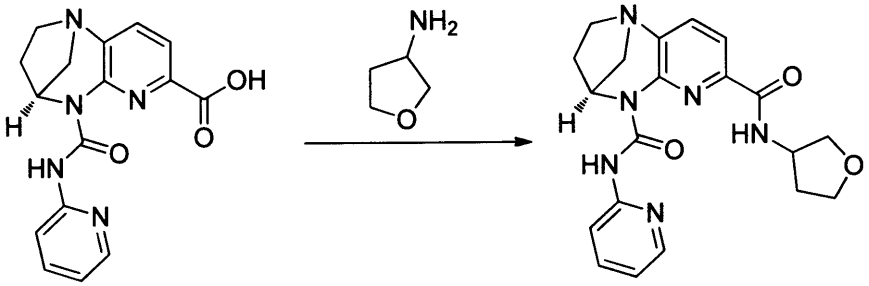
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．７８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．５１－５．４１（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．４８，９．１５，４．８０，４．８０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１０．３０Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．２２－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．５９（ｍ，３Ｈ）．

【０６４２】

実施例６

（４Ｓ）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３１４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン－３－アミン（１００ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（テトラヒドロフラン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ、収率４５．９％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

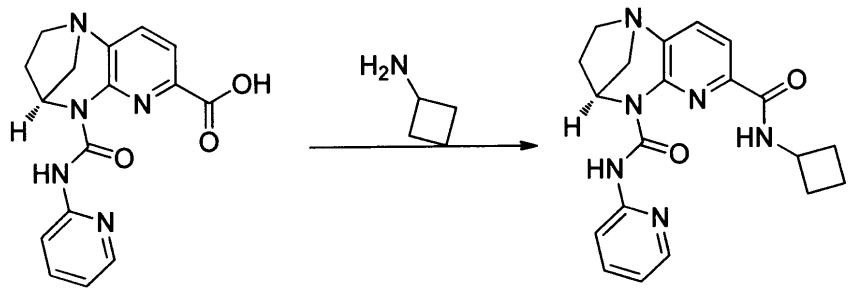
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１３．０１（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．０５-３．５５（ｍ，４Ｈ），３．２３-２．８１（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．７８（ｍ，１Ｈ）．

【０６４３】

実施例７

（４Ｓ）－Ｎ－７－シクロブチル－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３１５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）およびシクロブタンアミン（８２ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロブチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．６３４ｍｍｏｌ、収率８３％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

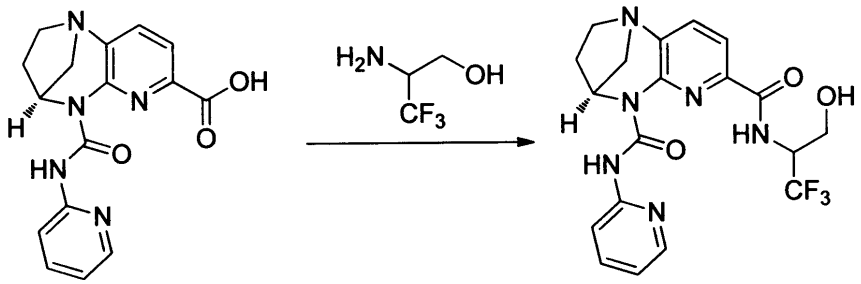
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１３．１６（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．９９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．２１－２．８５（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．１０（ｍ，５Ｈ），２．０３－１．５７（ｍ，３Ｈ）．

【０６４４】

実施例８

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

【化３１６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）および２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール（１４９ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　３％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ、収率８９％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

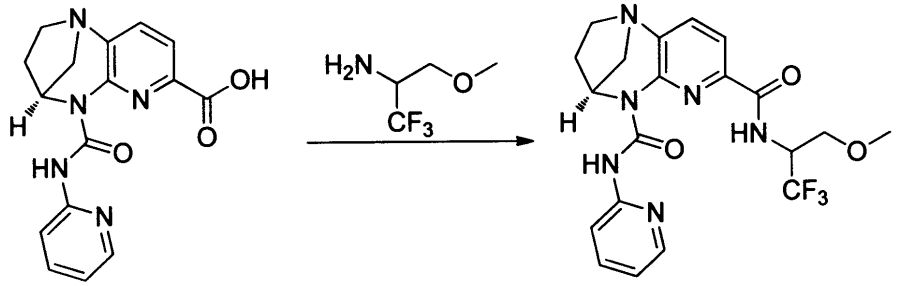
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．９９（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．１４（ｍ，２Ｈ），８．１８－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．３５－６．９２（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０３（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８１（ｍ，１Ｈ）

【０６４５】

実施例９

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

【化３１７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０

ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）および１，１，１－トリフルオロ－３－メトキシプロパン－２－アミン（１６５ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－３－メトキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、収率３７．６％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

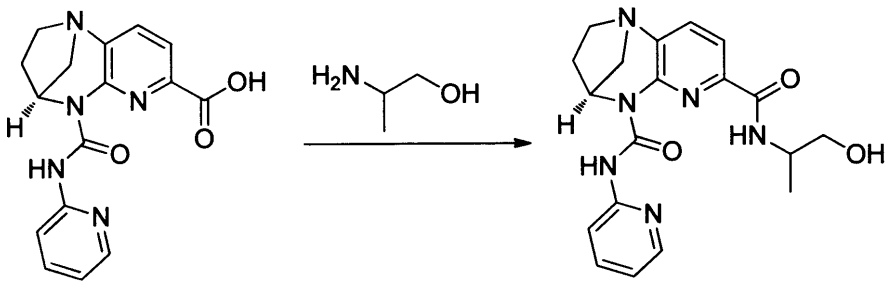
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１４－１２．７８（ｍ，１Ｈ），８．４５－８．１６（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｓ，２Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．９１，５．３７Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．２９（ｍ，１Ｈ），５．２７－４．８９（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，３Ｈ），３．２２－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．２９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．８３（ｍ，１Ｈ）．

【０６４６】

実施例１０

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

【化３１８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）および２－アミノプロパン－１－オール（８７ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　３％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３５ｍｇ、０．３５３ｍｍｏｌ、収率４５．９％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．２２－１２．９０

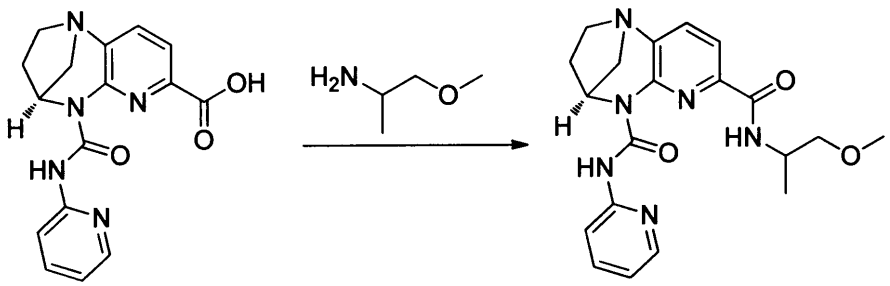
（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝３．９５，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．２２－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．７９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．１５（ｍ，３Ｈ）．

【０６４７】

実施例１１

（４Ｓ）－Ｎ－７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３１９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）、１－メトキシプロパン－２－アミン（１０３ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（１－メトキシプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．５０４ｍｍｏｌ、収率６５．６％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

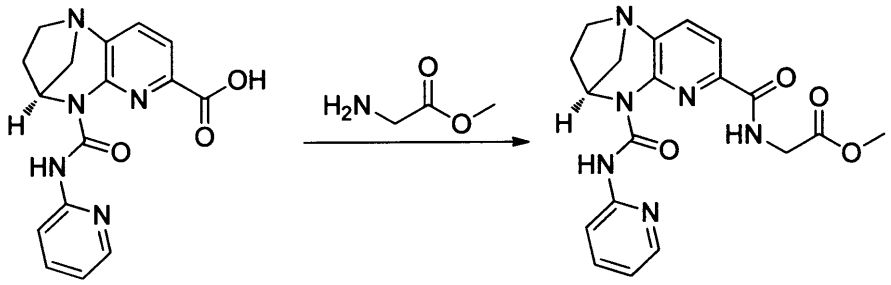
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１０（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．４９（ｍ，４Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝６．９１，５．１５Ｈｚ，１Ｈ），５．５６－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，３Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｄｄ，Ｊ＝６．５８，４．６０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６４８】

実施例１２

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

【化３２０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６５０ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（１．５１ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．７ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）およびメチル２－アミノアセテート（２６７ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×２５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　２％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、メチル２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）アセテート（４００ｍｇ、１．００９ｍｍｏｌ、収率５０．５％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７．３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

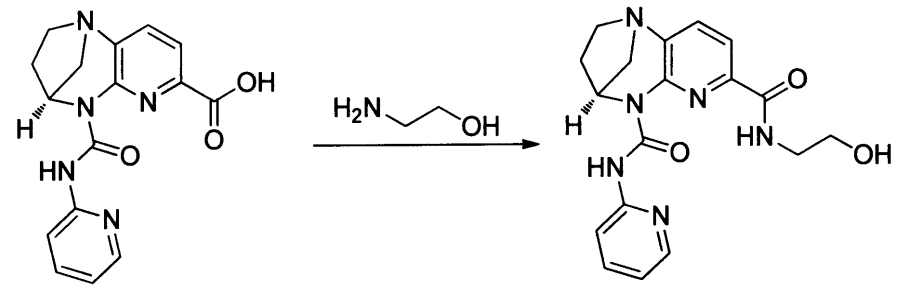
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，５．２６Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），３．１９－２．７８（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｄｔ，Ｊ＝１３．８７，６．９９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６４９】

実施例１３

合成（４Ｓ）－Ｎ－７－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド

【化３２１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０

ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）および２－アミノエタノール（７０ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル２×１５ｍｌで抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　３％CH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－ヒドロキシエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９５ｍｇ、０．５２９ｍｍｏｌ、収率６８．９％）が灰白色固体として得られた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６９．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

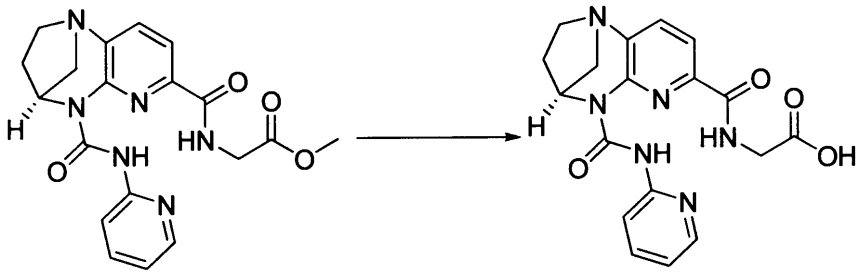
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３４（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．２４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．８８，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５５－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０１（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，９．８７，６．１４，４．０６Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１３．８１，６．９１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６５０】

実施例１４

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

【化３２２】



メチル２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）アセテート（２００ｍｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（１４．５０ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温で２時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧下で蒸発させて粗残渣を得て、これを水（５０ｍｌ）で希釈し、引き続いてこれを酢酸エチル（２ｘ４０ｍｌ）で洗浄した。水層を$NaHCO_3$溶液で中和し、ＤＣＭ中５％メタノール（３×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００、溶離液：CH_2Cl_2中３％ＭｅＯＨ）によって精製すると、２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）酢酸（１３５ｍｇ、０．３６６ｍｍｏｌ、７２．９％）が白色固体として得られた（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f：０．１５）、ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３

８３．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

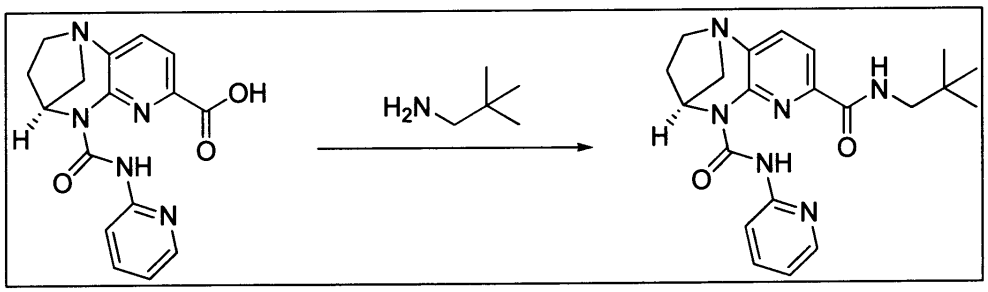
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δｐｐｍ　１３．５３（ｓ，１Ｈ），１２．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，１Ｈ）．

【０６５１】

実施例１５

（４Ｓ）－Ｎ－７－ネオペンチル－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３２３】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＡＴＵ（５２６ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２２ｍｌ、１．８４４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。これに、２，２－ジメチルプロパン－１－アミン（９６ｍｇ、１．１０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．７）。反応混合物を水（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：石油エーテル中７０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ－７－ネオペンチル－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７０ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ、収率４６．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３０分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δｐｐｍ　１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）．

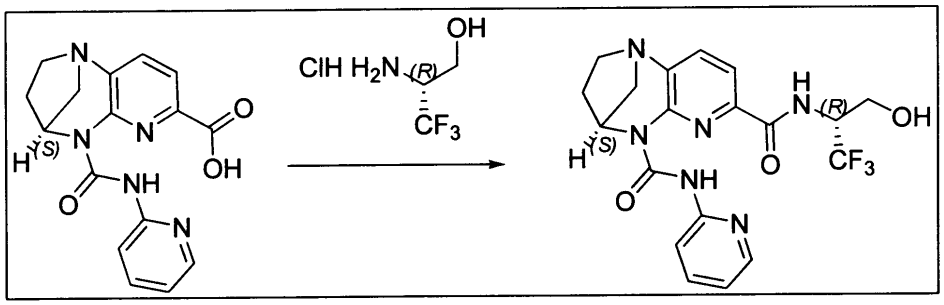
【０６５２】

実施例１６

（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオ

ロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３２４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（５８４ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２６８ｍＬ、１．５３７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。これに、（Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（１９１ｍｇ、１．１５３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ニート酢酸エチル。Ｒｆ値：０．２５）。反応混合物を氷水でクエンチし、酢酸エチル（２×１５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、溶離液石油エーテル中７０％酢酸エチル）によって精製し、さらに分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：５Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：ＫＲＯＭＯＳＩＬ　Ｃ１８（２１．２×２５０）ｍｍ１０μ　方法：１／４８　１０／４８　１０．１／１００　１０．２／４８　流量：２０ｍｌ／分　溶解度：ＴＨＦ＋ＡＣＮ＋ＭＥＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８０ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、収率２２．８１％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．７９分。

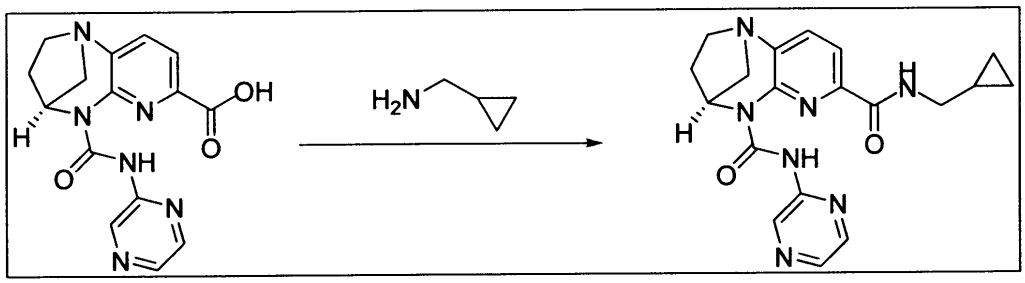
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．３８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．２５，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝３．７３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１０（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝１４．４１，７．１５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６５３】

実施例１６Ａ

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

【化３２５】



（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１１６５ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８０３ｍＬ、４．６０ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌し、次いで、シクロプロピルメタンアミン（２１８ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f：０．３）。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０８ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、収率１８．５６％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７９分。

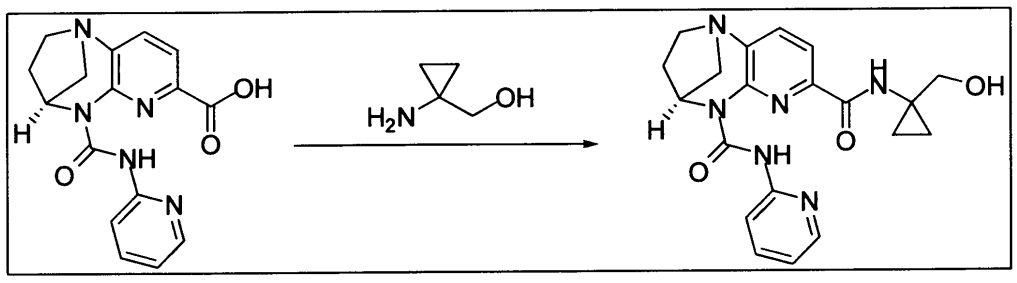
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．５６（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．６３，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．３４（ｍ，１Ｈ），０．４３－０．６３（ｍ，２Ｈ），０．２６－０．４２（ｍ，２Ｈ）．

【０６５４】

実施例１７

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

【化３２６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００

ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌し、次いで、（１－アミノシクロプロピル）メタノール（１２１ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、得られた反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒｆ値：０．３）。反応物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液としてＤＣＭ中２％メタノールを使用）によって精製すると、純度８５％の生成物が得られた。これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＴＥＲＲＡ Ｃ１８（１９×２５０）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル、方法％Ｂ／時間：０／２０、１／２０、１０／８０、１０．５／１００；流量：１８ｍｌ／分；溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７５ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、収率２０．５３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．５５分。

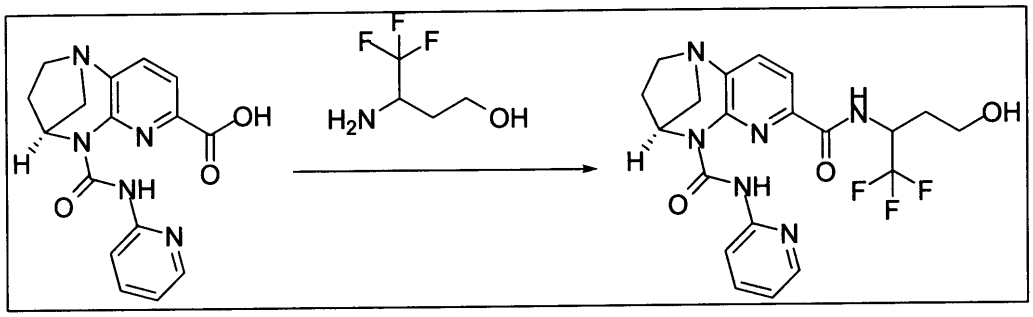
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．０９－１３．４６（ｍ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．３８－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．７１（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－３．２２（ｍ，４Ｈ），２．１６－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ），０．８３－０．９３（ｍ，４Ｈ）．

【０６５５】

実施例１８

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

【化３２７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１．６１１ｍＬ、９．２２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．３３８ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌し、次いで、３－アミノ－４，４，４－トリフルオロブタン－１－オール（０．６６０ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムを使用し、ＤＣＭ中３％メタノールで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン

－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物（１．１８ｇ、ＨＰＬＣ純度－９１％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物化合物を、キラルＳＦＣによってさらに分離した（機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００；カラムＣｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ；CO_2－７５％、共溶媒（ＭｅＯＨ中０．５％ジエチルアミン）－２５％；流量：８０ｇ／分；スタック時間：３．０分；充填／注入：５ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ）。

ピーク－１：キラルＳＦＣからの回収画分を濃縮し、残渣をジエチルエーテル（５ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ、収率１０．０７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８６分。

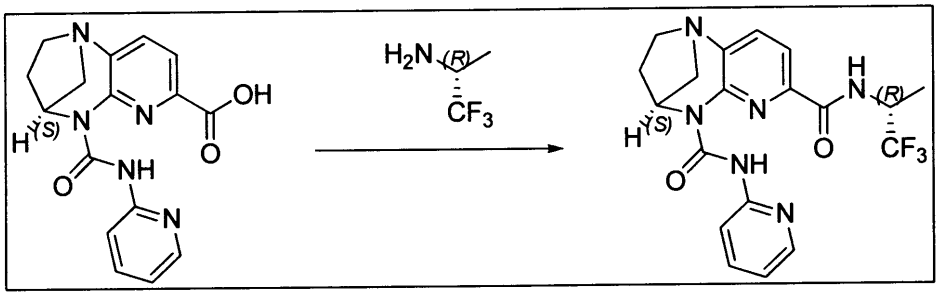
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．６３－１３．０７（ｍ，１Ｈ），８．１２－８．２６（ｍ，３Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４　１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－５．２１（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．３４（ｍ，４Ｈ），２．９６－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１９（ｍ，２Ｈ）．

【０６５６】

実施例１９

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

【化３２８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４ｇ、１２．３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（６．４４ｍＬ、３６．９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（２．９５ｇ、１５．３７ｍｍｏｌ）およびＨＯＢＴ（２．３５４ｇ、１５．３７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、窒素下で１５分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１．６６８ｇ、１４．７５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ：０．４）。ＤＭＦを留去し、水（３０ｍＬ）とＤＣＭ（２×４０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中５５％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン５，７

（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１．２ｇ、２．８４ｍｍｏｌ、収率２３．０６％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．２３分。

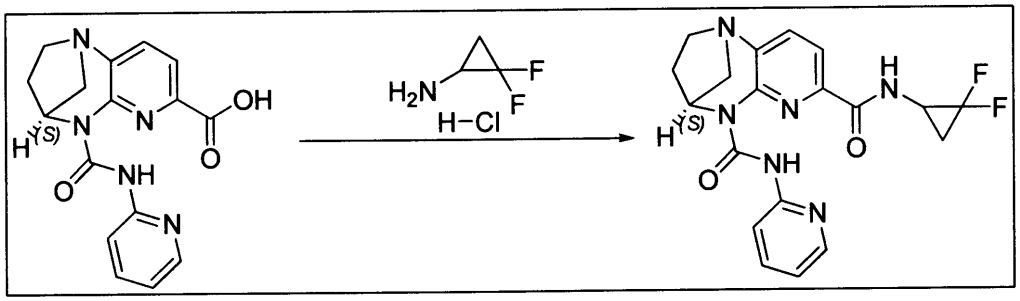
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２３（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｔ，Ｊ＝８．５０，０．９０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．３２－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６５７】

実施例２０

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

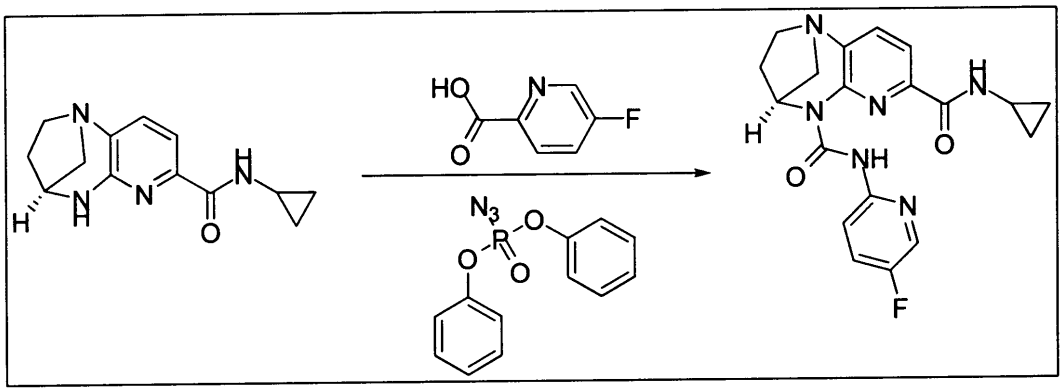
【化３２９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、１．０７６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８１８ｍｇ、２．１５２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３７６ｍＬ、２．１５２ｍｍｏｌ）を室温で添加した。これに、２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン、塩酸塩（２０９ｍｇ、１．６１４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル。R_f値：０．３）。反応混合物を氷冷水で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：石油エーテル中７０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．３２２ｍｍｏｌ、収率２９．９％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０１．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝３．７６分。

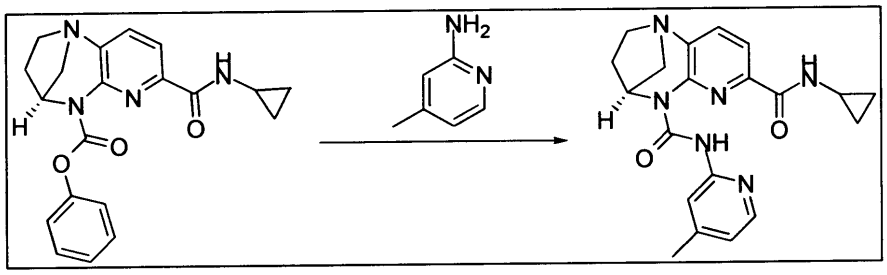
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３９（ｄ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄｔ，Ｊ＝５．０４，０．８８Ｈｚ，２Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝８．３３，０．６６Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．８９，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．０８－６．９４（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｄｔ，Ｊ＝５．８６，２．６６Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．２９－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６６（ｍ，１Ｈ）．

【０６５８】
実施例２１
（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化３３０】



５－フルオロピコリン酸（４３３ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．８５６ｍＬ、６．１４ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホロアジデート（１１２７ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室温で添加した。得られた反応混合物を室温で１０時間撹拌した。次いで、（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、２．０４７ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、７０℃で１８時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ）。次いで、反応混合物を室温に冷却させ、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製し、得られた黄色半固体をジエチルエーテル（１０ｍＬ）およびｎ－ペンタン（１０ｍＬ）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２６０ｍｇ、０．６７３ｍｍｏｌ、収率３２．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０２分。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．３６（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．９９，７．７８，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．６２－５．６０（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．８４－０．７５（ｍ，２Ｈ）．
【０６５９】
実施例２２
（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３３１】



４－メチルピリジン－２－アミン（２９７ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．７４ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液を窒素雰囲気下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物に、（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（２０ｍＬ、５００ｍｇ、１．３７２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５）、飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製し、得られた淡黄色半固体をジエチルエーテルおよびｎ－ペンタンで洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．４２２ｍｍｏｌ、収率３０．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７２分。

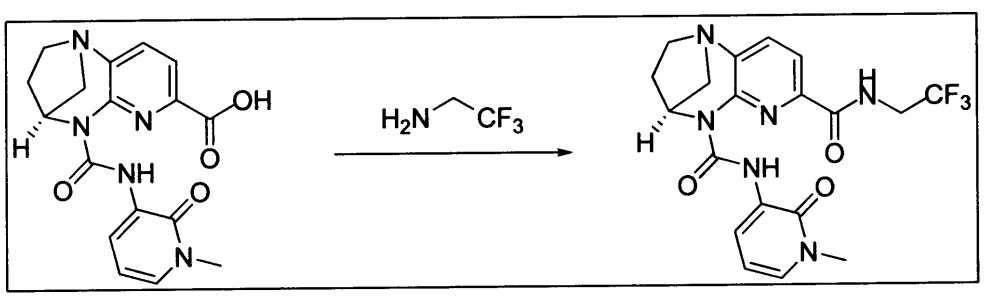
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，０．６６Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８７（ｍ，２Ｈ），０．８７－０．８１（ｍ，２Ｈ）．

【０６６０】

実施例２３

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

【化３３２】



（４Ｓ）－５－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＨＡＴＵ（７４９ｍｇ、１．９７０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．５１６ｍＬ、２．９５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を０℃で２０分間攪拌した。２，２，２－トリフルオロエタンアミン（１４６ｍｇ、１．４７７ｍｍｏｌ）を０℃で上記反応物に添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中３％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６７ｍｇ、０．３８１ｍｍｏｌ、収率３８．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０２分。

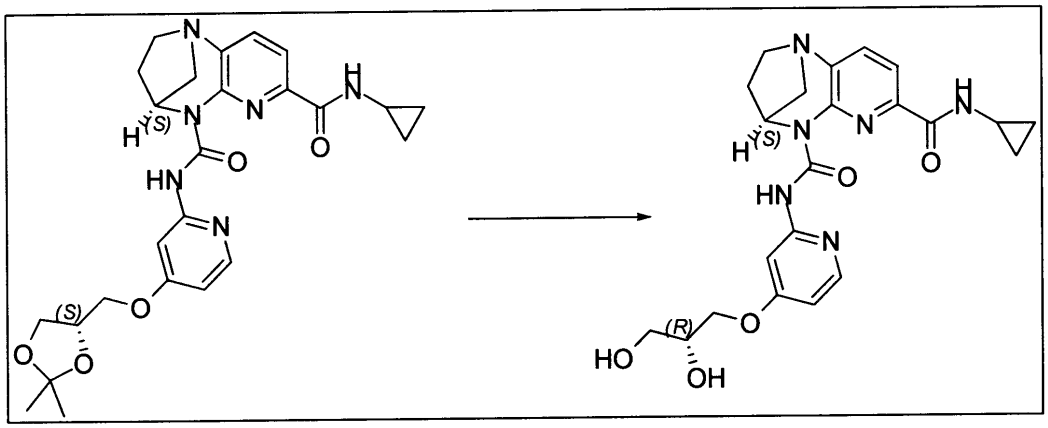
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１２．２３（ｓ，１Ｈ），１０．１０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄｄ，Ｊ＝７．４５，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），６．３３（ｔ，Ｊ＝７．０４Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．０６，９．８９，５．８６，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－２．１７（ｍ，１Ｈ）．

【０６６１】

実施例２４

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

【化３３３】



０℃の（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８０９ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＣｌ水溶液（２ｍＬ、６５．８ｍｍｏｌ）を０℃で２分間にわたってゆっくり添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f：０．２）。反応混合物を真空中で濃縮して、褐色粘性油を得た。反応塊を最小量の水（４ｍＬ）に溶解し、次いで、０℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＤＣ

M中１０％ＭｅＯＨ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗褐色固体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中１２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、収率４０．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：４５５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．２５分。

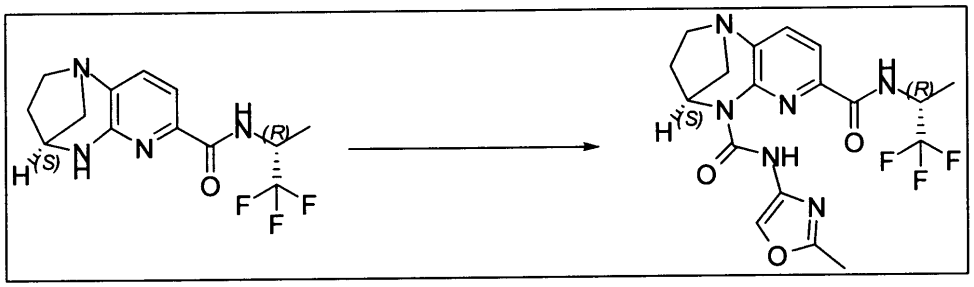
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．７４（ｍ，３Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，６．２５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｔｄ，Ｊ＝５．７０，１．９７Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．５０Ｈｚ，３Ｈ），２．９２－３．００（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．２７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｔ，Ｊ＝１３．８７，６．９９Ｈｚ，１Ｈ），０．７９－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．６７－０．７８（ｍ，２Ｈ）．

【０６６２】

実施例２５

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

【化３３４】



２－メチルオキサゾール－４－カルボン酸（３８１ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でジフェニルホスフィニルアジド（６０７ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（０．３４８ｍＬ、２．４９８ｍｍｏｌ）を添加し、１０時間攪拌した。次いで、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（７５０ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、６０℃で１２時間加熱した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応物を室温に冷却し、次いで、氷冷水（２０ｍＬ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中５％ＭｅＯＨで溶出）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：ｐｈｅｎｙｌ　ｋｒｏｍｏｓｉｌ（１５０×３０）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル；方法：０／２．３／２．１０／５０；流量：２５ｍｌ／分；溶解度：ＴＨＦ＋アセトニトリル＋水）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（２－メチルオキサゾール－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボ

キサミド（１２５ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ、収率１１．６５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１２分。

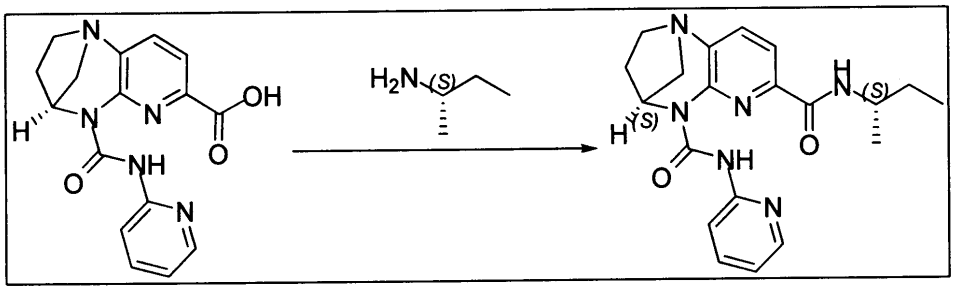
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１２．２０（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．５３（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．７８，７．６７Ｈｚ，１Ｈ），３．００－３．２１（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，９．８７，６．０３，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．８３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６３】

実施例２６

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３３５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、引き続いて（Ｓ）－ブタン－２－アミン（６７．４ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒ$_{f}$値：０．３０）。反応物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（シリカゲル、ヘキサン中８０％酢酸エチル）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９１ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、収率２５．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１５分。

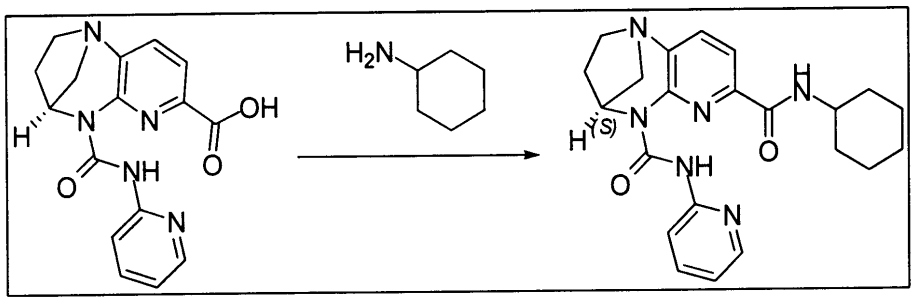
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２９（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝５．０９Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．７９（ｍ，３Ｈ），６．９０－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｍ，１Ｈ），２．８４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝１４．０３，７．０２Ｈｚ，１Ｈ），１．６１－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６４】

実施例２７

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロヘキシル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３３６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、引き続いてシクロヘキサンアミン（１３７ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．３０）。反応物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（シリカゲルカラム１２ｇ、ヘキサン中７５％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロヘキシル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．５６２ｍｍｏｌ、収率６１．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０７．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．３９分。

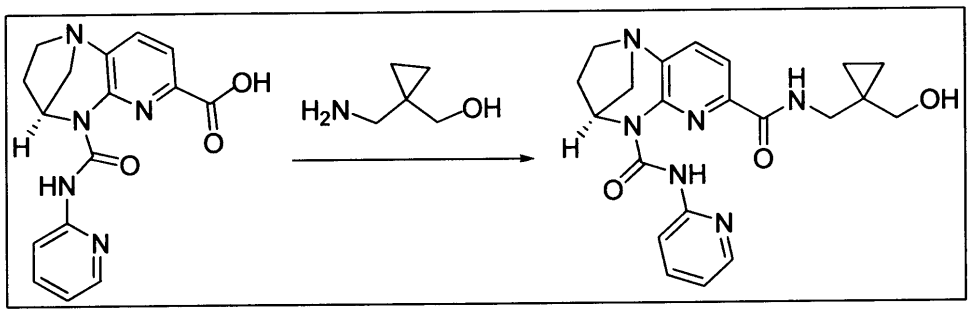
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．２７（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝３．７３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｍ，２Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），６．９１－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｍ，１Ｈ），３．０９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．８４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．２８Ｈｚ，３Ｈ），１．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１３．１５Ｈｚ，４Ｈ），１．３７－１．６４（ｍ，１Ｈ）．

【０６６５】

実施例２８

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

【化３３７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）および（１－（アミノメチル）シクロプロピル）メタノール（１１２ｍｇ、１．１０７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．３０）。反応物を氷冷水（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（シリカゲルカラム、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）メチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６５ｍｇ、０．３９６ｍｍｏｌ、収率４３．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６２分。

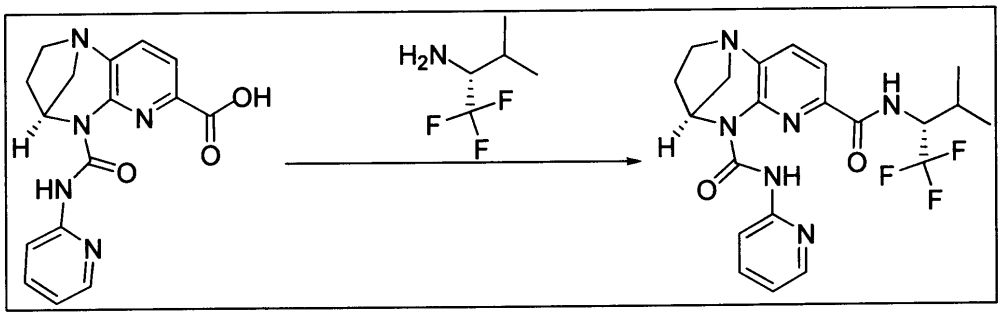
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．１２（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２０－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），６．９０－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１９（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．５５（ｍ，２Ｈ），０．４５－０．５５（ｍ，２Ｈ）．

【０６６６】

実施例２９

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

【化３３８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－メチルブタン－２－アミン（１５６ｍｇ、１．１０７ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、得られた反応混合物を１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。$Ｒ_f$値：０．３０）。反応塊を氷冷水８０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（シリカゲルカラム、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－メチルブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、収率４５．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．５２分。

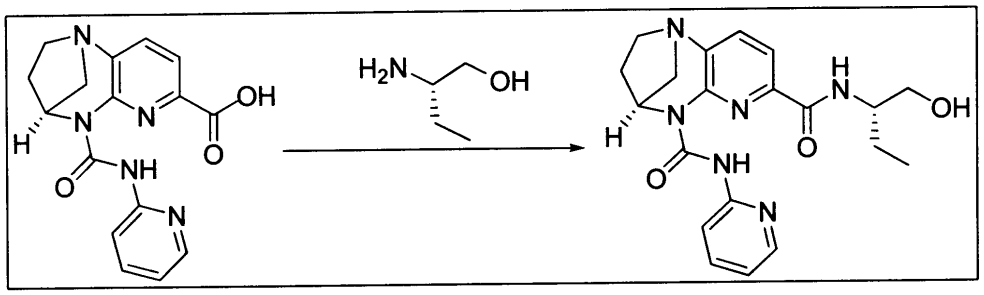
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δｐｐｍ １３．１２（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２０－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．８０（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．００－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６７】

実施例３０

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３３９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．９６６ｍＬ、５．５３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４０３ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノブタン－１－オール（１６４ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。$Ｒ_f$値：０．２０）。反応塊を氷冷水５０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（８０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（シリカゲルカラム、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製した。化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して、純度４０％の所望の化合物を得た。これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（１５０×１９）ｍｍ ５μ、移動相－Ａ：０．１％ギ酸（水溶液

）、移動相－Ｂ：アセトニトリル、方法：イソクラティック（Ａ：Ｂ）＝０／１６、１０／１６、流量：１５ｍｌ／分　溶解度；ＴＨＦ（過剰）＋ＡＣＮ＋ＭｅＯＨ）によってさらに精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８０ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、収率１０．７２％）が白色固体として得られた。（ｍ／ｚ）：３９７．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；Ｒｔ＝１．６７分。

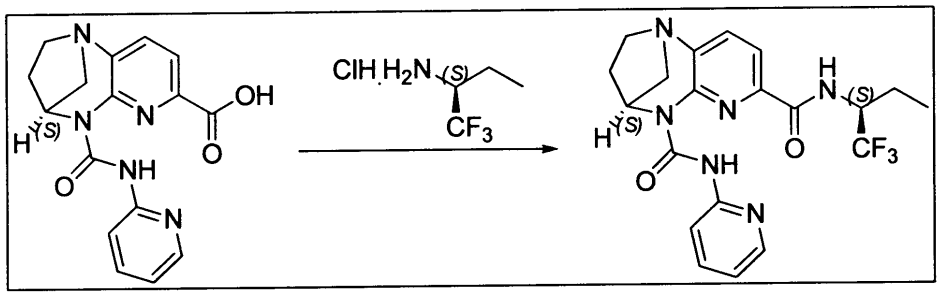
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１２．８０（ｓ，１Ｈ），８．１６－８．３５（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４８（ｍ，１Ｈ），６．９５－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．０８－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９１－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．００，１０．００，６．１４，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６８】

実施例３１

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

【化３４０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－アミン塩酸塩（１５１ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４６８ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．２１５ｍＬ、１．２３０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、これを１８時間撹拌した。（ＴＬＣ系：１００％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）、移動相：Ａ：０．０１Ｍ重炭酸アンモニウム　Ｂ：ＡＣＮ、勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、８／９５、１２／９５、１２．１／５、１５／５、カラム温度：周囲、流量：１．０ｍｌ／分、希釈液：ＡＣＮ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ、収率４１．２％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒ$_{t}$＝２．３８分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ

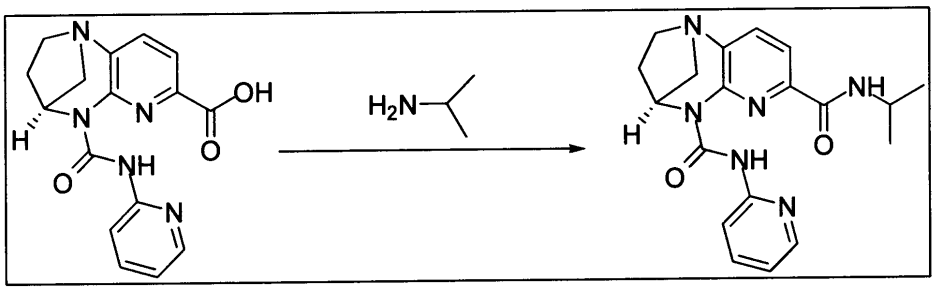
），８．２２（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝１０．３０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝６．５８，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．７８（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６６９】

実施例３２

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

【化３４１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）およびプロパン－２－アミン（１０９ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を室温で１６時間攪拌した（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。$Ｒ_{ｆ}$値：０．２）。反応物を氷冷水（３ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、洗浄し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－イソプロピル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８５ｍｇ、０．５０１ｍｍｏｌ、収率５４．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６７．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．９５分。

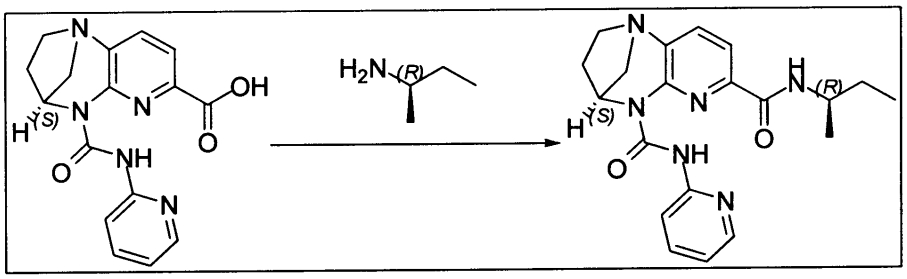
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：δｐｐｍ　１３．１１（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．５１Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．８９（ｍ，４Ｈ），６．９７－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｑ，Ｊ＝１４．１７，６．８２Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９２－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．４８，６．８５Ｈｚ，１Ｈ），１．２８（ｄｄ，Ｊ＝６．３６，４．１７Ｈｚ，６Ｈ）．

【０６７０】

実施例３３

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３４２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中懸濁液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ブタン－２－アミン（８１ｍｇ、１．１０７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。Ｒｆ＝０．４）。反応混合物を冷水（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％メタノール）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）移動相－Ａ：０．０１Ｍ重炭酸アンモニウム、Ｂ：ＣＡＮ；勾配－時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、８／９５、１２／９５、１２．１／５、１５／５；温度：周囲；流量：１．０ｍｌ／分；希釈液：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ、収率３１．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１４分。

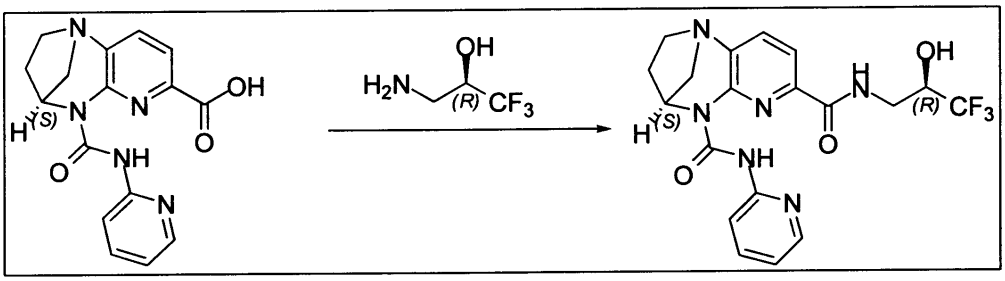
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．１３（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．７９（ｍ，３Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．５８，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．５２，７．１０Ｈｚ，１Ｈ），３．２９（ｓ，４Ｈ），２．０９－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．５９，７．０２Ｈｚ，１Ｈ），１．５５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，３Ｈ），０．９８－１．１８（ｍ，３Ｈ）．

【０６７１】

実施例３４

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

【化３４３】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中懸濁液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（１４３ｍｇ、１．１０７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．３）。反応混合物を冷水（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７５ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ、収率４３．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８３分。

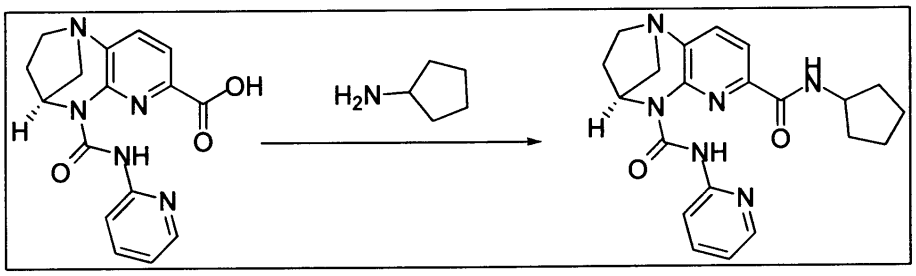
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．３３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．３７（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，５．４０Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｔ，Ｊ＝１３．８１，６．９１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．８３－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．３（ｍ，１Ｈ），１．８５－２．０２（ｍ，１Ｈ）．

【０６７２】

実施例３５

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロペンチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３４４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ

－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１６９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）およびシクロペンタンアミン（１５７ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．２）。反応混合物を冷水（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロペンチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６２ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、収率２６．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９３．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２１分。

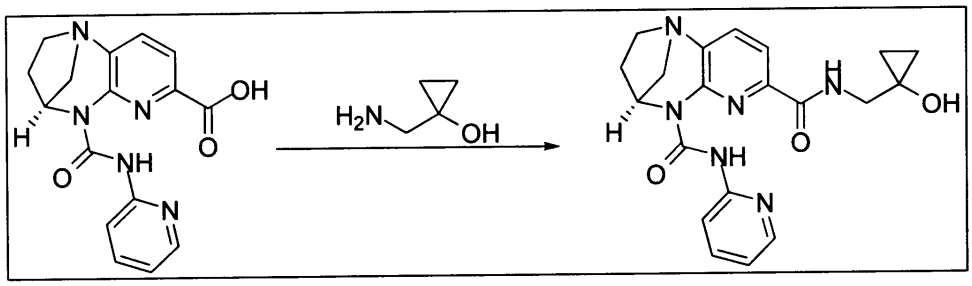
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １２．９９（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｄｔ，Ｊ＝８．３９，０．９６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｑ，Ｊ＝１４．７４，７．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．０２－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，９．８７，６．０３，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．８１（ｍ，６Ｈ）．

【０６７３】

実施例３６

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

【化３４５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、１．０７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（０．５６４ｍＬ、３．２３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８１８ｍｇ、２．１５２ｍｍｏｌ）および１－（アミノメチル）シクロプロパノール（１０３ｍｇ、１．１８３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．２）。反応混合物を冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をアセトニトリルを用いて研和し、次いで、固体を分離し、凍結乾燥すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、収率３７．５％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．５分。

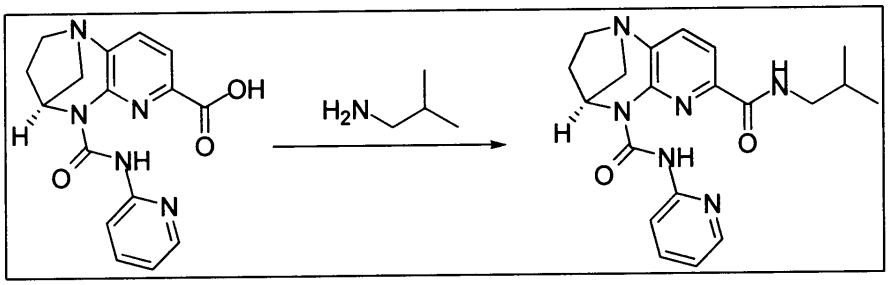
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．９４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．１２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝５．１９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，５．０４，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６０－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１９（ｍ，１Ｈ），０．６５－０．７７（ｍ，２Ｈ），－０．０４－０．０７６（ｍ，２Ｈ）．

【０６７４】

実施例３７

（４Ｓ）－Ｎ７－イソブチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化３４６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中懸濁液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）および２－メチルプロパン－１－アミン（６７．４ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒｆ値：０．２）。反応混合物を冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－イソブチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２１０ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ、収率５９．０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．１３分。

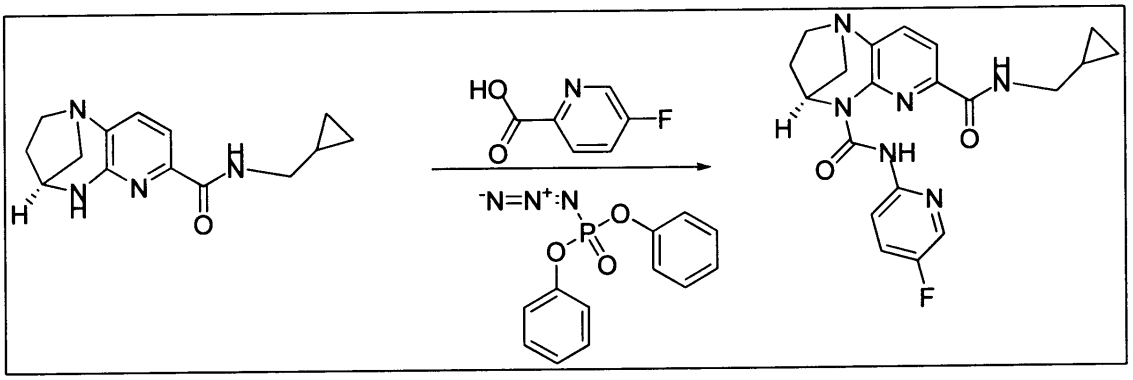
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４３－１３．６３（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．３６－３．４２（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．０１（ｄｄ，Ｊ＝１２．１７，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，６Ｈ）．

【０６７５】

実施例３８

（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－

５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化３４７】

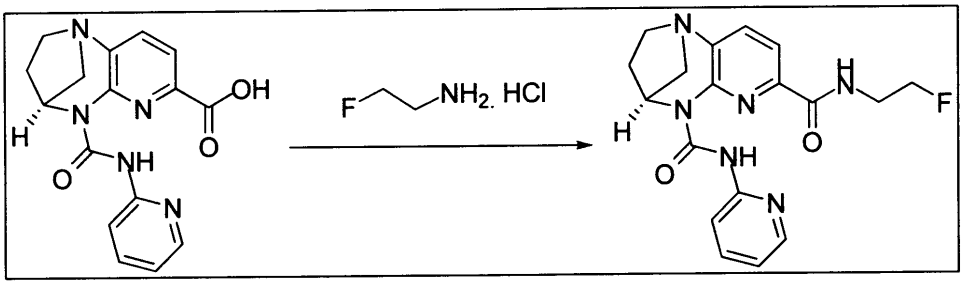


５－フルオロピコリン酸（４１０ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）のクロロホルム（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．８０９ｍＬ、５．８１ｍｍｏｌ）およびジフェニルホスホロアジデート（１０６５ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下室温で添加し、反応混合物を室温で１０時間攪拌し、次いで、（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．９３６ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、反応混合物を７０℃で１８時間攪拌した。（ＴＬＣ　ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製して、淡黄色粘性化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌフェニル（１５０ｘ２５）１０ｕ方法：イソクラティック（Ａ：Ｂ）＝５０：５０　流量：２０ｍｌ／分　溶解度：ＡＣＮ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、収率９．６６％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．２１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝３．０７Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｔｄ，Ｊ＝８．７１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．０３（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ），１．２０－１．０２（ｍ，１Ｈ），０．５０－０．３７（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．１４（ｍ，２Ｈ）．

【０６７６】
実施例３９
（４Ｓ）－Ｎ７－（２－フルオロエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化３４８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）および２－フルオロエタンアミン塩酸塩（９２ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．４０）。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－フルオロエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４５ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ、収率４２．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３７１．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６５分。

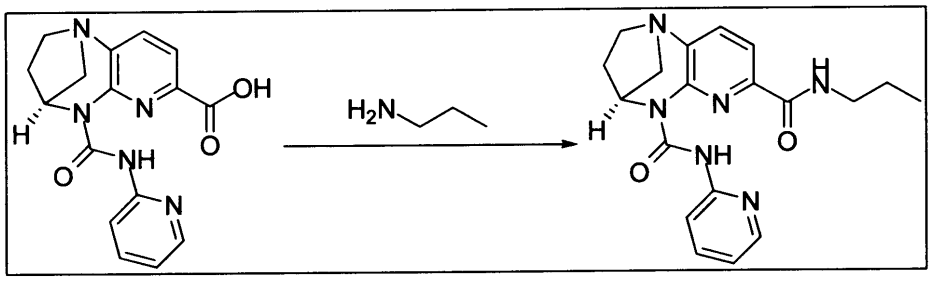
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．６２（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄｔ，Ｊ＝８．３３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝７．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．５７Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．７３（ｔ，Ｊ＝５．１５Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｔ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．８８－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１８（ｍ，１Ｈ）．

【０６７７】

実施例４０

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

【化３４９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００

ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）およびプロパン－１－アミン（５４．５ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。$Ｒ_ｆ$値：０．６０）。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－プロピル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１８ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、収率３３．９％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３６７．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．９５分。

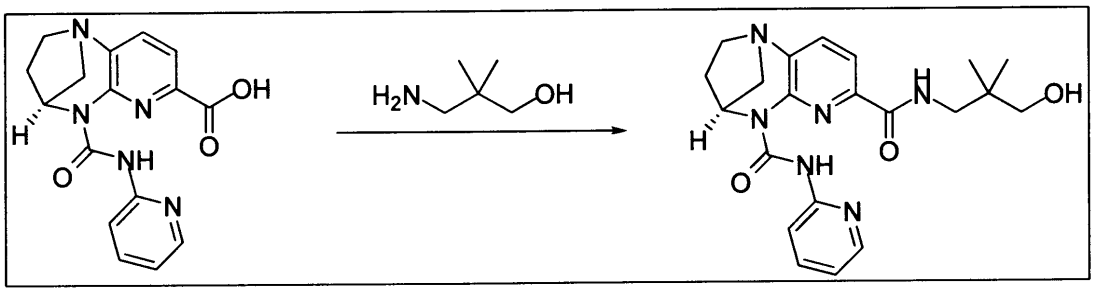
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．５５（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，１．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝７．７６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔｄ，Ｊ＝６．１４，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９６－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６７８】

実施例４１

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

【化３５０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（４９１ｍｇ、１．２９１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）および３－アミノ－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（９５ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。$Ｒ_ｆ$値：０．４０）。反応混合物を氷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃを使用）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（１９×１５０）ｍｍ５μ；移動相Ａ：５ｍｍｏｌ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法：０／２０、１０／５０；流量：２０ｍｌ／分；溶解度：ＭｅＯＨ＋アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）

－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９５ｍｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、収率２５．０６％）が白色固体として得られた、ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．８２分。

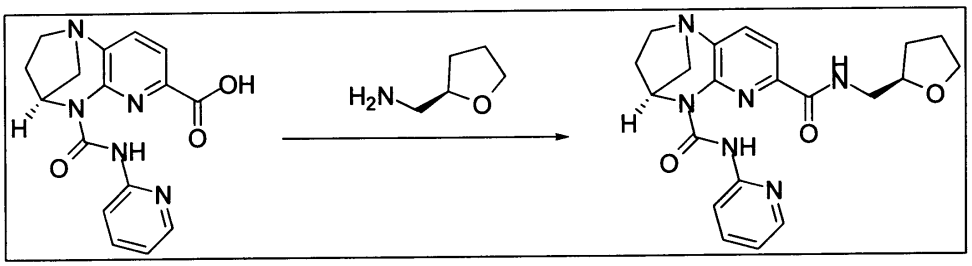
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝５．０６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．６４Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝６．１１Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．３１（ｍ，５Ｈ），２．９６－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１８（ｍ，１Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，６Ｈ）．

【０６７９】

実施例４２

（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化３５１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンアミン（０．２３６ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。Ｒｆ値：０．４０）。反応混合物を氷水（５０ｍｌ）で希釈し、ＥＴＯＡｃ（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン中９０％酢酸エチル）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｄｕｒａｓｈｅｌｌフェニルヘキシル（２１．１ｘ１５０）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：５ｍｍｏｌ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法：Ｔ／％Ｂ＝０／１０、１０／５０、１２／５０、１２．５／１００、１２／１００、１２．５／４７；流速：１９ｍｌ／分；溶解度：ＭｅＯＨ＋アセトニトリル＋ＴＨＦ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２５ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ、収率３２．４％）が白色固体として得られた、ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．５７（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．０９（ｄｔ，Ｊ＝８．３３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．７８（ｍ，２Ｈ），６．９

１－７．０７（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．４３（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝８．２８，７．０７，６．１４Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｄｔ，Ｊ＝１３．５４，６．２８Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．８３－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．６２－１．７９（ｍ，１Ｈ）．

【０６８０】

実施例４３

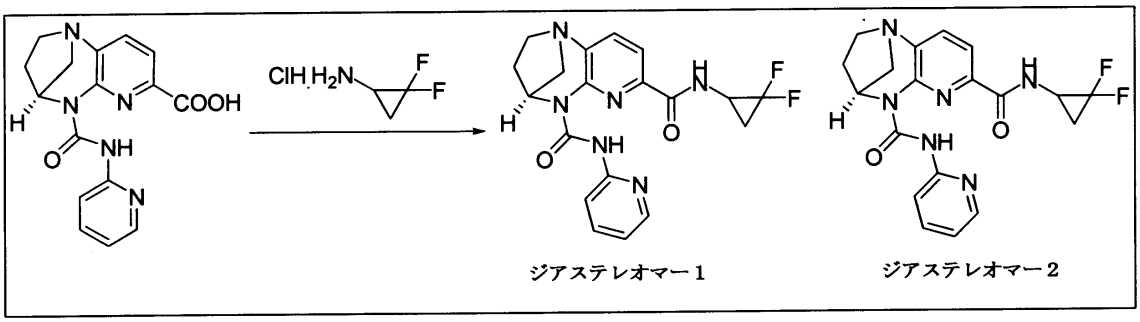
（ピーク１）

実施例４４

（ピーク２）

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

【化３５２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（２．１４７ｍＬ、１２．３０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８７０ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（３１９ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。反応混合物を氷冷水（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルＳＦＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、％CO_2：５５．０％、共溶媒：４５．０％（１００％メタノール）、総流量：９０．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、ＵＶ：２６２ｎｍ、スタック時間：２．６分、充填／注入：１４．０ｍｇ、溶解度：ＭｅＯＨ＋アセトニトリル、機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００　ＮＥＷ－２）によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する２種の単一ジアステレオマーが得られた。

ピーク１：白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ、収率１５．１９％）。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．５０）。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０１．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９０分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．３４（ｍ，２Ｈ），８．０３－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９

２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．３８－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９２－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．８６（ｍ，１Ｈ）．

ピーク２：白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４５ｍｇ、０．３５８ｍｍｏｌ、収率１４．５７％）。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f値：０．５０）。$C_{19}H_{18}F_2N_6O_2$について計算したＬＣ－ＭＳ：（ｍ／ｚ）４０１．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９１分。

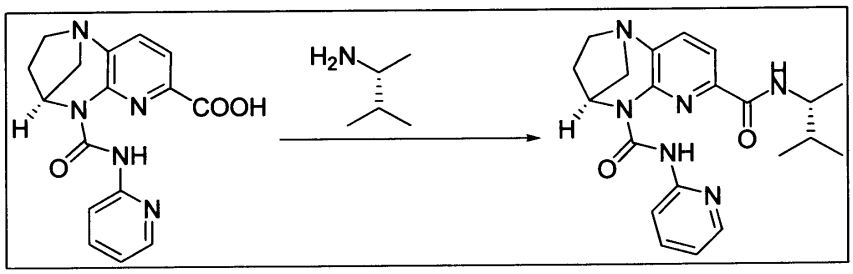
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４０（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄｔ，Ｊ＝４．９９，０．９０Ｈｚ，２Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．９０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０６８１】

実施例４５

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化３５３】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）、引き続いて（Ｒ）－３－メチルブタン－２－アミン（８０ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で８時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。反応混合物を氷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン中８５％酢酸エチルを使用）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｔｅｒｒａ　Ｃ１８（１９×２５０）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：５ｍｍｏｌ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法－３５：６５；流量：１８ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６２ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、収率４４．５％）が白色固体として得られた、ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．３１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．１７（ｓ，１Ｈ），８

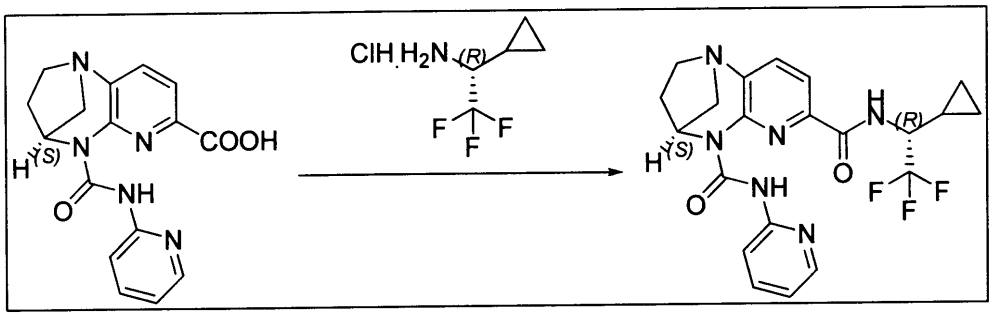
．０５－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．７６（ｍ，３Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝６．１６Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄｑｕｉｎ，Ｊ＝９．２１，６．９１，６．９１，６．９１，６．９１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．８８－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．０９，９．９２，６．０３，４．１７Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｄｄ，Ｊ＝１５．６８，６．６９Ｈｚ，６Ｈ）．

【０６８２】

実施例４６

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

【化３５４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１６２ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、８時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒｆ値：０．４）。反応混合物を氷水（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン中８５％酢酸エチルを使用）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（１９×１５０）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：５ｍｍｏｌ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法－４５：５５；流量：１８ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５８ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、収率３８．４％）が白色固体として得られた、ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４４７．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．４０分。

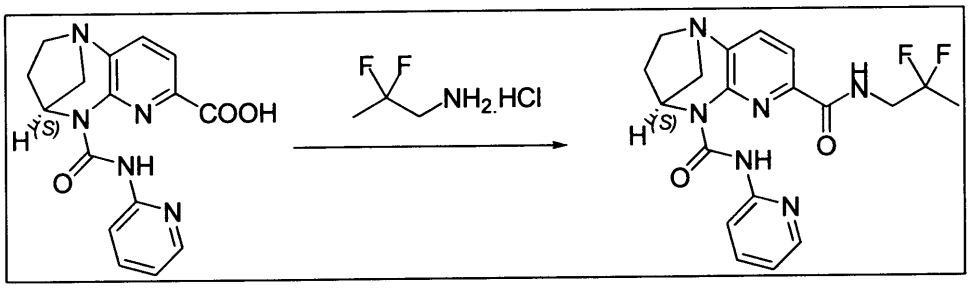
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．３２（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．２７（ｍ，２Ｈ），８．１０－８．１９（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．７８（ｍ，１Ｈ），４．０３－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．５７（ｍ，１Ｈ），０．７５－０．９１（ｍ，１Ｈ），０．５１－０．７１（ｍ，２Ｈ），０．３０－０．５１（ｍ，１Ｈ）．

【０６８３】

実施例４７

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

【化３５５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロプロパン－１－アミン塩酸塩（１２１ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。反応混合物を氷水（２０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ、収率３７．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０３．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８８分。

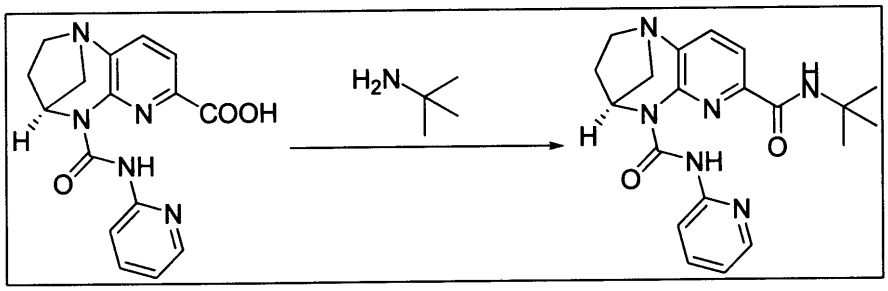
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．３７（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．４１（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔｄ，Ｊ＝１４．４１，６．９１Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－３．２６（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１４．０３，７．０２Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｔ，Ｊ＝１８．９６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６８４】

実施例４８

（４Ｓ）－Ｎ７－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化３５６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２８０ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（６５５ｍｇ、１．７２１ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．６０１ｍＬ、３．４４ｍｍｏｌ）および２－メチルプロパン－２－アミン（６２．９ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。$Ｒ_f$値：０．３５）。反応混合物を氷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン中８０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０６ｍｇ、０．５３８ｍｍｏｌ、収率６２．５％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３８１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７５分。

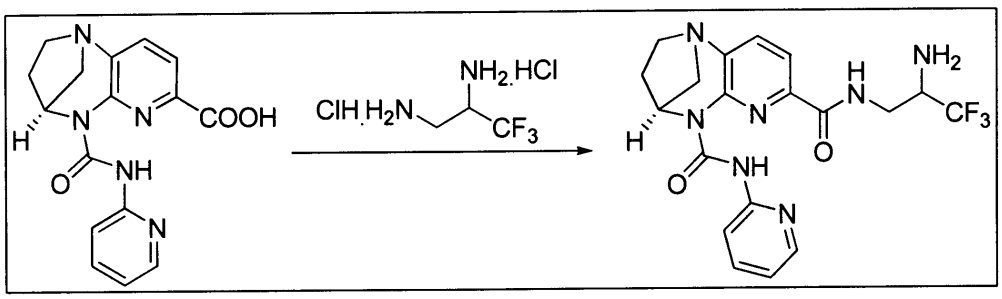
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δｐｐｍ　１２．７４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝４．９８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．８８，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６７（ｍ，９Ｈ）．

【０６８５】

実施例４９

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

【化３５７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１

．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１６９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミンニ塩酸塩（３０９ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４０）。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％メタノールを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーをキラルＨＰＬＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ－ＩＣ（２５０ｘ３０）ｍｍ、５ｕ；移動相Ａ：ｎ－ヘキサン、Ｂ：ＥｔＯＨ；方法イソクラティック：６５：３５；流量：４１ｍｇ／注入；機器の詳細：製造／モデル：ＹＭＣ　ｐｒｅｐ－０１）によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する２種の単一ジアステレオマーが得られた。

ピーク２：白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０５ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ、収率１５．４２％）。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６．０１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．５１分。

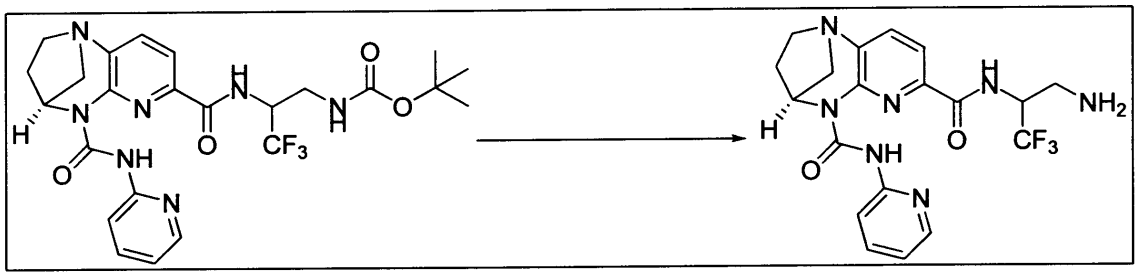
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４６（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．３８（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．７９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－４．００（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．６６（ｍ，２Ｈ）．

【０６８６】

実施例５０

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

【化３５８】



ｔｅｒｔ－ブチル（３，３，３－トリフルオロ－２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）プロピル）カルバメート（１．１ｇ、２．０５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温で４ＭＨＣｌ溶液（１０ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．５０）。反応混合物を減圧下で濃縮してメタノールを除去し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１５ｍＬ）で塩基性化し、次いで、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオ

マー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルＳＦＣ精製（カラム：Ｃｈｉｒａｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、％$ＣＯ_2$：６５．０％、共溶媒：３５．０％（１００％メタノール）、総流量：６０．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、ＵＶ：２６１ｎｍ、スタック時間：２．０分、充填／注入：４．０ｍｇ、溶解度：ＭｅＯＨ、機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する２種の単一ジアステレオマーが得られた。

ピーク１：灰白色固体として（４Ｓ）－Ｎ７－（３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．４３６ｍｍｏｌ、収率２１．２４％）が得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６．０１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４２分。

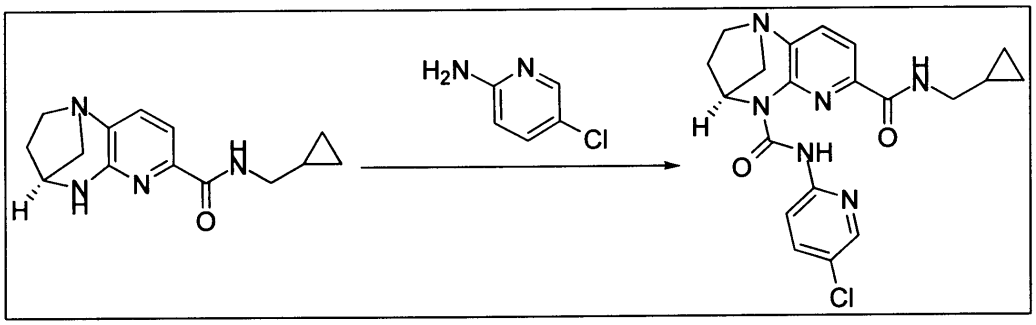
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δｐｐｍ　１２．９０（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．３９（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－３．２３（ｍ，６Ｈ），２．１４－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．８５－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．８５（ｍ，２Ｈ）．

【０６８７】

実施例５１

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

【化３５９】



（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、２．３２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．０２８ｍＬ、１１．６１ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（５５１ｍｇ、１．８５８ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、５－クロロピリジン－２－アミン（２９９ｍｇ、２．３２３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、３時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール、$Ｒ_f$：０．２）。反応物を冷水（４０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３％メタノール使用）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（１９×１５０）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：５ｍｍｏｌ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル；方法：０／１０～２／２５／１０／５５；溶解度：ＭｅＯＨ＋ＴＨＦ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、収率１５．２３％）が灰白

色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１３．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．４４分。

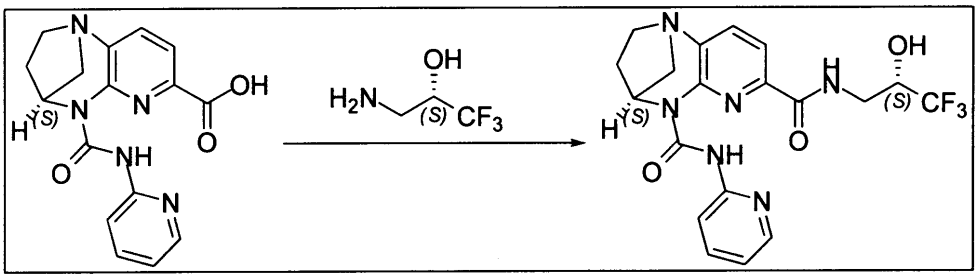
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．５６（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．８８－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．７５（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９１－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．４８（ｍ，１Ｈ），１．８７－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．１３－１．３０（ｍ，１Ｈ），０．４６－０．５９（ｍ，２Ｈ），０．２８－０．４０（ｍ，２Ｈ）．

【０６８８】

実施例５２

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

【化３６０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（１１９ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。Ｒ$_{f}$値：０．３）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）に注ぎ入れ、次いで、１５分間攪拌し、生成した固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中６％メタノールを使用）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３２０ｍｍｏｌ、収率３４．７％）が白色固体として得られた、ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．８２分。

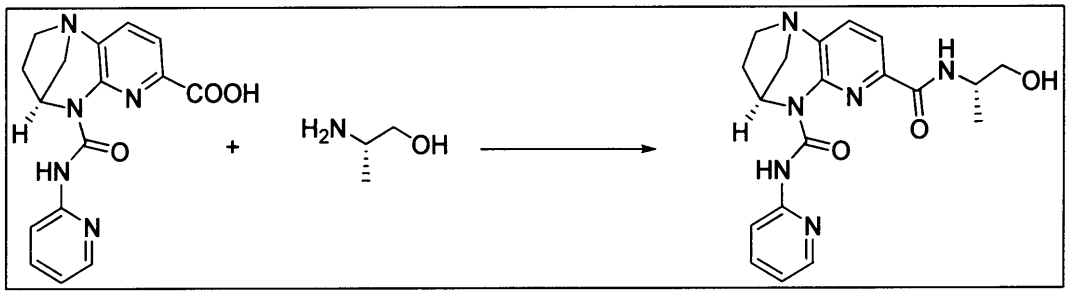
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ １３．３４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔｄ，Ｊ＝７．８９，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｄｔ，Ｊ＝１３．６５，５．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｔ，Ｊ＝１４．０９，６．８８Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．８３－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６８９】

実施例５３

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

【化３６１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温で（Ｓ）－２－アミノプロパン－１－オール（１７３ｍｇ、２．３０５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８７７ｍｇ、２．３０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５３７ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ；R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＭｅＯＨ、溶離液Ａ中１５％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ、収率１９．４６％）が白色固体として得られたＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５２分。

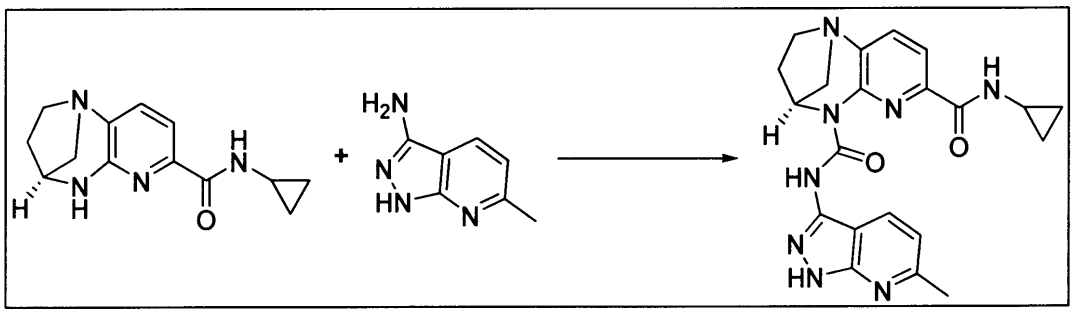
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．７８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝５．２７Ｈｚ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，５．０４，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．４５（ｍ，１Ｈ），３．８４－４．００（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．８４（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．１１，１０．００，６．１４，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ）

【０６９０】

実施例５４

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化３６２】



（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、２．０４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中攪拌溶液に、室温でトリホスゲン（３６４ｍｇ、１．２２８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．７８７ｍＬ、１０．２３ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間攪拌した。次いで、６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３０３ｍｇ、２．０４７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間６０℃に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：ヘキサン中２０％酢酸エチル）によって精製すると、

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３４０ｍｇ、０．７９１ｍｍｏｌ、収率３８．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１９．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．６３分。

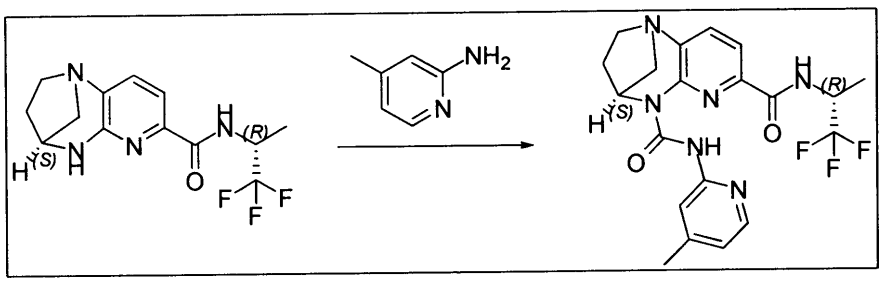
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１３（ｓ，１Ｈ），１０．９２（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．１１（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１７（ｍ，１Ｈ），０．７８－０．９５（ｍ，４Ｈ）．

【０６９１】

実施例５５

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

【化３６３】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７

－カルボキサミド（１ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でトリエチルアミン（２．７９ｍＬ、１９．９８ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（０．９８８ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた黄色溶液を室温で１０分間撹拌した。反応混合物に、０℃で４－メチルピリジン－２－アミン（１．０８０ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ中溶液を添加し、２４時間７０℃に加熱した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％メタノール：Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。反応物を室温に冷却し、混合物を水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、食塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗褐色固体を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）；ＭＰ－Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム、ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル；方法（Ｔ／％Ｂ）：０／５、０．８／５、５／５０、９／９８．１２／９８、１２．１／５、１５／５；流量：０．８ｍＬ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３５ｍｇ、０．５４１ｍｍｏｌ、収率１６．２４％）が灰白色のふわふわした固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１７分。

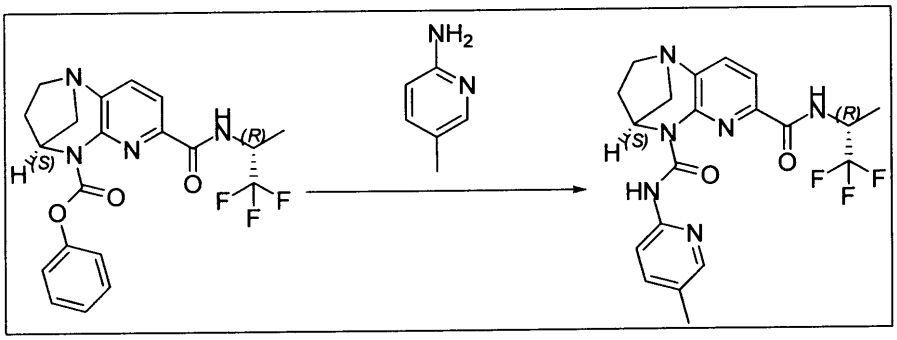
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２０（ｓ，１Ｈ），８．０２－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６２Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝５．１５，０．７７Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－５．１５（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．４０（ｍ，４Ｈ），１．９１－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．６６（ｍ，３Ｈ）．

【０６９２】

実施例５６

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

【化３６４】



５－メチルピリジン－２－アミン（３０９ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（２．８５ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を滴加し、３０分間撹拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾

過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ－１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）；ＭＰ－Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル；方法（Ｔ／％Ｂ）：０／５、０．８／５、５／５０、９／９８．１２／９８、１２．１／５、１５／５；流量：０．８ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２８ｍｇ、０．５２３ｍｍｏｌ、収率３６．６％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３１分。

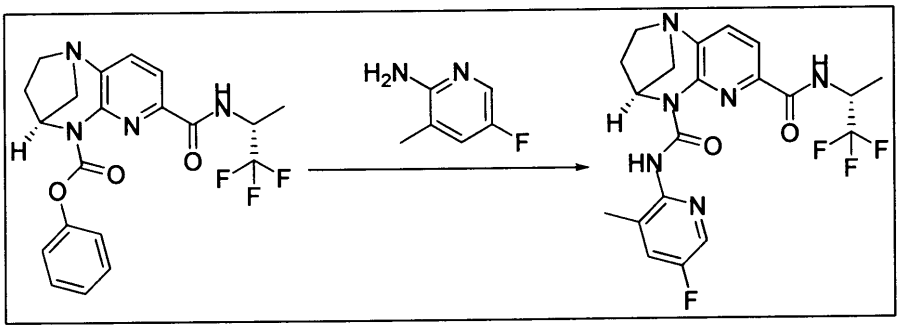
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１３（ｓ，１Ｈ），７．９１－８．１１（ｍ，４Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．３３，２．１９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９９－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３９（ｍ，４Ｈ），１．９８－２．２１（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．６６（ｍ，３Ｈ）．

【０６９３】

実施例５７

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

【化３６５】



５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－アミン（３９６ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（３．５７ｍＬ、３．５７ｍｍｏｌ）を滴加し、３０分間撹拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、得られた反応混合物を室温にゆっくり加温し、６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ－１８（２５０×４．６ｍｍ、５μ）；移動相－Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法（Ｔ／％Ｂ）：０／１０、１／１０、１０／６０、１５／６０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０；流量：１．０ｍＬ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、収率１３．０９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．０１分。

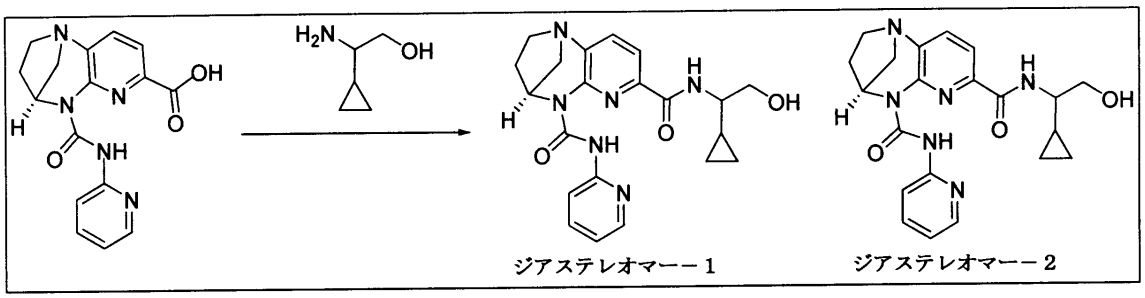
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．２０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．４１（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｑｄ，Ｊ＝９．８７，４．３８Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６９４】

実施例５８

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

【化３６６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中攪拌懸濁液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１．２８８ｍＬ、７．３８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８７０ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。２－アミノ－２－シクロプロピルエタノール（２９８ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール　Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。反応物を冷水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％メタノールを使用）によって精製して、所望の化合物８００ｍｇ（ＨＰＬＣ－９４％）を高粘性液体として得た。さらに、ジアステレオマー混合物を分取キラルＳＦＣ（Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００ＮＥＷ－２；Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＸ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、５ｕ；％ＣＯ２－５０．０％；％共溶媒－５０．０％（メタノール）；総流量－１００．０ｇ／分；背圧－１００．０ｂａｒ；ＵＶ－２６１ｎｍ；スタック時間－９．０分；充填／注入：４５．０ｍｇ；溶解度：メタノール）によって分離すると、２種の単一の未知のジアステレオマーが得られた。

ピーク－１：ＳＦＣからの回収画分を濃縮し、残渣をジエチルエーテルを用いて研和すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シクロプロピル－２－ヒドロキシエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１５ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ、収率１１．３９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．８３（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．８０（ｍ，３Ｈ），６．９６－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９２－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．１１，９．９５，６．０８，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．９５

－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．１２－１．３２（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．６５（ｍ，１Ｈ），０．３５－０．５４（ｍ，３Ｈ）．

【０６９５】

実施例５９

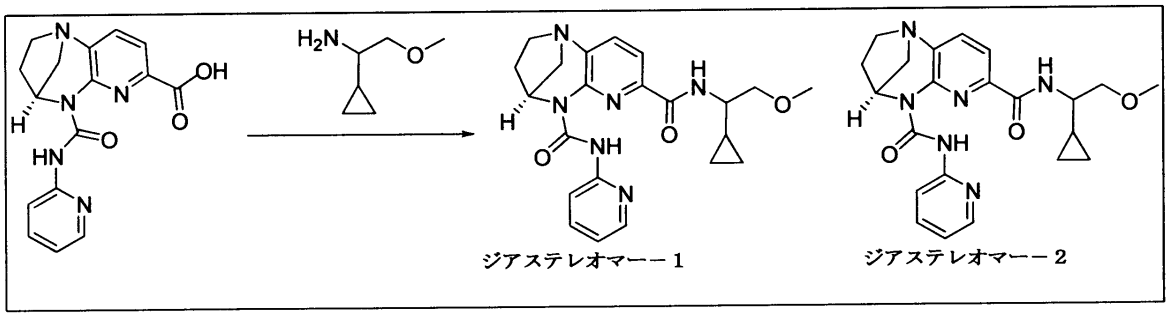
（ピーク１）

実施例６０

（ピーク２）

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

【化３６７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍｌ）中懸濁液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１．２８８ｍＬ、７．３８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８７０ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。１－シクロプロピル－２－メトキシエタンアミン（３４０ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応物を冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％メタノールを使用）によって精製して、所望の化合物７６０ｍｇ（ＨＰＬＣ－９６％）を粘性液体として得た。さらに、ジアステレオマー混合物を分取キラルＳＦＣ（Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００ＮＥＷ－２；　Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、５ｕ；％ＣＯ２－６０．０％；％共溶媒－４０．０％（メタノール）；総流量－６００．０ｇ／分；背圧－１００．０ｂａｒ；ＵＶ－２６１ｎｍ；スタック時間－．０分；充填／注入：１４．０ｍｇ；溶解度：メタノール）によって分離すると、２種の単一の未知のジアステレオマーが得られた。

ピーク－１：ＳＦＣからの回収画分を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シクロプロピル－２－メトキシエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０５ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ、収率１０．０５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ：４２３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．２３（ｍ，１Ｈ），５．４７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．０４－３．２３（ｍ，６Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８４，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．９２，７．０７Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．９６，

７．９９，７．９９，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），０．４５－０．６１（ｍ，１Ｈ），０．２１－０．４４（ｍ，３Ｈ）．

ピーク－２：ＳＦＣからの回収画分を濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シクロプロピル－２－メトキシエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３２ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ、収率１２．６３％）が灰白色固体として得られた。$C_{22}H_{26}N_6O_3$について計算したＬＣ－ＭＳ：（ｍ／ｚ）４２３．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９９分。

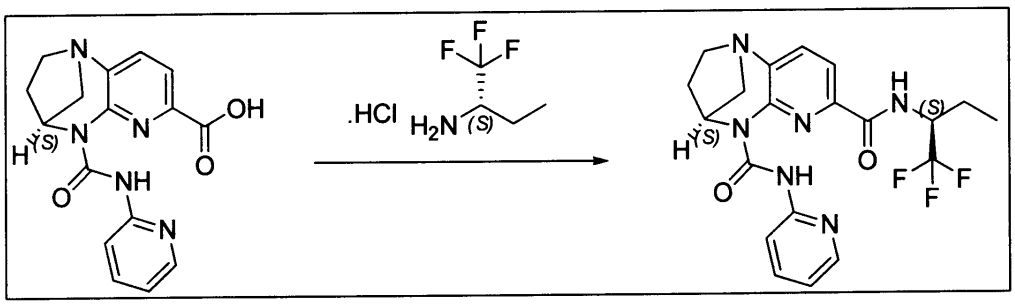
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄｔ，Ｊ＝４．９３，０．９３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．５５－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．０６－３．２８（ｍ，６Ｈ），２．９２－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，９．８７，６．０３，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．９５（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，７．０４Ｈｚ，１Ｈ），０．９８－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．４７－０．６０（ｍ，１Ｈ），０．２６－０．４４（ｍ，３Ｈ）．

【０６９６】

実施例６１

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

【化３６８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７ｇ、２１．５２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（６０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１６．３６ｇ、４３．０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１８．７９ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。次いで、（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－アミン塩酸塩（４．２２ｇ、２５．８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．６）。反応混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：酢酸エチル中２％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５ｇ、１１．４４ｍｍｏｌ、収率５３．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．３９分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２５（ｓ，１Ｈ），８

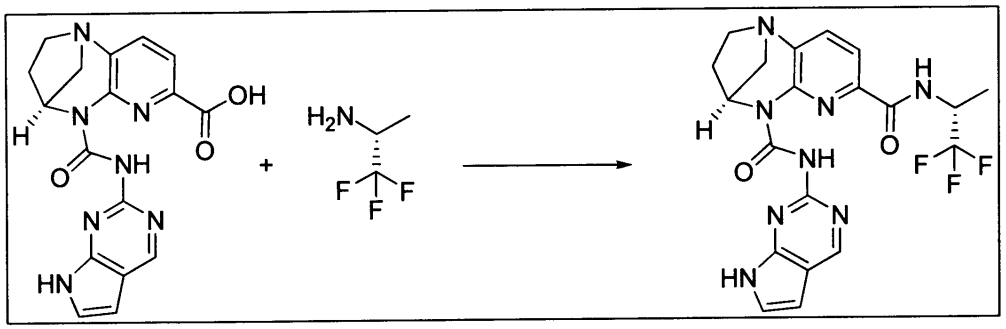
．２２（ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．７５（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６９７】

実施例６２

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

【化３６９】



（４Ｓ）－５－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ中攪拌溶液に、窒素下０℃で（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１８６ｍｇ、１．６４２ｍｍｏｌ）（２０ｍＬ）、ＤＩＰＥＡ（０．７６５ｍＬ、４．３８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６２４ｍｇ、１．６４２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ヘキサン中１００％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．３）。反応混合物を氷冷水（４０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に分配し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ溶離液）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４５ｍｇ、０．５２７ｍｍｏｌ、収率４８．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５９分。

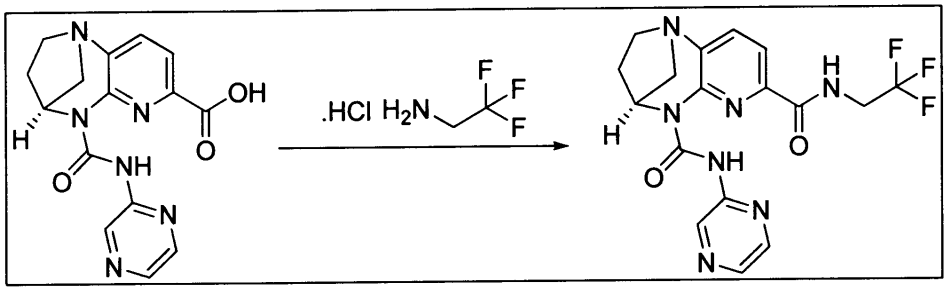
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．６２（ｓ，１Ｈ），１１．３２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝３．５１，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝３．７３，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．００－５．２３（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．４０（ｍ，３Ｈ），３．００－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．６５（ｍ，３Ｈ）．

【０６９８】

実施例６３

（４Ｓ）－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５

，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化３７０】



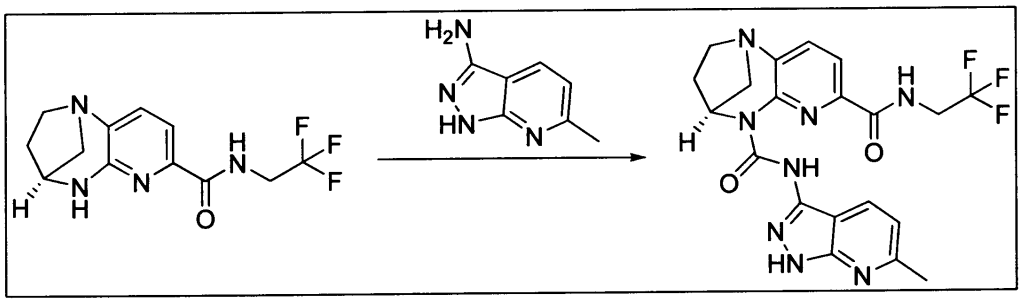
（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５ｇ、７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３００ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４３．７ｇ、１１５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２６．８ｍＬ、１５３ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１５．５７ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．３）。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：酢酸エチル中２％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ－５－（ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２ｇ、５３．９ｍｍｏｌ、収率７０．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８６分。

Ｐｄ捕捉剤処理：得られた生成物（２２．５ｇ）を、７０℃で４時間、エタノール（１．５Ｌ）中Ｐｄ捕捉剤（１３ｇ、シリコーン樹脂）で処理し、次いで、これを高温（約５０℃）条件で濾過し、溶媒を真空中で除去すると、必要な生成物が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．６３（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），８．２５－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．１４－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．３７－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９４（ｍ，１Ｈ）．

【０６９９】
実施例６４
（４Ｓ）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３７１】



（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（（テトラヒドロフラン（ＴＨＦ、２００ｍＬ）中２２ｇ、７７ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、トリホスゲン（１３．６８ｇ、４６．１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６７．１ｍＬ、３８４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で３０分間攪拌し、６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１７．０８ｇ、１１５ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４）。反応混合物を冷水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：石油エーテル中８０％ＥｔｏＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５ｇ、５４．２ｍｍｏｌ、収率７０．６％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、ＲＴ＝１．７５。

Ｐｄ捕捉剤処理：得られた生成物を、７０℃で４時間、エタノール（１．５Ｌ）中Ｐｄ捕捉剤（１３ｇ、シリコーン樹脂）で処理し、次いで、これを高温（約５０℃）条件で濾過し、溶媒を真空中で除去すると、必要な生成物が得られた。

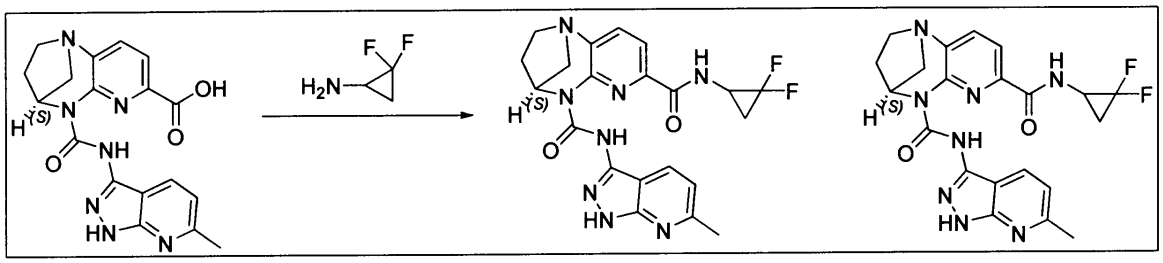
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２５（ｓ，１Ｈ），１０．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄｔ，Ｊ＝１４．２０，６．８２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７００】

実施例６５

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３７２】



（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．３１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（６０１ｍｇ、１．５８２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４６０ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（１８８ｍｇ、１．４５０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{f}$－０．４）。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物（Ｎ３６２３３－７２－Ａ１）を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、溶離液としてＤＣＭ中２％メタノールの勾配混合物を使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物が得られた。この混合物を再びＳＦＣ（条件：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、５μ、$％ＣＯ_{2}$：５０．０％、共溶媒：５０．０％（１００％メタノール）、総流量：９０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２１０ｎｍ、スタック時間：６．０分、充填／注入：１０．０ｍｇ、溶解度：メタノール＋ＡＣＮ、総注入回数：８０）によって精製し、ピークをピークＩ（最も速い溶出液）（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ、収率３３．２％）として淡褐色固体として分離した。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ：１．７分。

ピーク－Ｉ（最も速い溶出液）：

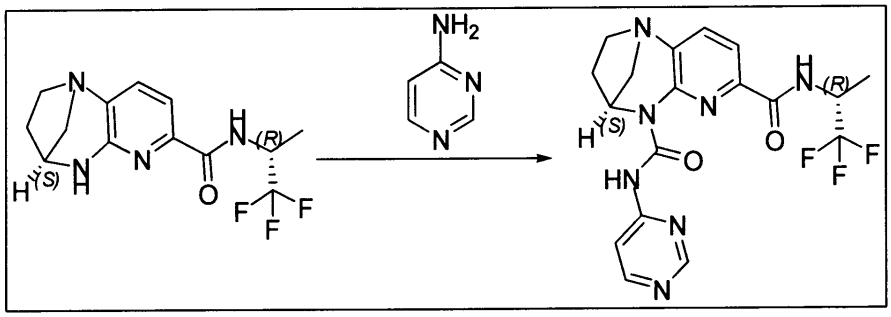
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１４（ｓ，１Ｈ），１０．２８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．０２，９．５０，９．５０，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．２０，８．７１，５．４３，５．４３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７０１】

実施例６６

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

【化３７３】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（７００ｍｇ、２．３３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温でトリホスゲン（６９２ｍｇ、２．３３１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．６２５ｍＬ、１１．６６ｍｍｏｌ）を添加し、４５分間攪拌した。次いでピリミジン－４－アミン（３３３ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を６５℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ヘキサン中８５％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、収率１６．２８％）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２２．０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８９分。

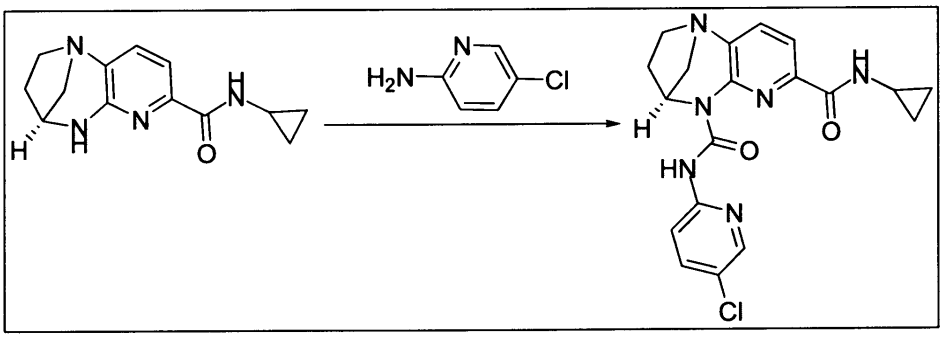
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．５０（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－５．１５（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．２８，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．８５－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．６３（ｍ，３Ｈ）

【０７０２】

実施例６７

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

【化３７４】



（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、２．４５６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でトリホスゲン（７２９ｍｇ、２．４５６ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．０２７ｍＬ、７．３７ｍｍｏｌ）を添加し、４５分間攪拌した。次いで、５－クロロピリジン－２－アミン（３７９ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加し、得られた反応混合物を６５℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２５ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液：ＤＣＭ中２．２％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－クロロピリジン－２－イル）－Ｎ７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３１０ｍｇ、０．７７７ｍｍｏｌ、収率３１．６％）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３９９．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２５分。

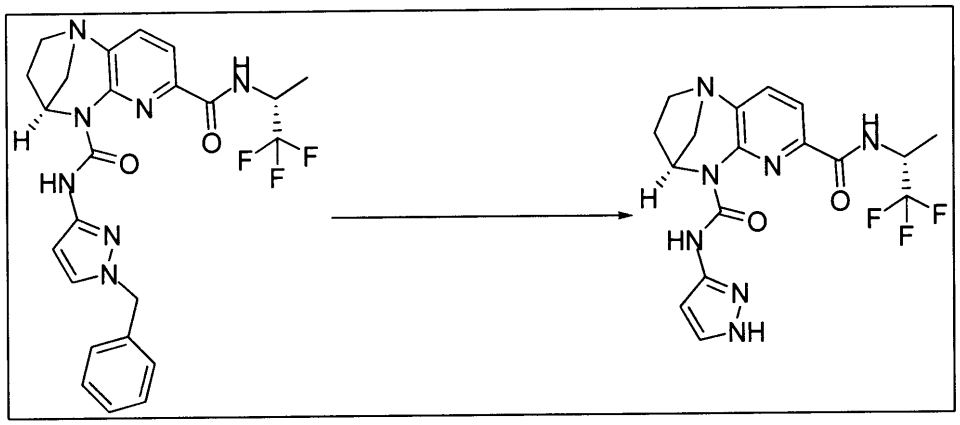
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２９－１３．５１（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．８３（ｍ，３Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．２９（ｍ，２Ｈ），２．９８－３．１３（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．１７（ｍ，１Ｈ），０．７２－１．０１（ｍ，４Ｈ）

【０７０３】

実施例６８

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

【化３７５】



（４Ｓ）－Ｎ５－（１－ベンジル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．５０１ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）中攪拌溶液に、２０％水酸化パラジウム／炭素（１７６ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）を添加し、水素雰囲気下、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{f}$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をｃｅｌｉｔｅ床で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８（２５０×４．６ｍｍ、５μ；移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム、Ｂ：ＭｅＯＨ：ＣＡＮ；勾配：時間／％Ｂ：０／１０、１／１０、１０／６０、１５／６０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０；温度：周囲；流量：１．０ｍｌ／分；希釈液：アセトニトリル）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ、収率１３．０７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１０．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．６７分。

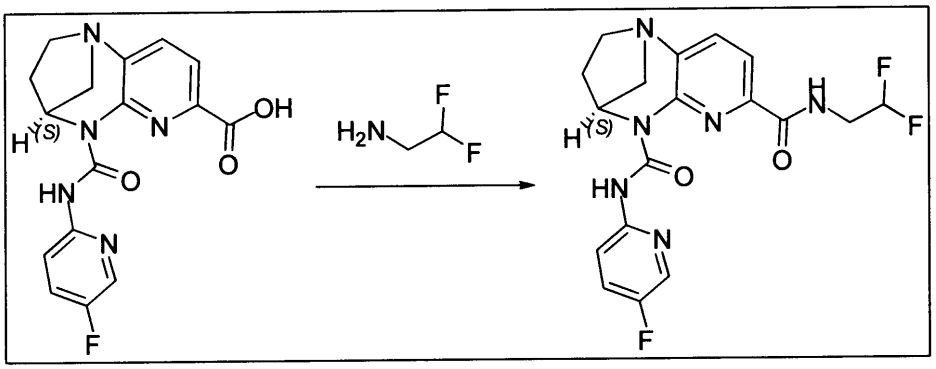
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １２．６２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．６０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．８８（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５３（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．５７－５．８３（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｄｑ，Ｊ＝１６．７４，７．２１Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．８２－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７０４】

実施例６９

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

【化３７６】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．４５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（１１０８ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．６０９ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、２，２－ジフルオロエタンアミン（１７７ｍｇ、２．１８５ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）を用いて研和すると、所望の（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ、収率４７．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４０７．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０６分。

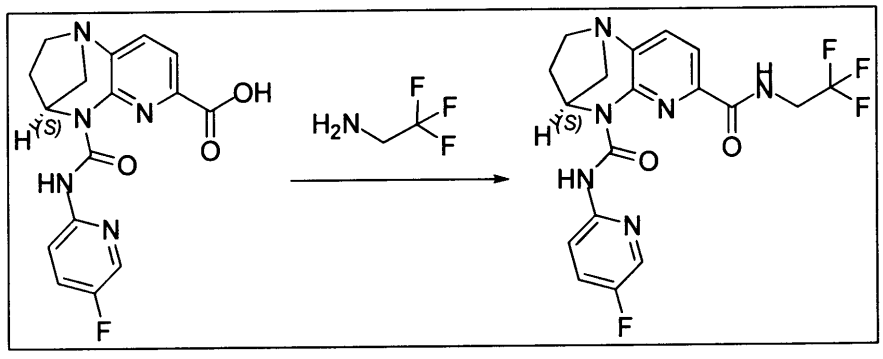
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．４８－１３．７２（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．４４（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５８（ｍ，１Ｈ），６．１４－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．１４（ｍ，１Ｈ）．

【０７０５】

実施例７０

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

【化３７７】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，

５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（８８６ｍｇ、２．３３０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．４８７ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（１１５ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）を用いて研和すると、所望の（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．４４８ｍｍｏｌ、収率３８．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２５．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２５分。

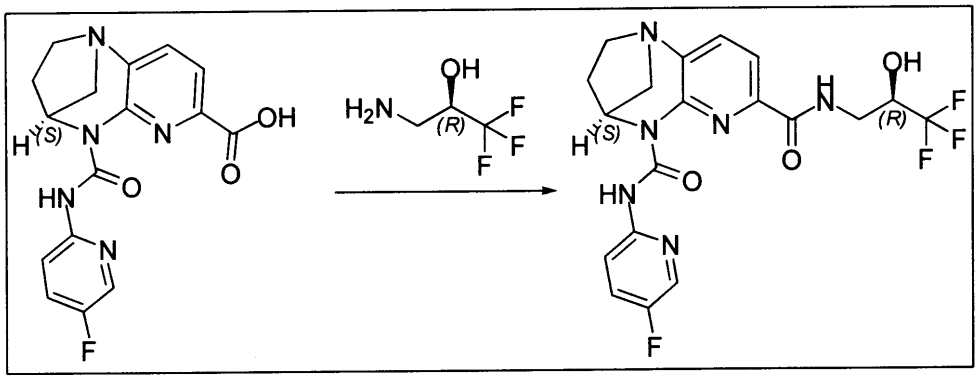
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．５７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１－８．１５（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５８（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．２９（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９７－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．４６（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１４（ｍ，１Ｈ）．

【０７０６】

実施例７１

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

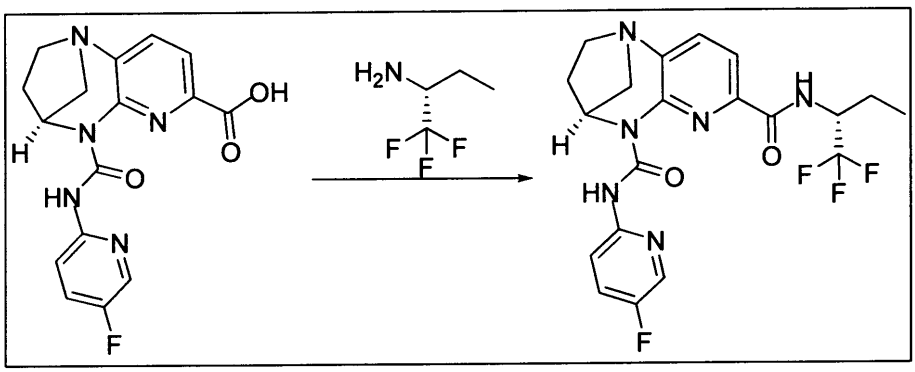
【化３７８】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（８８６ｍｇ、２．３３０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．４８７ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（１５０ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）を用いて研和すると、所望の（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５５ｍｇ、０．５５９ｍｍｏｌ、収率４８．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ

－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．０５分。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１０（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．２１，４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄｄ，Ｊ＝９．２１，７．４５，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．６９（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０９，６．９６，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），３．６４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９８，８．６０，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．２８Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．２８，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．２０（ｍ，１Ｈ）．

【０７０７】
実施例７２
（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化３７９】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（８８６ｍｇ、２．３３０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．４８７ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－アミン（１４８ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：Ｒ$_{f}$－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、ジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）を用いて研和すると、所望の（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ、収率４４．３％）が灰白色固体として得られたＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５３．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．５２分。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２５（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．１０，４．０６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．５３（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．９１（ｍ，１Ｈ），３．０９－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄｄｑ，Ｊ＝１４．１８，１０．９８，７．３３，７．３３，７．３３

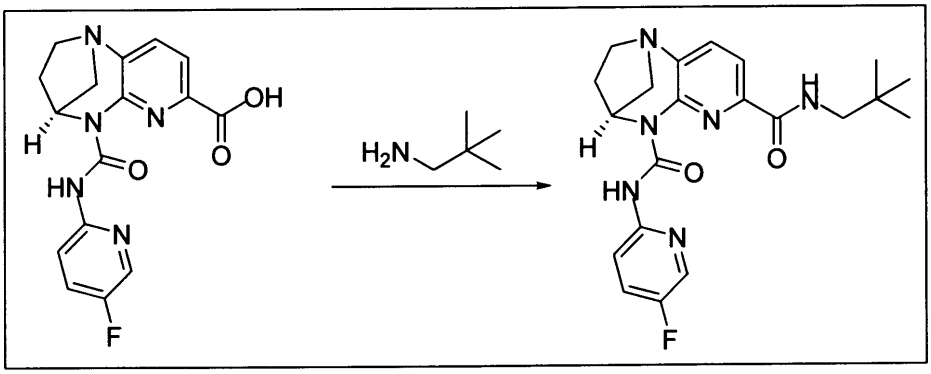
Ｈｚ，１Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７０８】

実施例７３

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

【化３８０】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（８８６ｍｇ、２．３３０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．６１０ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、２，２－ジメチルプロパン－１－アミン（１２２ｍｇ、１．３９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間維持撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて粗化合物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（２５０×４．６ｍｍ、５μ）移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム

Ｂ：ＡＣＮ　勾配：時間／％Ｂ：０／１０、１／１０、１０／６０、１５／６０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０；カラム温度：周囲、流量：１．０ｍｌ／分　希釈液：ＡＣＮ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－ネオペンチル－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ、収率２７．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１３．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．４９分。

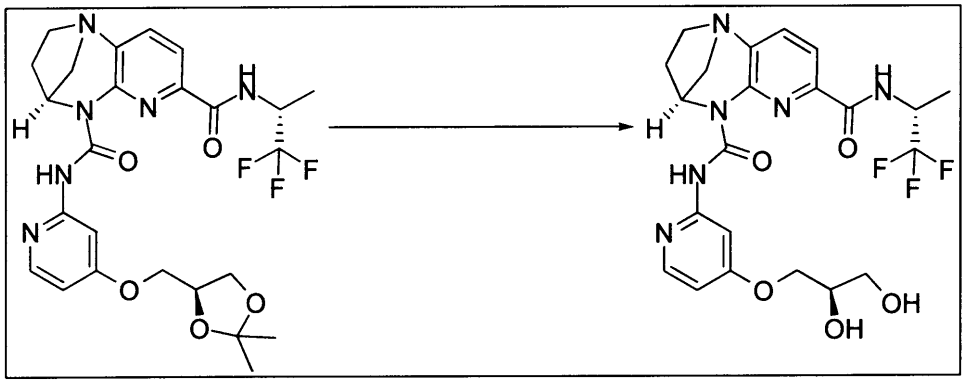
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３４（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．２１（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５７（ｍ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｑｄ，Ｊ＝１３．５２，６．８０Ｈｚ，２Ｈ），３．１１－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９６－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．１１，９．７８，５．８１，４．２８Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－２．１２（ｍ，１Ｈ），０．９１－１．０１（ｍ，９Ｈ）．

【０７０９】

実施例７４

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

【化３８１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－カルボキサミド（１０ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中攪拌溶液に、２Ｍ　ＨＣｌ（９．０８ｍＬ、１８．１６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で３時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ３（３０ｍＬ）を用いて塩基性化した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、石油エーテル（１００ｍＬ）を用いて研和すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９ｇ、１７．３９ｍｍｏｌ、収率９６％）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１０．０９［Ｍ］$^+$、Ｒｔ＝１．８３分。

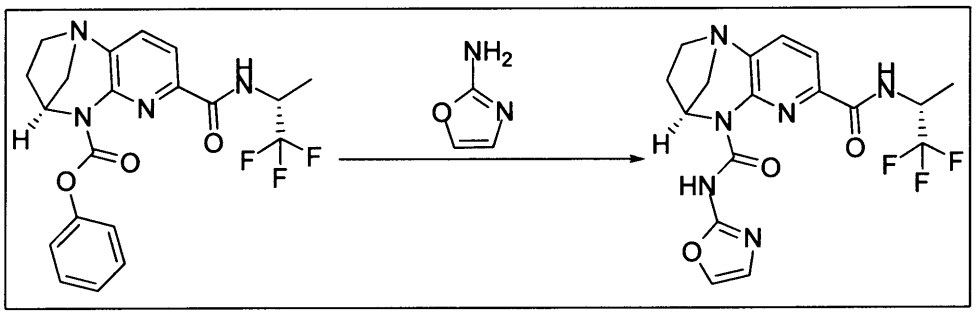
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０１－１３．１０（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－５．０９（ｍ，２Ｈ），４．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４０－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．８７，７．２１Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７１０】

実施例７５

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

【化３８２】



オキサゾール－２－アミン（１５０ｍｇ、１．７８４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、アルゴン下－７８℃で、ＬｉＨＭＤＳ（２．３７９ｍＬ、２．３７９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を滴下し、－７８℃で３０分間攪拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ５％ＭｅＯＨ；R_f－０．２；ＵＶ活性）。得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間攪拌した。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中２．８％ＭｅＯＨ）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌフェニル（１５０×２５）ｍｍ　１０ｕ；移動相Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル；方法（Ａ：Ｂ）６０：４０；流量：２０ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（オキサゾール－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ、収率３０．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６９分。

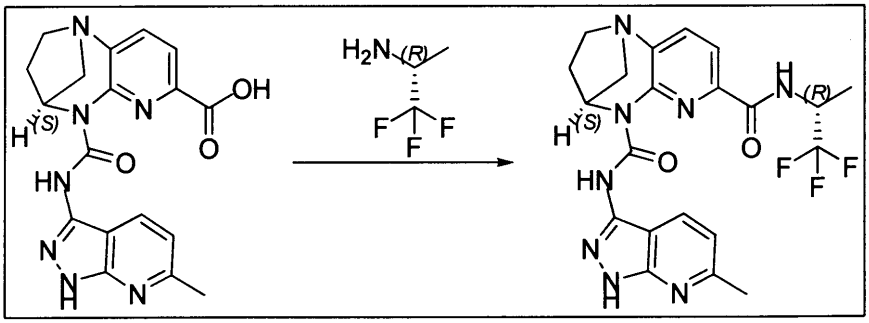
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４７（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．３１（ｍ，２Ｈ），２．９７－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４４，８．９６，５．５１，５．５１Ｈｚ，１Ｈ），１．９６－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．６２（ｍ，３Ｈ）．

【０７１１】

実施例７６

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

【化３８３】



（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７５０ｍｇ、１．９７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２２５５ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．０３６ｍＬ、５．９３ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（２２４ｍｇ、１．９７７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．３）。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中２．８％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８５ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ、収率９．０５％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８７分。

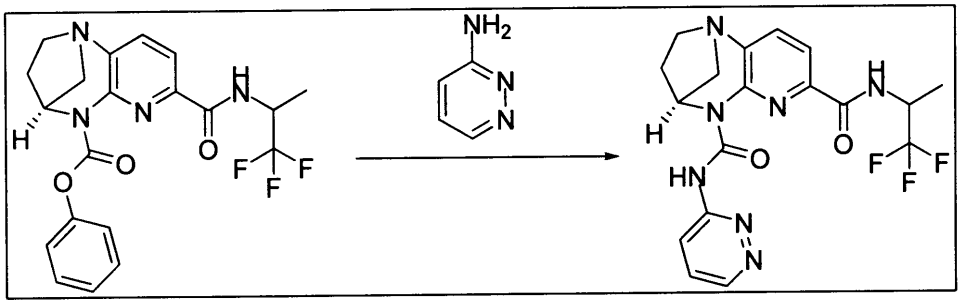
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．９７（ｓ，１Ｈ），１２．６６（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄｑ，Ｊ＝１５．３７，７．８１Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．２７（ｍ，３Ｈ），２．８３－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．４６（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．８１，６．９１Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７１２】

実施例７７

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

【化３８４】



ピリダジン－３－アミン（１．３５７ｇ、１４．２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、アルゴン下－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（２３．７９ｍＬ、２３．７９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を滴加し、３０分間攪拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（４ｇ、９．５２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、得られた反応混合物を－７８℃で１時間攪拌し、次いで、室温にゆっくり加温し、６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．３）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をエタノール（２×３０ｍＬ）中で研和し、濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０．６ｇ、２４．９９ｍｍｏｌ）化合物が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２２．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９１分。

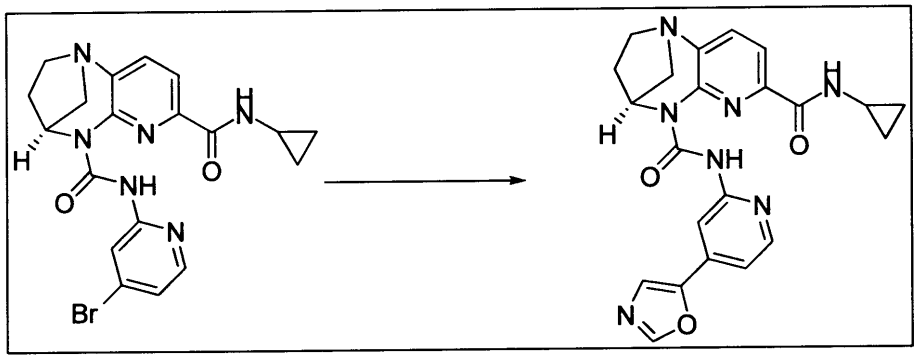
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．９９（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｄｄ，Ｊ＝４．８２，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，４．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．９２－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．２０，９．８１，５．８１，４．１７Ｈｚ，１Ｈ），２．００－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７１３】

実施例７８

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

【化３８５】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．１２８ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）オキサゾール（３３４ｍｇ、１．６９２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（２ｍＬ）中混合物に、酢酸カリウム（３３２ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１２４ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を２０分間脱気し、引き続いて１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中２．５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２１ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ、収率４３．９％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８４分。

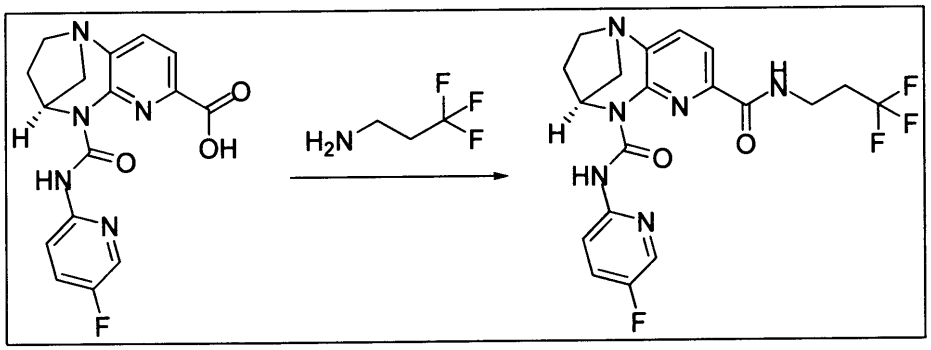
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．４９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝５．３５Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．００－３．１６（ｍ，３Ｈ），２．２５－２．４（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．１２（ｍ，１Ｈ），０．７９－１．０１（ｍ，４Ｈ）．

【０７１４】

実施例７９

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

【化３８６】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．１６５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＨＡＴＵ（８８６ｍｇ、２．３３０ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．６１０ｍＬ、３．５０ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間攪拌した。次いで、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－アミン（１９８ｍｇ、１．７４８ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．５）。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチして白色沈殿を得た。固体沈殿を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２６０ｍｇ、０．５９１ｍｍｏｌ、収率５０．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２５分。

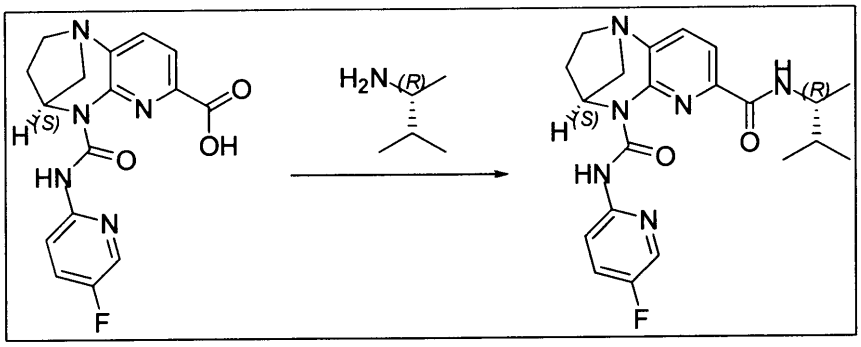
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．５３（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．１０，４．０６Ｈｚ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．５３（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝６．６５Ｈｚ，２Ｈ），３．１７－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１４（ｍ，１Ｈ）．

【０７１５】

実施例８０

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

【化３８７】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．４５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＨＡＴＵ（１１０８ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．７６３ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を１５分間攪拌した。次いで、（Ｒ）－３－メチルブタン－２－アミン（１９０ｍｇ、２．１８５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。$Ｒ_{f}$：０．４）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$中２％ＭｅＯＨで溶出）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＴＥＲＲＡ　ｒｐ１８（２５０×１９）ｍｍ１０μ；移動相Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム、移動相Ｂ：アセトニトリル；方法：Ｔ／％Ｂ：０／３５、１５／３５、１５．５／１００、２０／１００、２０．１／３５；流量：１６ｍｌ／分；溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋水）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－３－メチルブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０１ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、収率１６．８０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１３．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．４４分。

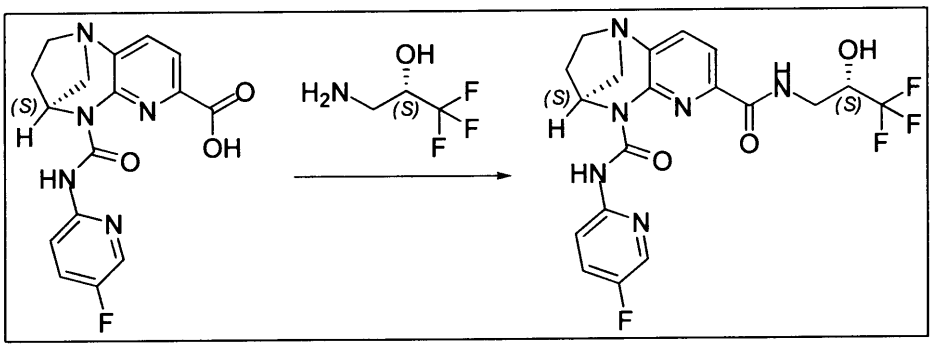
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２０（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．２１，４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．５７（ｍ，２Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．１４，６．９６Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｄｄ，Ｊ＝１４．９１，６．８０Ｈｚ，６Ｈ）．

【０７１６】

実施例８１

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

【化３８８】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．４５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＨＡＴＵ（１１０８ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．７６３ｍＬ、４．３７ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間攪拌した。次いで、（Ｓ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（２８２ｍｇ、２．１８５ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中２．５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７４ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ、収率４１．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０５分。

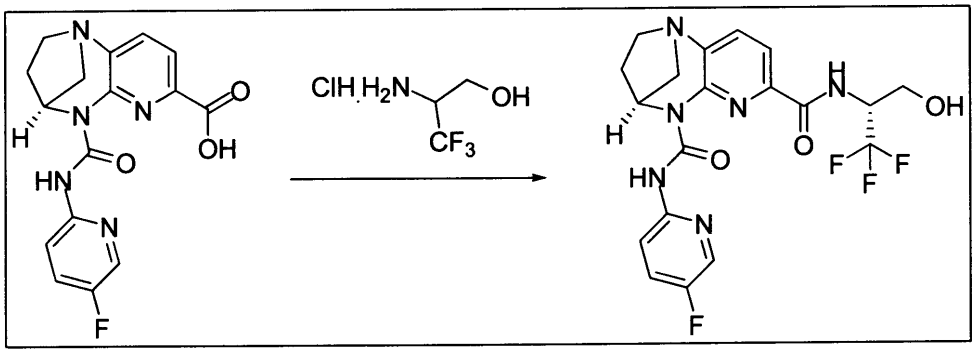
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．１６（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝９．２１，４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－８．１４（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄｄ，Ｊ＝９．２１，７．４５，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．００（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．０９，６．６３，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．１４，８．４４，５．４８Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．００－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１１（ｍ，１Ｈ）．

【０７１７】

実施例８２

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

【化３８９】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．７４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中撹拌懸濁液に、０℃でＨＡＴＵ（１３２９ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．９１６ｍＬ、５．２４ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間攪拌した。次いで、ラセミ２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（４３４ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．３）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製し、所望のＲ－ジアステレオマー（純粋な試料によって確認）を分離した。これを分取ＨＰＬＣ（カラム：クロモフェニルヘキシル（１５０×２５）ｍｍ×１０ｕ）；移動相－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法：０／４７、８／４７、８．１／１００、１２／１００、１２．１／４７、流量：２０ｍｌ／分；溶解度：ＴＨＦ＋ＭｅＯＨ＋ＣＡＮ）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドが白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０８分。

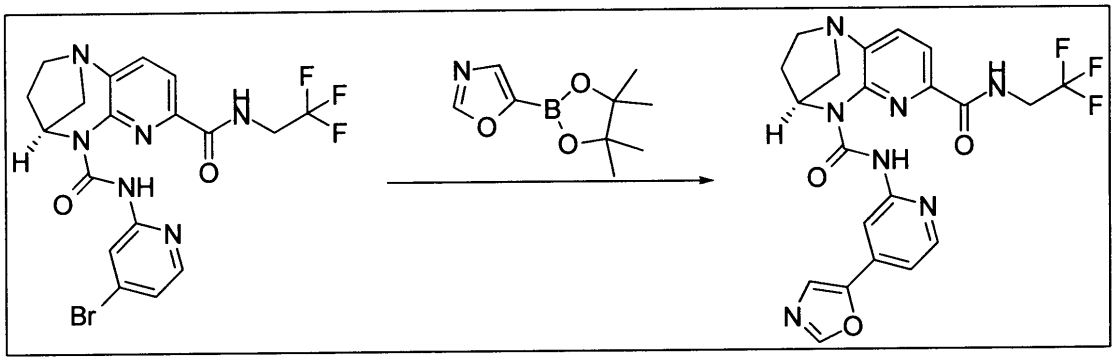
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．５６（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．２１，４．３８Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．８７Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．５５（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝６．２５，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．９０－５．０６（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．０１－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．３５（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝１４．６３，７．４８Ｈｚ，１Ｈ）

【０７１８】

実施例８３

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

【化３９０】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．０３０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（３０５ｍｇ、１．５４６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（２ｍＬ）中混合物に、酢酸カリウム（３０３ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（１１３ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を２０分間脱気し、次いで、１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒ$_f$：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中３％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５８ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ、収率５２．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７４．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０７分。

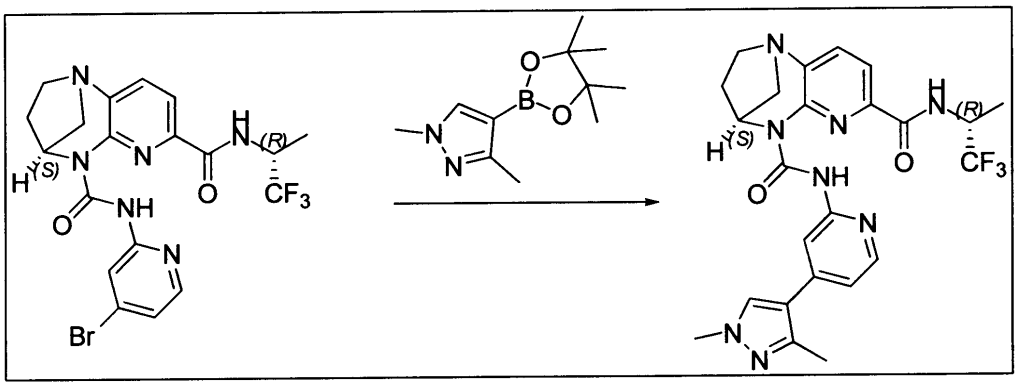
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．７５（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝０．６６Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．０１－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３３，８．９６，５．３４，５．３４Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－２．１５（ｍ，１Ｈ）．

【０７１９】

実施例８４

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

【化３９１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．２０２ｍｍｏｌ）、１，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（４００ｍｇ、１．８０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（２．５ｍＬ）中混合物に、リン酸三カリウム（６３８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をアルゴンで１５分間脱気した。次いで、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（５７．３ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、引き続いて$Pd_2(dba)_3$（１５０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中３％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４５ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ、収率３９．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１５．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０３分。

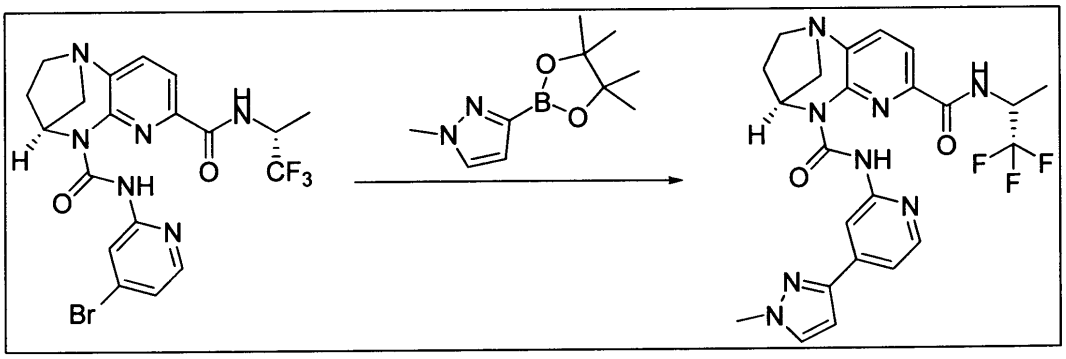
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．２９（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３４（ｑｄ，Ｊ＝９．８３，４．７１Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．１４，６．９６Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）

【０７２０】

実施例８５

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

【化３９２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．２０２ｍｍｏｌ）、１－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（３７５ｍｇ、１．８０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（２．５ｍＬ）中混合物に、リン酸三カリウム（６３８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をアルゴンで１５分間脱気した。次いで、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（５７．３ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を混合物に添加し、１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２６ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ、収率２０．９２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２１分。

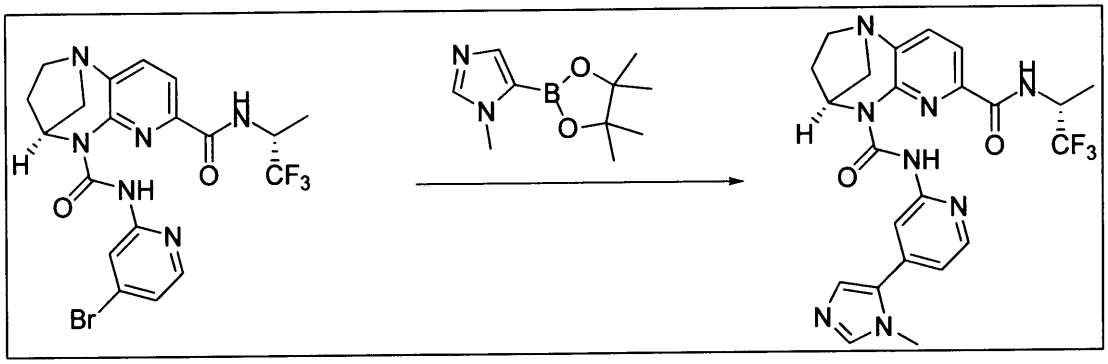
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４１（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．３７（ｍ，２Ｈ），７．９３－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｑ，Ｊ＝１６．８０，７．４１Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－４．１２（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．２０，７．０４Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）

【０７２１】

実施例８６

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

【化３９３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．２０２ｍｍｏｌ）、１－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール（３７５ｍｇ、１．８０３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（２ｍＬ）中混合物に、リン酸三カリウム（６３８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をアルゴンで１５分間脱気した。次いで、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（５７．３ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１５０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、CH_2Cl_2中２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７２ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ、収率２７．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．５７分。

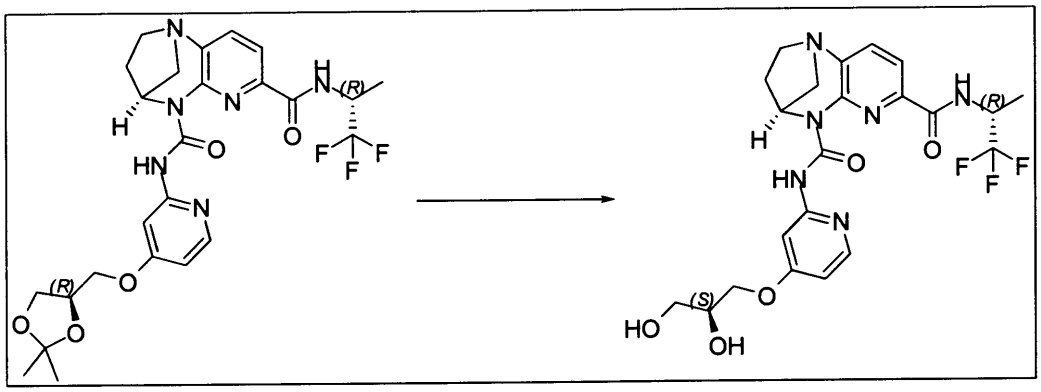
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．０９－１３．７５（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．３２（ｍ，２Ｈ），７．９４－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．００－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．１４，６．９６Ｈｚ，１Ｈ），１．５８－１．６６（ｍ，３Ｈ）．

【０７２２】

実施例８７

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

【化３９４】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３５０ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（３ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）を添加し、６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（３ｍＬ）に溶解し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルをCH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８８ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、収率２７．１％）が緑色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４９分。

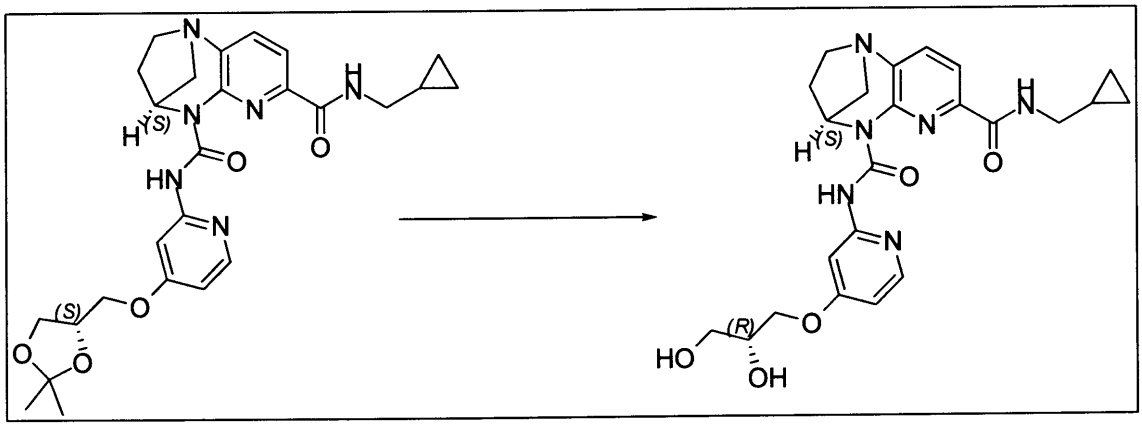
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，６．２５Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．５０Ｈｚ，３Ｈ），２．８８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２３】

実施例８７

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

【化３９５】



（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５２０ｍｇ、１．０２２ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（３ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）を添加し、５時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：移動相：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　R_f：０．２；ＵＶ活性）。反応塊を減圧下で濃縮し、残渣を水（１０ｍＬ）に溶解し、次いで、飽和重炭酸塩溶液で中和し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗固体をペンタン（５０ｍＬ）に懸濁し、３時間攪拌し、次いで、濾過し、真空下で乾燥させると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２９５ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ、収率６０．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６９．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．３４分。

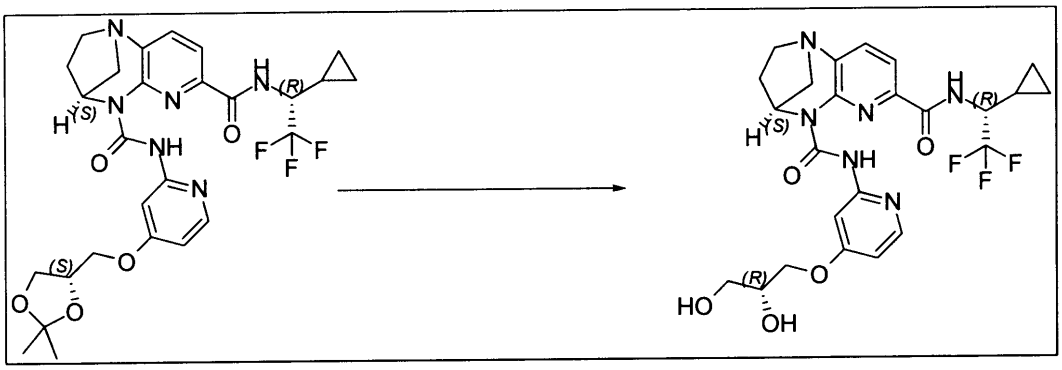
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．４１（ｓ，１Ｈ），８．２４－８．３１（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｓ，２Ｈ），３．０７－３．２２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．９４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｄｔ，Ｊ＝５．９２，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．０８－１．１９（ｍ，１Ｈ），０．４１－０．４７（ｍ，２Ｈ），０．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，２Ｈ）．

【０７２４】

実施例８８

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化３９６】



（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８６７ｍｍｏｌ）のメタノール（７ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で２Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、５時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：移動相：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　R_f：０．２；ＵＶ活性）。反応塊を半量の体積に濃縮し、０℃に冷却し、次いで、重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体を得た。化合物をアセトニトリル（５ｍＬ）およびジエチルエーテル（１０ｍＬ）に懸濁し、得られた白色懸濁液を２０分間撹拌した。次いで、濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３４１ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ、収率７１．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５３７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６２分。

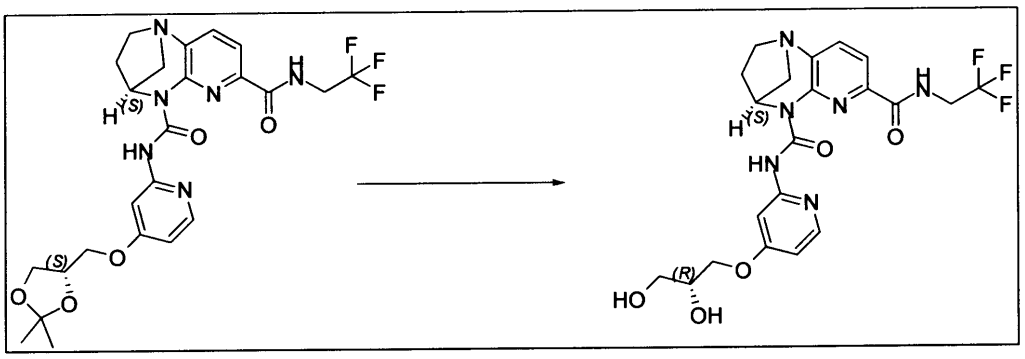
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１６（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，６．２５Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．９２－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．７５－０．８５（ｍ，１Ｈ），０．６９（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．３２，４．９３Ｈｚ，１Ｈ），０．５１－０．６１（ｍ，１Ｈ）０．３２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．５４，５．１５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７２５】

実施例８９

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

【化３９７】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４８０ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ）のメタノール（８ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で２Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、５時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：移動相：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　R_f：０．２；ＵＶ活性）。反応塊を半量の体積に濃縮し、０℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、中和し、水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、灰白色固体を得た。化合物をアセトニトリル（５ｍＬ）およびジエチルエーテル（１０ｍＬ）に懸濁し、得られた白色懸濁液を２０分間撹拌した。次いで、濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３４０ｍｇ、０．６８２ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４９７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６２分。

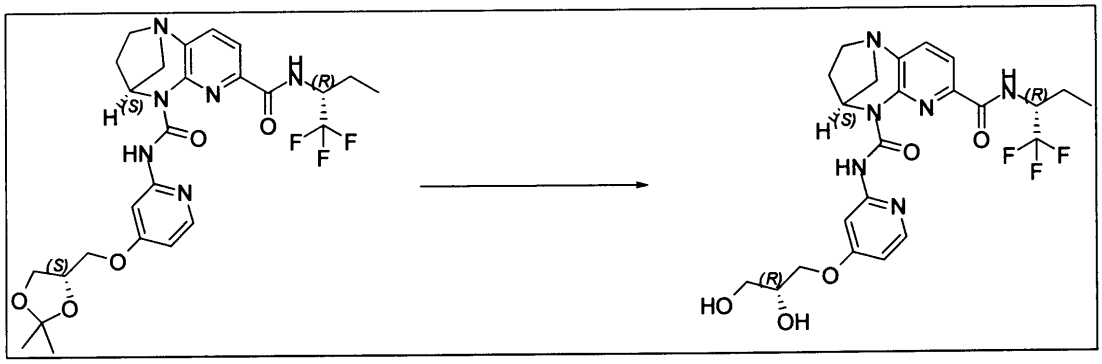
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．４６（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．４３，７．０２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｔｄ，Ｊ＝５．７０，２．１９Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．２４（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｔ，Ｊ＝６．０３，３．７８Ｈｚ，１Ｈ），１．９１－２．０１（ｍ，１Ｈ）．

【０７２６】

実施例９０

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

【化３９８】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．５６７ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で２Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、５時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：移動相：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　R_f：０．２；ＵＶ活性）。反応塊を減圧下で濃縮し、残渣を水（４ｍＬ）に懸濁し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、次いで、水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗褐色固体を（３８０ｍｇ）得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中１３％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２９８ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ、収率１００％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２５．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６２分。

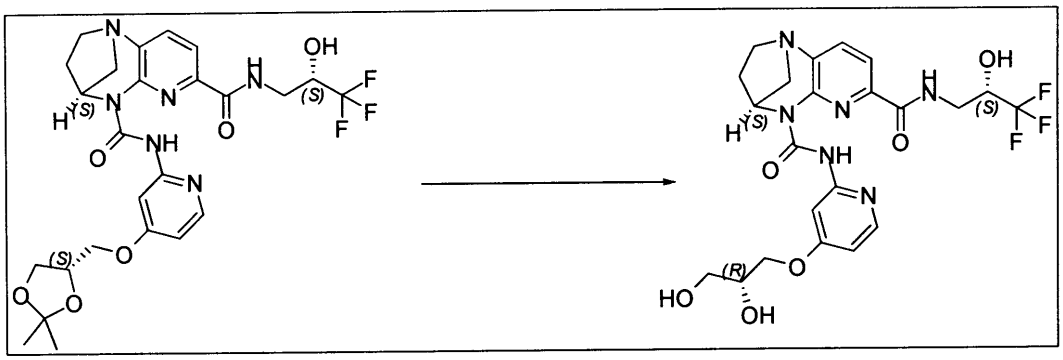
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．４７（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．８５－４．６５（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｔｄ，Ｊ＝５．７０，２．１９Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．００（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｄｔ，Ｊ＝５．９７，３．９２Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－２．０４（ｍ，３Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．３４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７２７】

実施例９１

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

【化３９９】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）のメタノール（６ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で２Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、５時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：移動相：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　R_f：０．２；ＵＶ活性）。反応塊を減圧下で濃縮し、残渣を水（４ｍＬ）に溶解し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗固体を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中１３％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１００ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、収率５７．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２７．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．３０分。

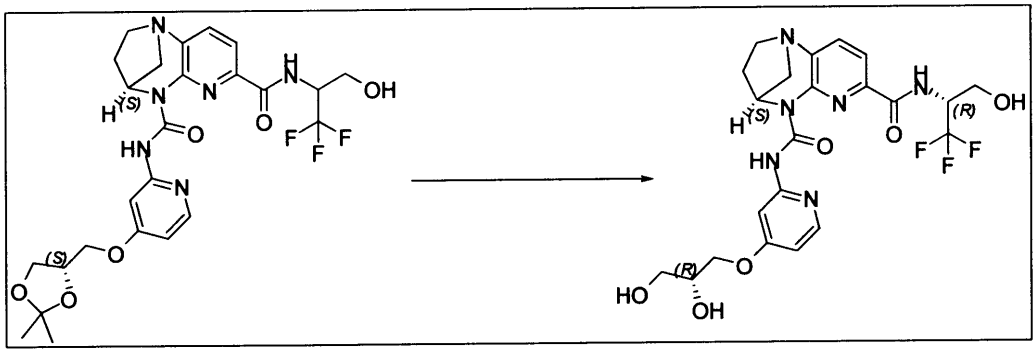
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．７６（ｍ，２Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．４６（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１４．０３，７．０２Ｈｚ，２Ｈ），３．４６（ｔｄ，Ｊ＝５．７０，２．１９Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．２９（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．６５，７．１０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７２８】

実施例９２

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

【化４００】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８８３ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃で２Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、５時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：移動相：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ　R_f：０．２；ＵＶ活性）。反応塊を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルＳＦＣ（カラム／寸法：Ｌｕｘｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２（２５０ｘ３０）ｍｍ、５μ；％ＣＯ２：５０．０％；％共溶媒：５０．０％（１００％メタノール））；総流量：９０．０ｇ／分：背圧：１００．０ｂａｒ；ＵＶ：２１３ｎｍ；スタック時間：７．８分；充填／注入：１０．０ｍｇ；溶解度：メタノール；総注入回数：２８；機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００（ＯＬＤ））によって分離すると、２種の単一ジアステレオマーが得られ、そのうちのピーク１の絶対立体化学を真正試料と比較して決定した。

ピーク１：（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９５ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ、収率２０．２５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２７．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．３１分。

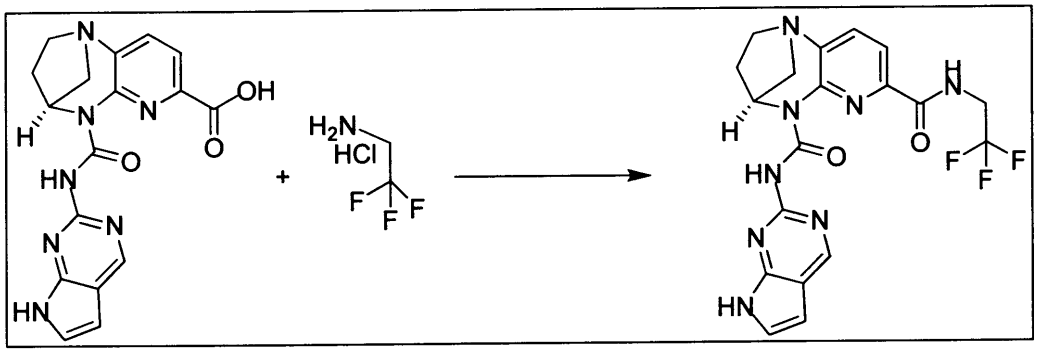
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０１（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｔ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝８．２２，５．１５Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．５９Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），３．８０－４．００（ｍ，４Ｈ），３．４１－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．７６，４．０６Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．８１，７．１３Ｈｚ，１Ｈ）

【０７２９】

実施例９３

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

【化４０１】



（４Ｓ）－５－（（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、窒素下で２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．６４２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．７６５ｍＬ、４．３８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（６２４ｍｇ、１．６４２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。水（３０ｍＬ）を反応物に添加し、１５分間攪拌して固体を得て、ブフナー漏斗を通して濾過して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７０ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ、収率５４．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４７．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５１分。

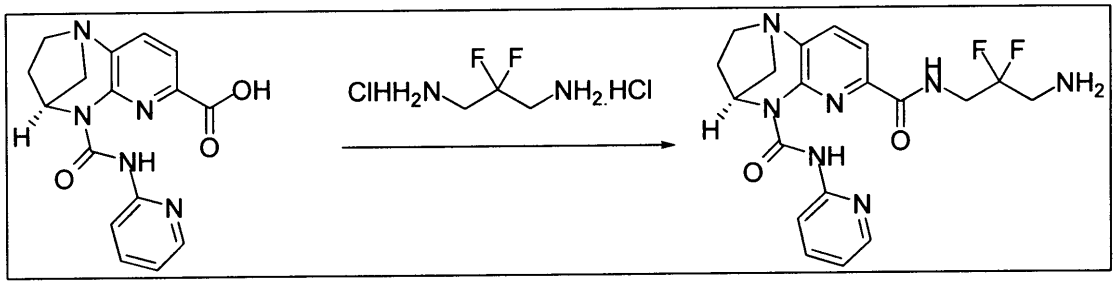
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１４．０２（ｓ，１Ｈ），１１．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝３．２９，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄｄ，Ｊ＝３．６２，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｑｄ，Ｊ＝９．７６，４．７１Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝１４．３１，６．９９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７３０】

実施例９４

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

【化４０２】



２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジアミン二塩酸塩（１０１３ｍｇ、５．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中攪拌懸濁液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１．６１１ｍ

Ｌ、９．２２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物が透明な溶液になるまで攪拌した。この混合物に、（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、４時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ値：０．３）。水（１００ｍＬ）を反応混合物に添加し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムを使用、ＤＣＭ中５％メタノールで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（３－アミノ－２，２－ジフルオロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ、収率３５．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１８．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８３分。

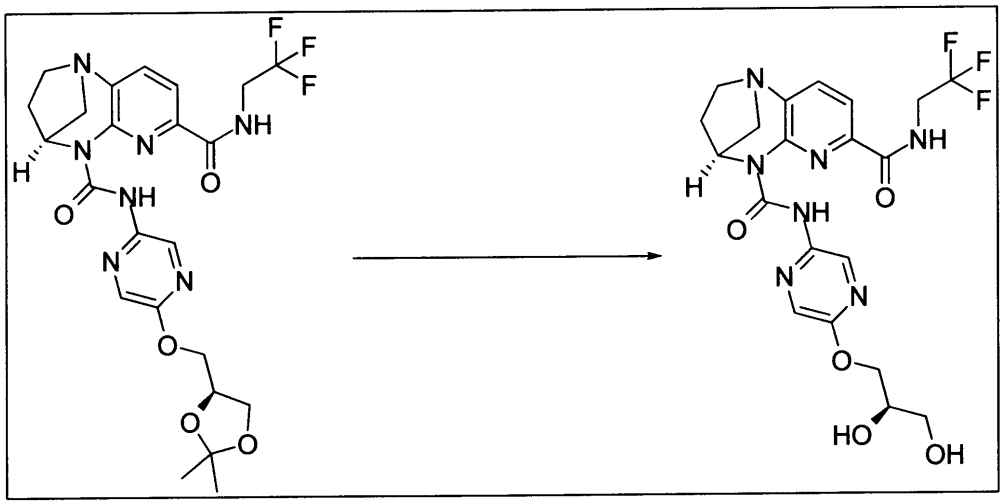
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３２－１３．４３（ｍ，１Ｈ），８．４９（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．２５－８．４５（ｍ，１Ｈ），７．９２－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｔｄ，Ｊ＝７．７８，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２７（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．６７，９．８４，５．９７，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．７７（ｍ，２Ｈ）．

【０７３１】

実施例９５

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

【化４０３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３７０ｍｇ、０．６８８ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中溶液に、室温でＨＣｌ水溶液（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ値：０．１）。反応混合物を濃縮して

メタノールを除去し、残渣を０℃に冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化し、水性混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を無水無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムを使用、ＤＣＭ中３％メタノールで溶出）によって精製すると、８０％ＨＰＬＣ純度の生成物が得られた。これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　Ｃ１８（１５０×１９）ｍｍ；移動相Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム、移動相Ｂ：アセトニトリル；％Ｂ／時間：０／１０、２／２５、１０／５５；溶解度：ＭｅＯＨ＋ＴＨＦ）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、収率２６．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９８．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６０分。

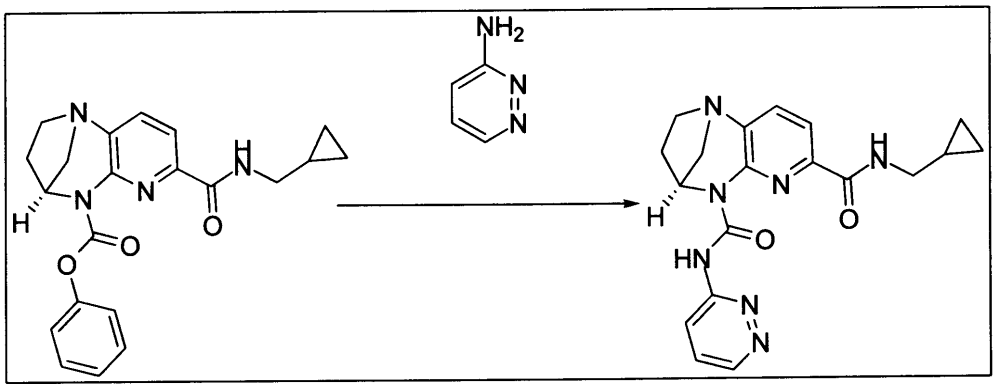
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．１６－１３．５９（ｍ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．２８（ｍ，３Ｈ），３．６５－３．８６（ｍ，２Ｈ），２．９９－３．３２（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．６９，７．３４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７３２】

実施例９６

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

【化４０４】



ピリダジン－３－アミン（１５１ｍｇ、１．５８６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１Ｍ　ＬＨＭＤＳ（２．６４ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３２１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間、次いで、室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ　ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：カラム：ＸＢＲＩＤＧＥ　１５０×１９ｍｍ、Ｃ１８　移動相：５ｍＭギ酸アンモニウム　Ｂ：ＡＣＮ　方法：０／１０～２／２５／１０／５５

溶解度：ＭｅＯＨ、ＴＨＦ、水、ＡＣＮ　遠心分離）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（ピリダジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７９ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ、収率３５．７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．７３分。

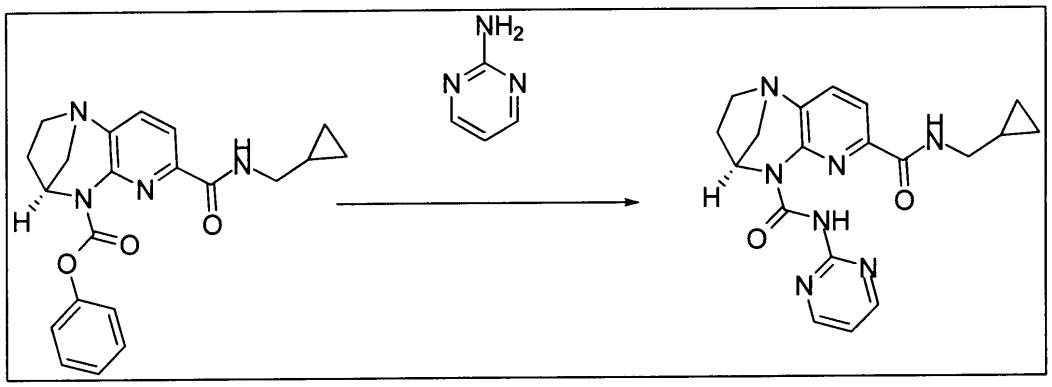
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．８８（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ），８．９７（ｄｄ，Ｊ＝４．７１，１．４３Ｈｚ，１Ｈ），８．４３－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．６８（ｍ，３Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．０７（ｍ，５Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１１．９５，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．３５－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，６．９３Ｈｚ，１Ｈ），１．３０－１．０６（ｍ，１Ｈ），０．４７－０．２５（ｍ，２Ｈ），０．０５－０．０２（ｍ，２Ｈ）．

【０７３３】

実施例９７

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

【化４０５】



ピリミジン－２－アミン（１５１ｍｇ、１．５８６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．６４ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３２１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液を窒素雰囲気下－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間、次いで、室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ　ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｘｔｅｒｒａ　Ｃ１８（２５０×１９ｍｍ）、１０Ｕ　方法：０／２５、１３／２５、１３．１０／１００、６．００／１００、１６．１０／２５、１９／２５　溶解度：ＡＣＮ＋ＭＥＯＨ＋ＴＨＦ　流量：１８ｍｌ／分）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７３ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ、収率３４．５％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．５８分。

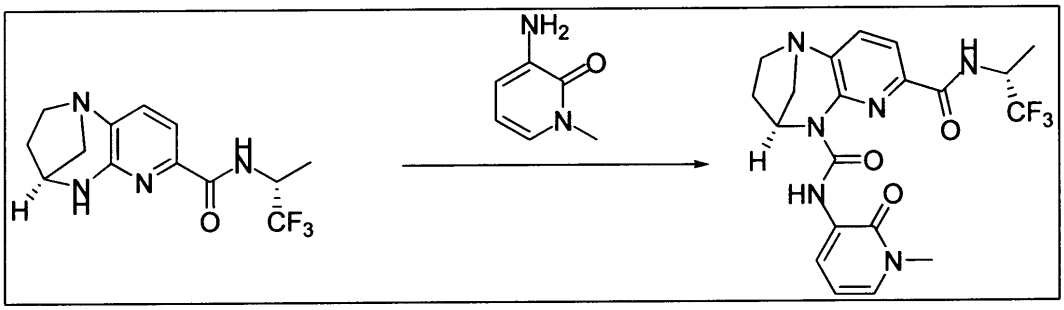
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１３．５０（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，２Ｈ），８．３３－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．０５（ｍ，５Ｈ），３．００－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．５４，９．７０，５．９２，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．０４（ｍ，１Ｈ），０．５３－０．３５（ｍ，２Ｈ），０．３３－０．１９（ｍ，２Ｈ）．

【０７３４】

実施例９８

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

【化４０６】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（８８９ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．７４５ｍＬ、９．９９ｍｍｏｌ）を２８℃で添加した。反応混合物を２８℃で４５分間攪拌した。これに、３－アミノ－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン（７４４ｍｇ、５．９９ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、７０℃で９時間攪拌した。（ＴＬＣ　１００％ＥｔＯＡｃ　Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（１５ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｘ－ｔｅｒｒａ（２５０×１９ｍｍ）１０μ　溶解度：ＴＨＦ＋ＭＥＯＨ　方法：時間／％Ｂ；０／２０、１／２０、１０／８５、１０．１０／１００、１３／１００、１３．１０／２０、１５／２０．流量：１７ｍｌ／分）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３５ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ、収率１５．００％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝２．１５分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１２．１９－１１．９４（ｍ，１Ｈ），９．７７（ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．５６，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｔ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．０２－３．２７（ｍ，３Ｈ），２．９４（ｄｄ，Ｊ＝１１．９５，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．２８－

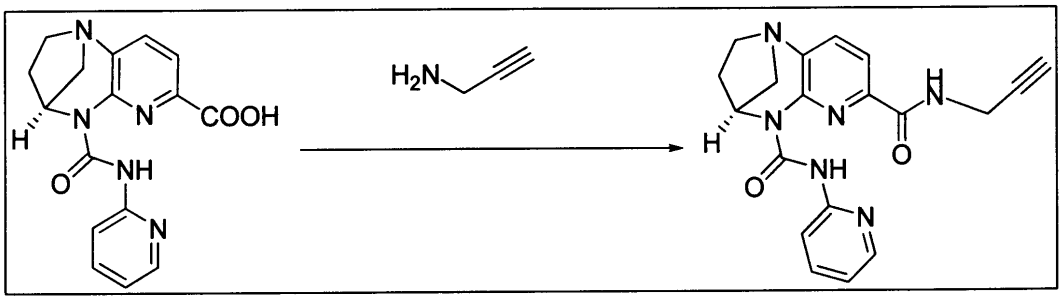
２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７３５】

実施例９９

（４Ｓ）－Ｎ７－（プロパ－２－イン－１－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化４０７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４５０ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．２０８ｍＬ、６．９２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中攪拌溶液に、プロパ－２－イン－１－アミン（７６ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中３％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（プロパ－２－イン－１－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０８ｍｇ、０．５６７ｍｍｏｌ、収率４１．０％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６３．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７分。

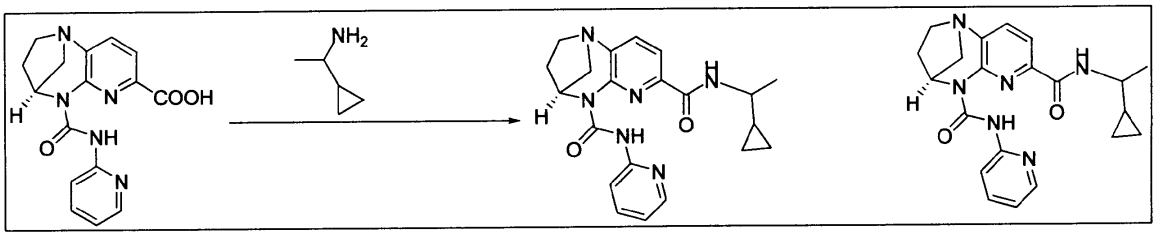
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．４７（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｔ，Ｊ＝５．５９Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，５．０４，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．９（ｓ，１Ｈ），２．３５－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８７（ｍ，１Ｈ）．

【０７３６】

実施例１００

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

【化４０８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．６８ｍＬ、１５．３７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中撹拌溶液に、１－シクロプロピルエタンアミン（０．２６２ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製すると、所望の化合物（８００ｍｇ、ＨＰＬＣ－９４％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、ＳＦＣ（条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×４．６）ｍｍ、５μ、％ＣＯ：７５．０％、％共溶媒：２５．０％（ＩＰＡ中０．５％イソプロピルアミン）総流量：３．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、温度：３０．０℃、ＵＶ：２５９ｎｍ、溶解度：メタノール＋ＤＣＭ（９：１）総注入回数：３６０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によってさらに分離すると２種のジアステレオマーが得られた。

ピーク－１：（最も速い溶出液）ＳＦＣからの回収画分を濃縮し、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）で洗浄すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シクロプロピルエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの（１５５ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ、収率１２．５８％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９３．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１８分。

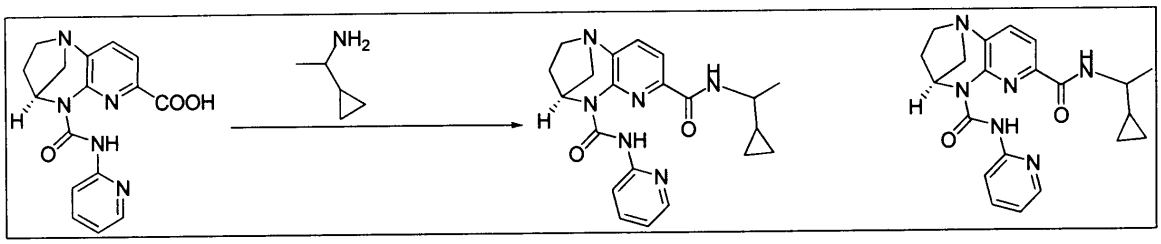
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３４（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝４．９３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄｔ，Ｊ＝８．３９，０．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，４．２８Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ），１．２０－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．５２（ｍ，１Ｈ），０．５０－０．３７（ｍ，１Ｈ），０．３１（ｄｔ，Ｊ＝９．６５，４．６０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７３７】

実施例１０１

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

【化４０９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．６８ｍＬ、１５．３７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中攪拌溶液に、１－シクロプロピルエタンアミン（０．２６２ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製すると、所望の化合物（８００ｍｇ、ＨＰＬＣ－９４％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、ＳＦＣ（条件：カラム／寸法：　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×４．６）ｍｍ、５μ、％ＣＯ：７５．０％、％共溶媒：２５．０％（ＩＰＡ中０．５％イソプロピルアミン）総流量：３．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、温度：３０．０℃、ＵＶ：２５９ｎｍ、溶解度：メタノール＋ＤＣＭ（９：１）総注入回数：３６０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によってさらに分離すると２種のジアステレオマーが得られた。

ピーク－２：（最も遅い溶出液）ＳＦＣからの回収分画を濃縮し、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シクロプロピルエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２１６ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ、収率１７．８０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９３．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１７分。

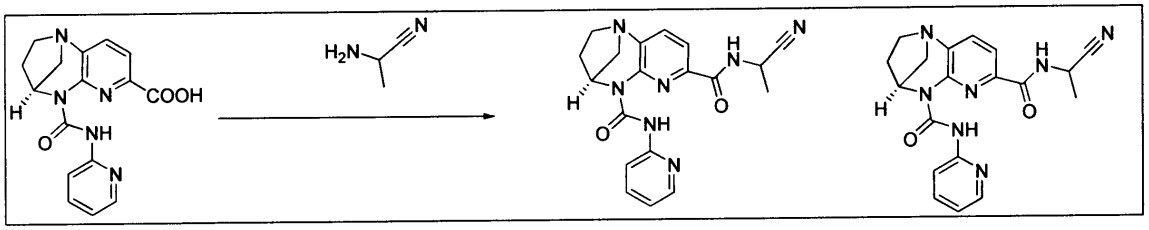
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１８（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｄｔ，Ｊ＝８．３９，０．９６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７８，９．８９，５．８１，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ），１．２０－０．９９（ｍ，１Ｈ），０．５２（ｔｄｄ，Ｊ＝８．５５，８．５５，５．１５，３．６２Ｈｚ，１Ｈ），０．４３－０．２１（ｍ，３Ｈ）．

【０７３８】

実施例１０２

（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シアノエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化４１０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．２ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．２２ｍＬ、１８．４４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍＬ）中撹拌溶液に、２－アミノプロパンニトリル（０．２５９ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中３％メタノール）によって精製すると、所望の化合物（７００ｍｇ、ＨＰＬＣ－９４％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、ＳＦＣ（条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０×４．６）ｍｍ、５μ％、ＣＯ２：６０．０％、共溶媒：４０．０％（０．５％ＤＥＡ　ＭｅＯＨ）、総流量：４．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、温度：３０．０℃、ＵＶ：２６１ｎｍ、溶解度：メタノール、総注入回数：２５、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－（ＯＬＤ））によってさらに分離すると、２種のジアステレオマーが得られた。

【０７３９】

ピーク－１：（最も速い溶出液）ＳＦＣからの回収分画を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄すると、ピーク－Ｉ（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シアノエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、収率１０．０５％）（Ｎ３６５０２－５２－Ａ２）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７８．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７７分。

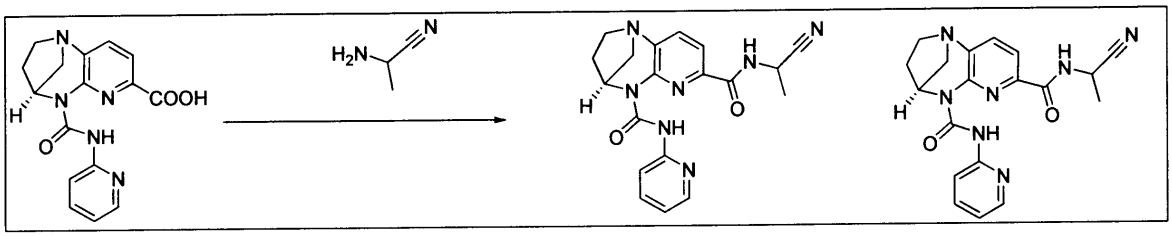
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝６．５８，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－３．２２（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７４０】

実施例１０３

（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シアノエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

【化４１１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．２ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．２２ｍＬ、１８．４４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２ｍＬ）中撹拌溶液に、２－アミノプロパンニトリル（０．２５９ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中３％メタノール）によって精製すると、所望の化合物（７００ｍｇ、ＨＰＬＣ－９４％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、ＳＦＣ（条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０×４．６）ｍｍ、５μ％、ＣＯ２：６０．０％、共溶媒：４０．０％（０．５％ＤＥＡ　ＭｅＯＨ）、総流量：４．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、温度：３０．０℃、ＵＶ：２６１ｎｍ、溶解度：メタノール、総注入回数：２５、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－（ＯＬＤ））によってさらに分離すると、２種のジアステレオマーが得られた。

ピーク－２：（最も遅い溶出液）ＳＦＣからの回収分画を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄すると、ピーク－ＩＩ（４Ｓ）－Ｎ７－（１－シアノエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８７ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ、収率１３．３８％）（Ｎ３６５０２－５２－Ｂ２）が灰白色固体として得られた（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７８．１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７６分。

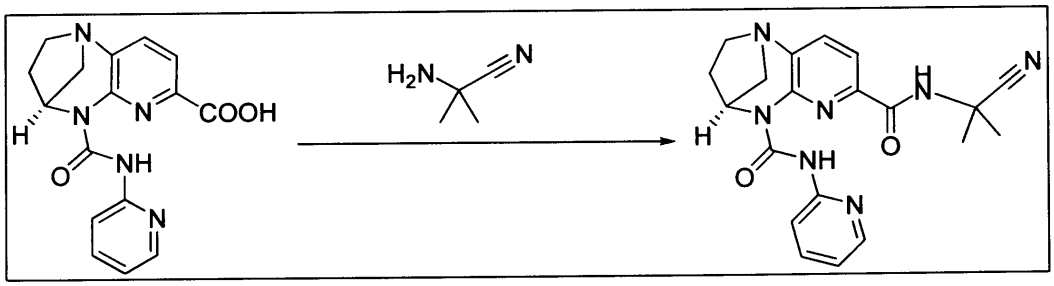
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０４（ｓ，１Ｈ），８．８３－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．４７－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．００－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７４１】

実施例１０４

合成（４Ｓ）－Ｎ７－（２－シアノプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド：

【化４１２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中撹拌溶液に、２－アミノ－２－メチルプロパンニトリル（１２９ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（１５０×１９ｍｍ）５μ　方法：（Ｔ／％Ｂ）０／３３、１０／３３　流量：１７ｍｌ／分　溶解度：ＴＨＦ＋ＡＣＮ＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（２－シアノプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０２ｍｇ、０．５１３ｍｍｏｌ、収率３３．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．８８分。

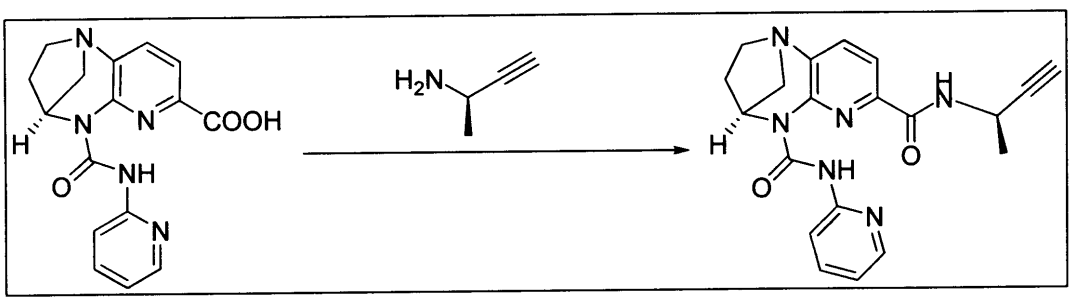
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．７７（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），８．３８－８．２０（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｔｄ，Ｊ＝７．８９，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６３（ｓ，６Ｈ）．

【０７４２】

実施例１０５

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－ブタ－３－イン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４１３】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ

－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中撹拌溶液に、（Ｒ）－ブタ－３－イン－２－アミン（１０６ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質を分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ８（１５０×３０）ｍｍ、５μｍ．方法：６０：４０　流量：３０ｍｌ／分　溶解度：ＴＨＦ＋ＡＣＮ＋ＭＥＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－ブタ－３－イン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３３ｍｇ、０．６０３ｍｍｏｌ、収率３９．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７７．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９３分。

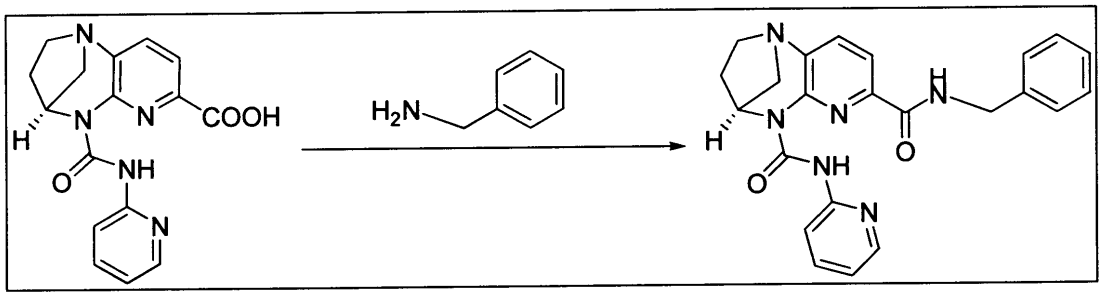
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．２４（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔｄ，Ｊ＝７．７８，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９３（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．８７，７．２１Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７４３】

実施例１０６

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

【化４１４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中撹拌溶液に、フェニルメタンアミン（１６５ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：０．１％ギ酸（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍａｓｉフェニル（２５×１５０ｍｍ）１０μ　方法：Ｔ／％Ｂ＝０

／１０、１／１０、１０／５０、１５／５５、１５．５／１００、１８／１００、１８．１／１０、２３／１０　流量：２０ｍｌ／分　溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋水）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－ベンジル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５５ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ、収率３９．９％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．１６分。

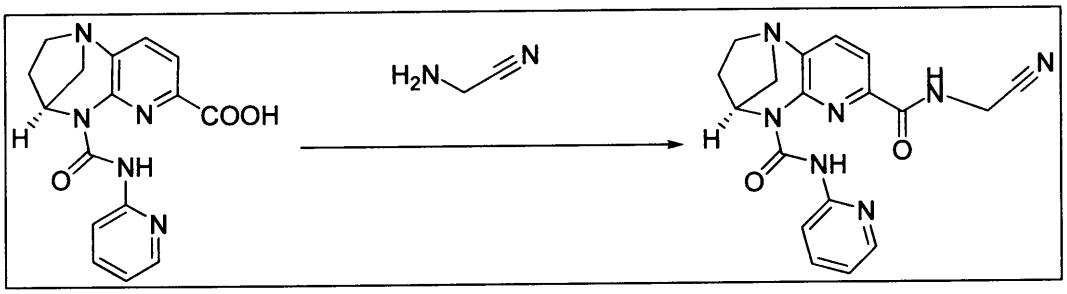
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．４６（ｓ，１Ｈ），８．８９－８．６５（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．３６－７．２０（ｍ，５Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７３，９．８９，５．９７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．８７，７．２１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４４】

実施例１０７

（４Ｓ）－Ｎ７－（シアノメチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４１５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中攪拌溶液に、２－アミノアセトニトリル（８６ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍｍ重炭酸アンモニウム　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ　Ｐｈｅｎｙｌ　Ｐａｃｋｅｄ（１５０×２５ｍｍ、１０μ）方法：イソクラティックＡ：Ｂ　５５：４５　流量：２０ｍｌ／分）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シアノメチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８８ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ、収率３２．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６４．０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．５５分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．２９（ｓ，１Ｈ），８．８３（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１５－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．８５（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７

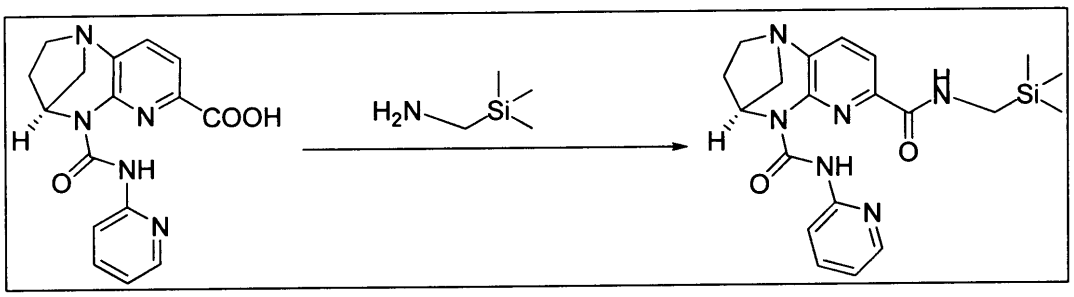
．７９－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．８８，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７６，９．８７，５．９７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７４５】

実施例１０８

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

【化４１６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中撹拌溶液に、（トリメチルシリル）メタンアミン（１５９ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中２％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（トリメチルシリル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３１６ｍｇ、０．７６５ｍｍｏｌ、収率４９．８％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．３４分。

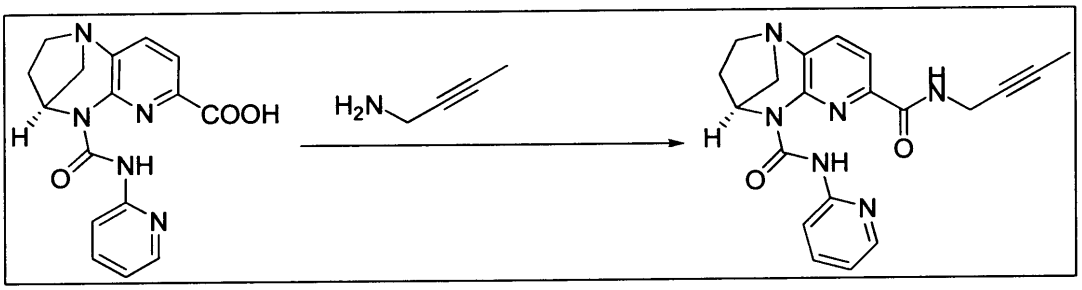
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．４９（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．１８－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｔｄ，Ｊ＝７．８９，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．２１－２．９４（ｍ，５Ｈ），２．２９－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，６．８２Ｈｚ，１Ｈ），０．１（ｓ，９Ｈ）．

【０７４６】

実施例１０９

（４Ｓ）－Ｎ７－（ブタ－２－イン－１－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４１７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ブター２－イン－１－アミン（１０６ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で一度に添加した。反応混合物を室温で８時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（ブター２－イン－１－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３１５ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ、収率５４．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７７．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．８分。

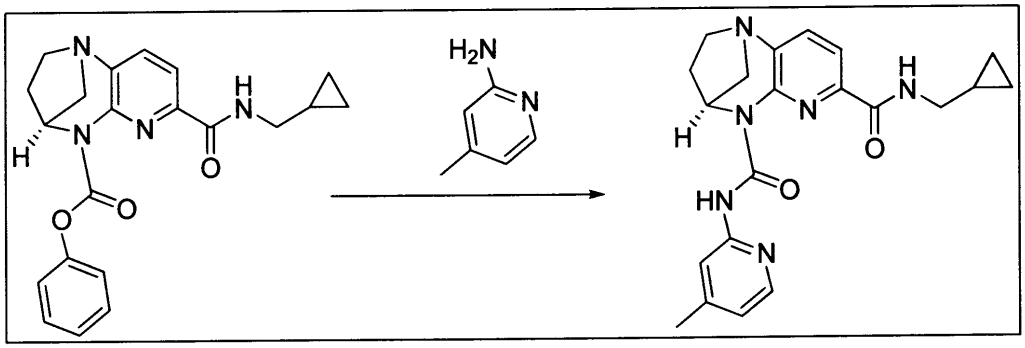
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．７２（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｑ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４（ｄｄ，Ｊ＝５．８６，３．０２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．６３Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－３．４０（ｍ，４Ｈ），１．６６－２．５４（ｍ，５Ｈ）．

【０７４７】

実施例１１０

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

【化４１８】



４－メチルピリジン－２－アミン（１８９ｍｇ、１．７４４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．９１ｍＬ、２．９１

ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５５０ｍｇ、１．４５３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間、次いで、室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中３％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（４－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２６ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ、収率３８．０％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９３．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．９２分。

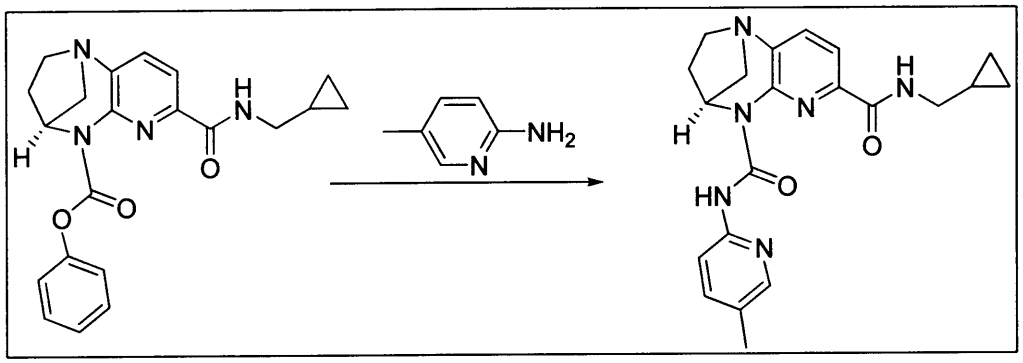
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．３５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．８２－７．６０（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．１５，０．７７Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０４（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．０６（ｍ，１Ｈ），０．５１－０．３５（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．１５（ｍ，２Ｈ）．

【０７４８】

実施例１１１

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

【化４１９】



５－メチルピリジン－２－アミン（１７１ｍｇ、１．５８６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．６４ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３２１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間、次いで、室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水

溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：ｘ－ｂｒｉｄ　ｇｅｌ（１５０×１９）ｍｍ、１０μ　方法－Ｔ／％Ｂ－０．０１／１０、１／１０、１０／５５　流量：１９ｍｌ／分　溶解度：ＴＨＦ＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（５－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８９ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、収率１７．０７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９３．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．０５分。

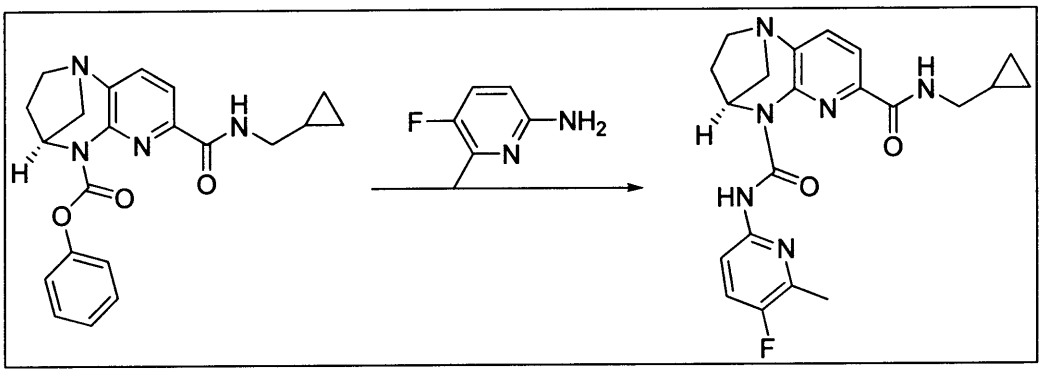
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．２８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６２（ｍ，３Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，４Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．７０，６．７４Ｈｚ，１Ｈ），１．２１－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．５０－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．３５－０．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０７４９】

実施例１１２

（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４２０】



５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－アミン（１８０ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＨＦ中１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．３７８ｍＬ、２．３７８ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間攪拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．１８９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間、次いで、室温で６時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュ（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ、収率１８．０９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３４分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１２．８９（ｓ，１Ｈ）

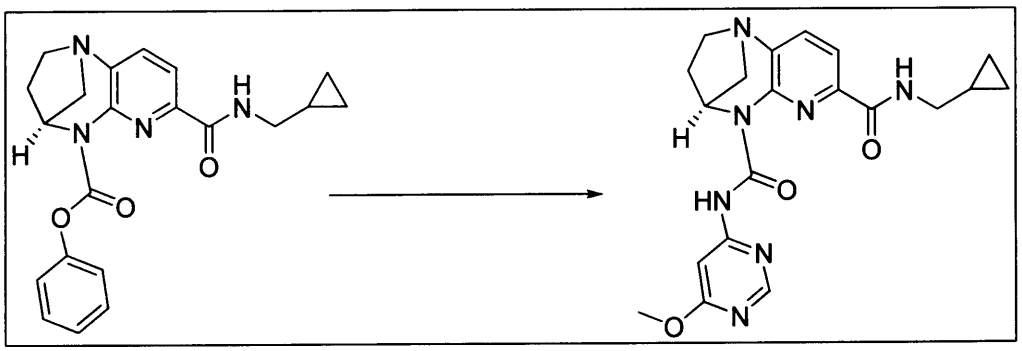
，７．８５－８．１０（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．８２（ｍ，３Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．８２－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，３Ｈ），２．０８－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１４．０９，７．３２Ｈｚ，１Ｈ），１．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），０．１９－０．４６（ｍ，２Ｈ），０．２（ｍ，２Ｈ）．

【０７５０】

実施例１１３

（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

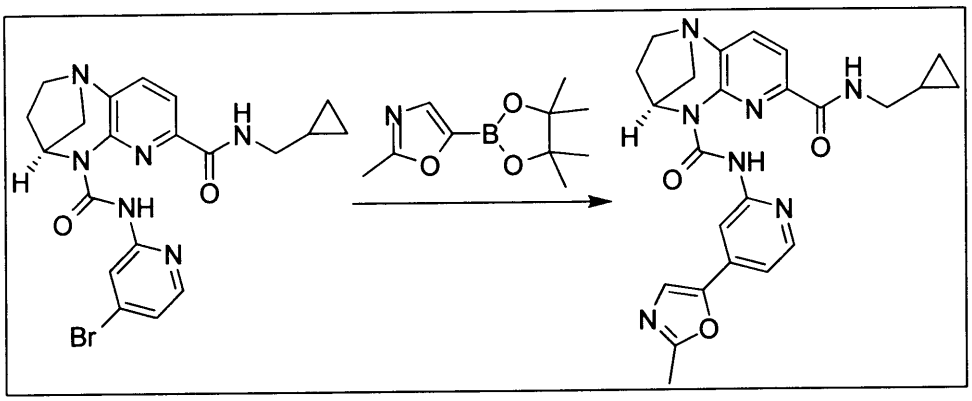
【化４２１】



６－メトキシピリミジン－４－アミン（１９８ｍｇ、１．５８６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＨＦ中１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．６４ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間攪拌した後、（４Ｓ）－フェニル７－（（シクロプロピルメチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３２１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５．００ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間、次いで、室温で６時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチした。水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１５０×１９ｍｍ）、５μ　方法：０／２５、１／２５．１０／５５、１０．５／１００、１３．５／１００、１４／２５、１６．５／２５　溶解度：ＡＣＮ＋ＭＥＯＨ＋ＴＨＦ　流量：１７ｍｌ／分）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１２ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、収率２０．７０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１０．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１１分。

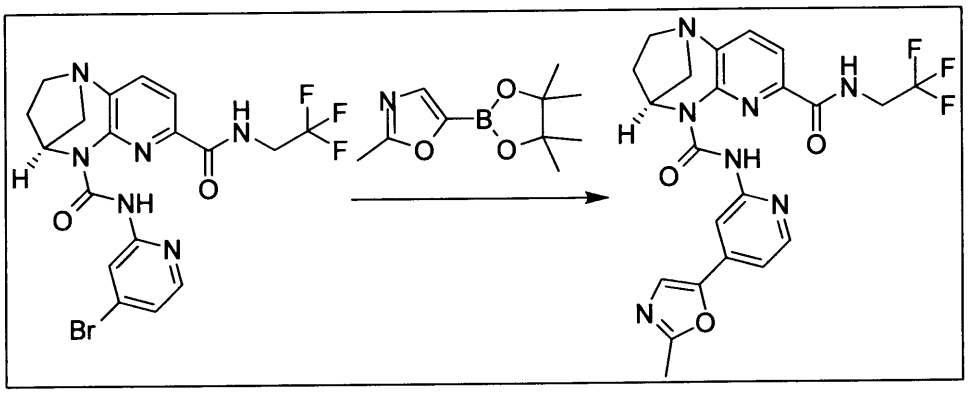
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．４６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．３２－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，９．８１，５．９７，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，７．０４Ｈｚ，１Ｈ），１．２６－１．０３（ｍ，１Ｈ），０．５０－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．３４－０．２２－（ｍ，２Ｈ）．

【０７５１】
実施例１１４
（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。
【化４２２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（１６５ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中撹拌溶液に、酢酸カリウム（１９３ｍｇ、１．９６８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物をアルゴンで３０分間パージした。次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（７２．０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール、R_f：０．２）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２×５０ｍＬ）に分配した。酢酸エチル層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗褐色液体を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＤＣＭ中２．５％ＭｅＯＨを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、収率２２．６２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６０．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０６分。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．６４（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．４８（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．３４（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．３８（ｍ，１Ｈ），０．４４－０．６２（ｍ，２Ｈ），０．３５（ｑ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，２Ｈ）．
【０７５２】
実施例１１５
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化４２３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）オキサゾール（１９６ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中攪拌溶液に、酢酸カリウム（１８２ｍｇ、１．８５５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンで３０分間パージした。次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（６７．９ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃で５時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール、R_f：０．２）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２×５０ｍＬ）に分配した。酢酸エチル層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗褐色液体を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中２．５％ＭｅＯＨを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ、収率２９．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．１０分。

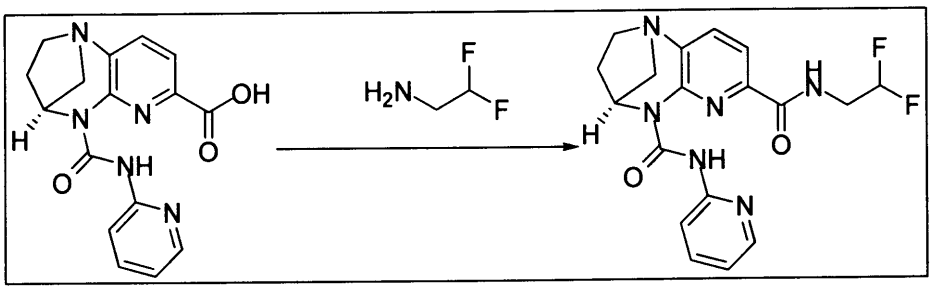
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．７２（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．４０（ｍ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．２４（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．２１（ｍ，１Ｈ）．

【０７５３】

実施例１１６

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

【化４２４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１０ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（２６．８ｍＬ、１５４ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３．３８ｇ、６１．５ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロエタンアミン（２．４９２ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．２）。反応混合物を冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、高真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロエチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８．４ｇ、２１．６０ｍｍｏｌ、収率７０．３％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８９．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８８分。

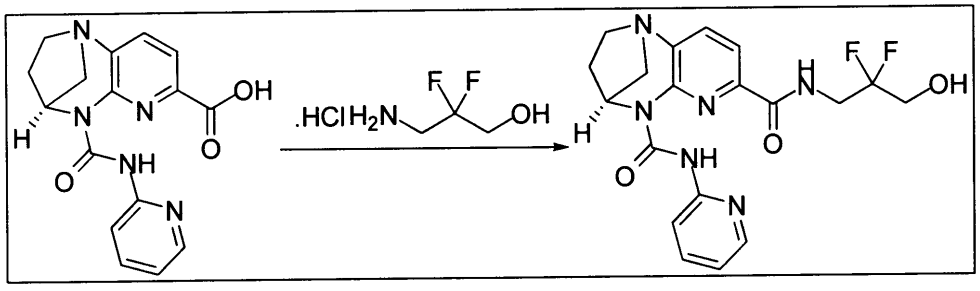
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．５６－１３．７４（ｍ，１Ｈ），８．５１－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．２５－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｄｔ，Ｊ＝８．３３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．４０，４．９９，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．７８－６．２１（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．８１－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９９－３．２２（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ）．

【０７５４】

実施例１１７

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

【化４２５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８ｇ、２４．５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）中溶液に、窒素下０℃でＤＩＰＥＡ（２１．４７ｍＬ、１２３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８．７０ｇ、４９．２ｍｍｏｌ）および３－アミノ－２，２－ジフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（３．６３ｇ、２４．５９ｍｍ

ｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．３）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２×５０ｍＬ）に分配した。酢酸エチル層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗褐色液体を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３．６２９ｇ、８．６５ｍｍｏｌ、収率３５．２％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１９．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．５３分。

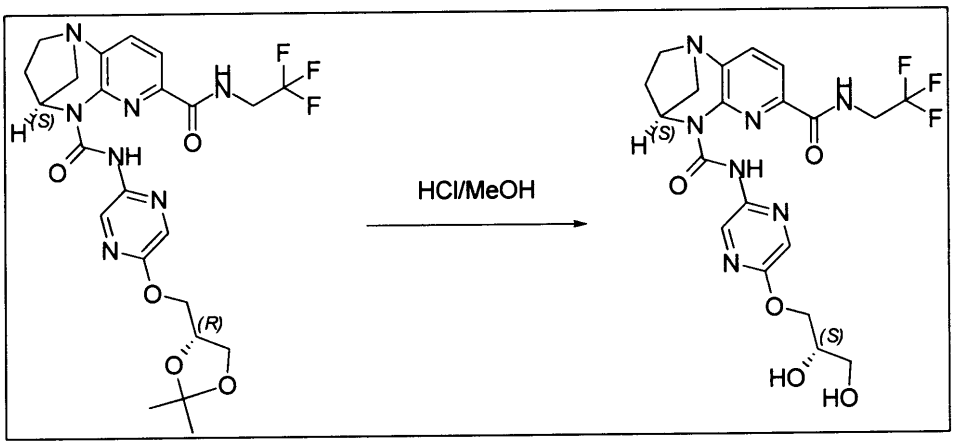
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．５６（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝４．８２，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６８（ｔｄ，Ｊ＝７．８３－８．０３Ｈｚ，２Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，５．０４，０．７７Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－４．１１（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｔｄ，Ｊ＝１２．００，６．９１Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．３６（ｍ，３Ｈ），２．８４－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１７（ｍ，１Ｈ）．

【０７５５】

実施例１１８

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

【化４２６】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５２０ｍｇ、０．９６７ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、室温でＨＣｌ水溶液（３ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５）、減圧下で濃縮してＭｅＯＨを除去し、水層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた淡黄色半固体をエタノール（１０ｍＬ）およびｎ－ペンタン（１０ｍＬ）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ

）－ジカルボキサミド（３８０ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ、収率７９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９８．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．６１分。

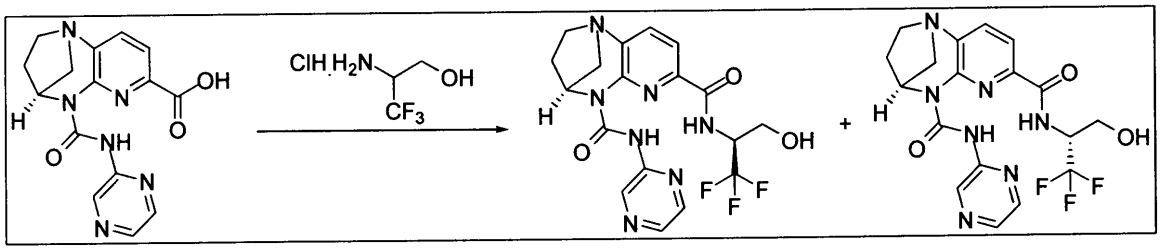
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝１．５４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．０４（ｍ，３Ｈ），３．８３－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，１Ｈ）．

【０７５６】

実施例１１９

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

【化４２７】



（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１１．６ｇ、３５．５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＡＴＵ（２０．２８ｇ、５３．３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１８．６３ｍＬ、１０７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた反応混合物を０℃で１５分間攪拌し、次いで、２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（８．８３ｇ、５３．３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、R_f：０．５）、氷冷水（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を氷冷水（３×１００ｍＬ）、食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮してラセミ混合物を得て、これをキラルＳＦＣ（条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０×３０）ｍｍ、５μ％ＣＯ２：５０．０％、共溶媒：５０．０％（ＩＰＡ中０．５％イソプロピルアミン）、総流量：９０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２６０ｎｍ、スタック時間：１１．５分、充填／ｉｎｚ：６３．０ｍｇ、溶解度：メタノール＋ＣＡＮ、総注入回数：８０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－ＮＥＷ－２００－１）によって精製すると、所望の生成物がピークＩおよびピークＩＩとして得られた。（これらのピークは、キラルＨＰＬＣデータを、以前に調製した既知のキラル材料データと一致させることによって確認した）。

【０７５７】

ピーク２（最も遅い溶出液）：灰白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３．４０ｇ、７．７４ｍｍｏｌ、収率２１．７８％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３８．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．６９分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．７６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．６２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．８９

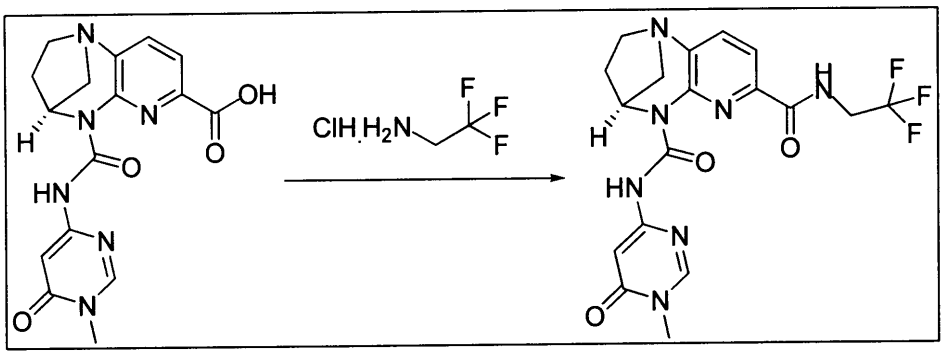
Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４９（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｄｄ，Ｊ＝６．２５，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９４（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．００（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．００（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９７（ｍ，１Ｈ）．

【０７５８】

実施例１２０

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

【化４２８】



（４Ｓ）－５－（（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、室温でＨＡＴＵ（７４７ｍｇ、１．９６４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．５１５ｍＬ、２．９５ｍｍｏｌ）、引き続いて２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１６０ｍｇ、１．１７９ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f値：０．３０）。反応塊を氷冷水（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３％メタノールを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７５ｍｇ、０．６２３ｍｍｏｌ、収率６３．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３８．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６４分。

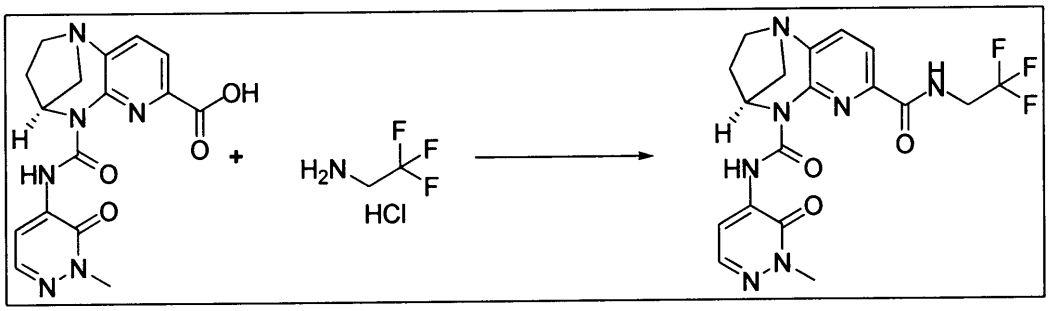
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．３０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．９９－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３６，８．９３，５．３４，５．３４Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－２．０８（ｍ，１Ｈ）．

【０７５９】

実施例１２１

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

【化４２９】



（４Ｓ）－５－（（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温で２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（２００ｍｇ、１．４７３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５６０ｍｇ、１．４７３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６８６ｍＬ、３．９３ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：１００％ＥｔＯＡｃ；R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ、収率３７．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３８．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１０分。

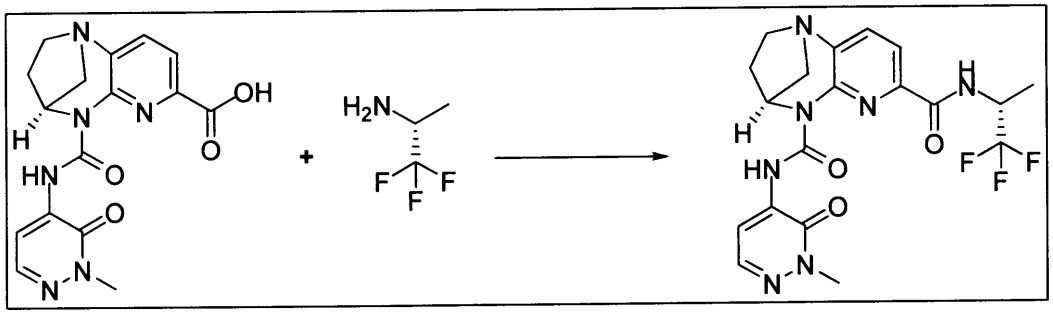
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．５６（ｓ，１Ｈ），９．７７－１０．０３（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．３５（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１７（ｍ，１Ｈ）．

【０７６０】

実施例１２２

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

【化４３０】



（４Ｓ）－５－（（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル

）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１１１ｍｇ、０．９８２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５６０ｍｇ、１．４７３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．６８６ｍＬ、３．９３ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：１００％ＥｔＯＡｃ；R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．５５１ｍｍｏｌ、収率５６．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５２．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．２４分。

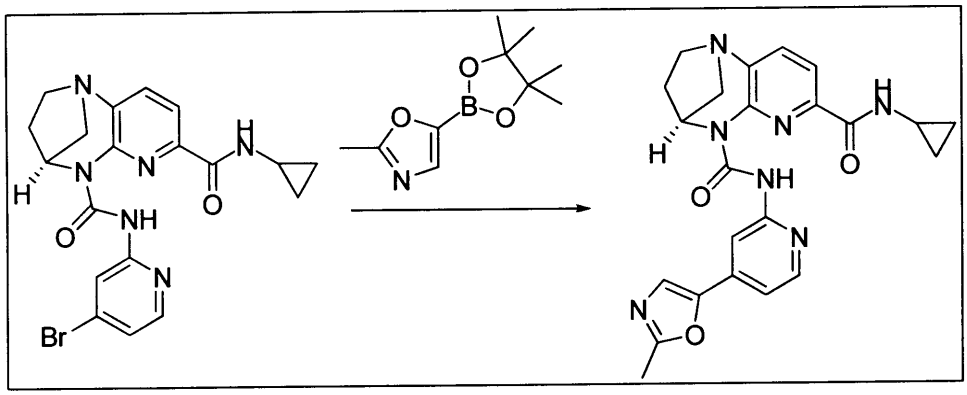
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．５５（ｓ，１Ｈ），９．６０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝１６．３３，８．００Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．０８－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７６１】

実施例１２３

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

【化４３１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．９０２ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２０７ｍｇ、０．９９３ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１７７ｍｇ、１．８０５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）中混合物を、アルゴンをパージして脱気し、次いで、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（３６．８ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、９０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。反応混合物を２８℃に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３％メタノールを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５

－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１２ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、収率２７．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４４６．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．９１分。

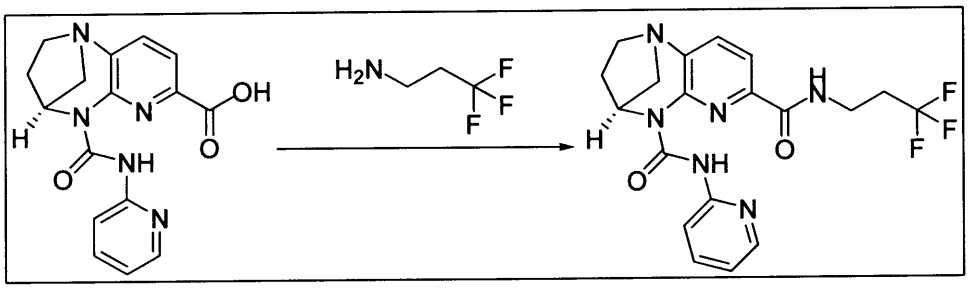
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．４４（ｍ，２Ｈ），７．９０－８．００（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．００－３．１６（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．６３（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１７（ｍ，１Ｈ），０．７９－１．００（ｍ，４Ｈ）．

【０７６２】

実施例１２４

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

【化４３２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１０ｇ、３０．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１６．１１ｍＬ、９２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２３．３８ｇ、６１．５ｍｍｏｌ）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１－アミン（４．１７ｇ、３６．９ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。Ｒ$_{f}$値：０．４）。反応混合物を冷水（１００ｍｌ）で希釈し、生成した固体を濾過し、水（５０ｍｌ）で洗浄し、乾燥させて所望の生成物（６ｇ）を得た。生成物をエタノール１５０ｍｌに溶解し、３０分間８０℃に加熱し、パラジウム捕捉剤（ＳｉｌｉｃａＭｅｔｓ　ＤＭＴ、３ｇ）を８０℃でゆっくり添加し、さらに３時間攪拌した。反応懸濁液をｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４．６ｇ、１０．９０ｍｍｏｌ、収率３５．５％）が白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７５分。

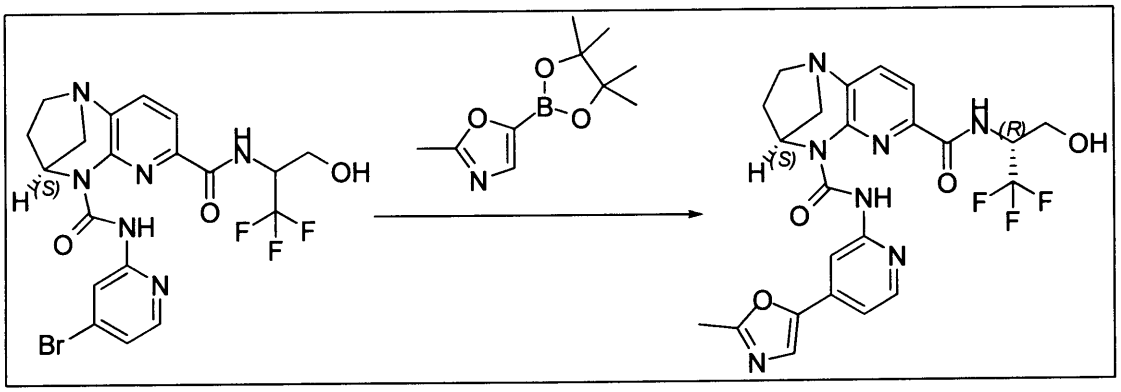
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．５７（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝５．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．５４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－７．１４（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｑｔ，Ｊ＝１０．７２，７．２６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．１８（ｍ，１Ｈ）．

【０７６３】

実施例１２５

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

【化４３３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６５０ｍｇ、１．２６１ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２９０ｍｇ、１．３８８ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２４８ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）中混合物を、アルゴンをパージすることによって３０分間脱気し、次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（５１．５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）を添加し、９０℃で１６時間加熱した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％メタノールを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーを、キラルＳＦＣ精製（カラム：Ｌｕｘ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－２　ＨＨｈＨＨｈ（２５０×３０）ｍｍ　５ｕ、％CO_2：５０．０％、％共溶媒：５０．０％（ＭｅＯＨ中０．５％ＤＥＡ）、総流量：９０．０ｇ／分、背圧：１００ｂａｒ、ＵＶ：２６９ｎｍ、スタック時間：９．０分、充填／注入：３６．０ｍｇ、溶解度：ＭｅＯＨ＋アセトニトリル＋ＴＨＦ、機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００）によって分離すると、２種の単一ジアステレオマーが得られ、ピーク１を真正の化合物と比較して、絶対化学を決定した。

ピーク１：（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ、収率１３．７５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１８．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９２分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１２．５２（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝５．３７，０．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．９４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．２７（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－３．

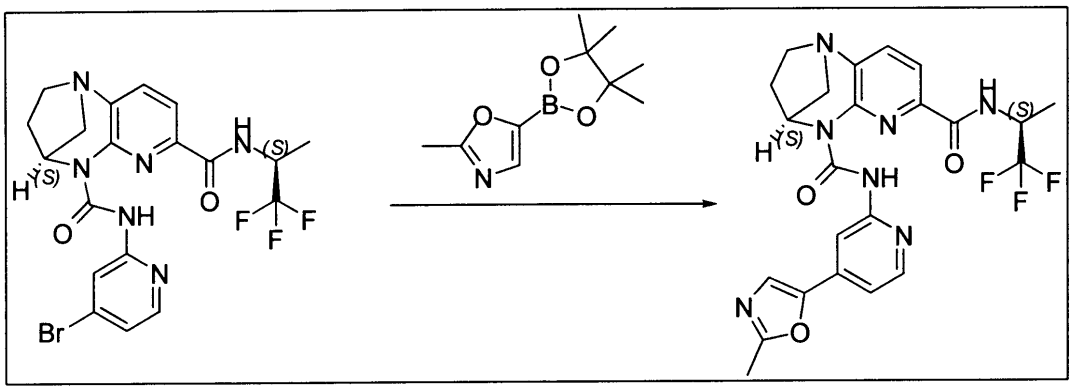
３２（ｍ，３Ｈ），２．９２－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．４６（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ）．

【０７６４】

実施例１２６

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

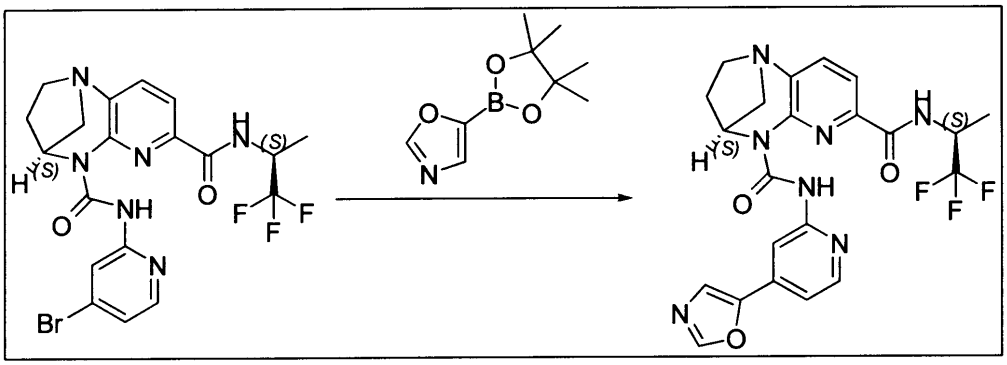
【化４３４】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４５０ｍｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２６４ｍｇ、１．２６２ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２２１ｍｇ、２．２５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）中混合物を、アルゴンをパージすることによって３０分間脱気し、次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（７３．６ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を９０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３％メタノールを使用）によって精製して、所望の純粋な化合物を固体として得た。生成物をエタノール１５ｍｌに溶解し、３０分間８０℃に加熱し、パラジウム捕捉剤（ＳｉｌｉｃａＭｅｔｓ　ＤＭＴ、０．５ｇ）を８０℃でゆっくり添加し、さらに3時間攪拌した。反応懸濁液をｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３１８ｍｍｏｌ、収率３５．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５０２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．３５（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝５．４３Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｑ，Ｊ＝１６．９１，７．３７Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．２１－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５３－１．６２（

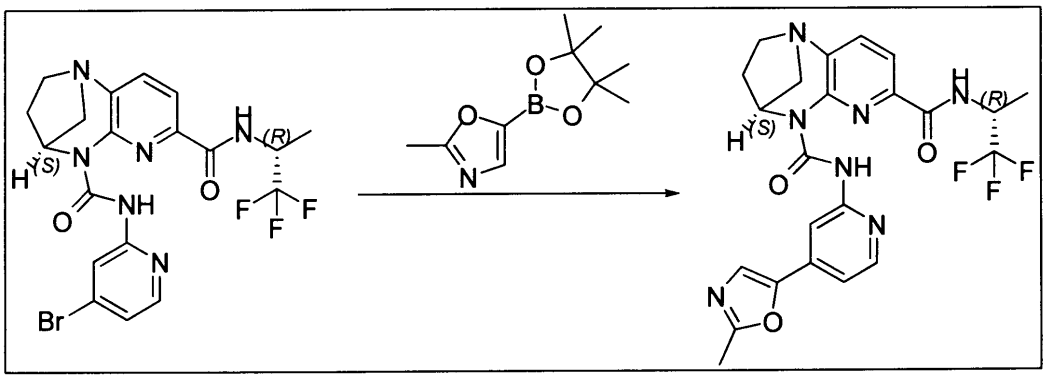
m，３Ｈ）
【０７６５】
実施例１２７
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：
【化４３５】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４５０ｍｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２４６ｍｇ、１．２６２ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（２２１ｍｇ、２．２５３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）中混合物を、アルゴンをパージすることによって１５分間脱気した。次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（７３．６ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、９０℃で１６時間加熱した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３％メタノールを使用）によって精製して、所望の生成物を固体として得た。生成物をエタノール１５ｍｌに溶解し、３０分間８０℃に加熱し、パラジウム捕捉剤（ＳｉｌｉｃａＭｅｔｓ　ＤＭＴ、０．５ｇ）を８０℃でゆっくり添加し、さらに3時間攪拌した。反応懸濁液をｃｅｌｉｔｅパッドを通して濾過し、濾液を濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６２ｍｇ、０．３３０ｍｍｏｌ、収率３６．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２１分。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝０．６６Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－８．０１（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２５－７．２９（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６５（ｍ，３Ｈ）．
【０７６６】
実施例１２８

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

【化４３６】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８０１ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（１８４ｍｇ、０．８８１ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（１５７ｍｇ、１．６０２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（２ｍＬ）中混合物を、アルゴンをパージすることによって１５分間脱気し、次いで、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（３２．７ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、９０℃で１６時間加熱した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒ$_f$値：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗残渣を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３％メタノールを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１５ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、収率２８．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５０２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２５分。

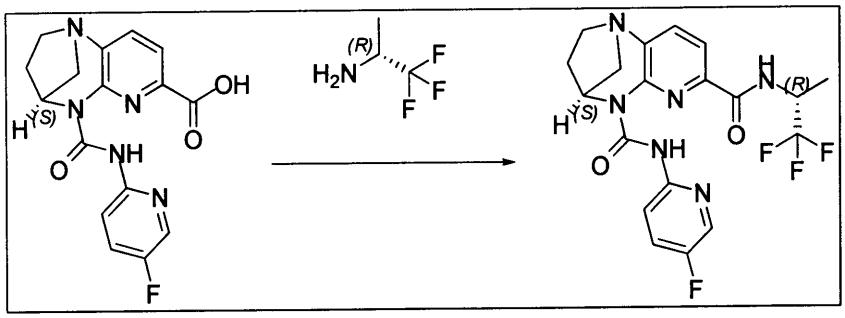
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３４（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．４８（ｍ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．２５（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｑ，Ｊ＝１６．９６，７．３５Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．２２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．６５（ｍ，３Ｈ）．

【０７６７】

実施例１２９

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

【化４３７】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－エタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８．６ｇ、２５．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１３．１３ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１９．０５ｇ、５０．１ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（３．４０ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３００ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、乾燥させ、ジエチルエーテル（２×１００ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７．８ｇ、１７．７１ｍｍｏｌ、収率７０．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３９．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３８分。

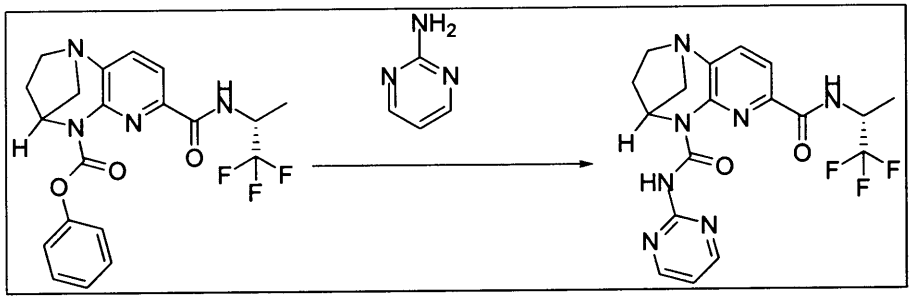
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２３（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．１０，４．０６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５９（ｍ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４０（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．６４（ｍ，３Ｈ）．

【０７６８】

実施例１３０

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

【化４３８】



ピリミジン－２－アミン（３．６８ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３００ｍＬ）中

撹拌溶液に、窒素下－７８℃でＬｉＨＭＤＳ（４４．０ｍＬ、４４．０ｍｍｏｌ）を滴加し、３０分間撹拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（７．４ｇ、１７．６０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４．２ｇ、９．９４ｍｍｏｌ、収率５６．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４２２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７５分。

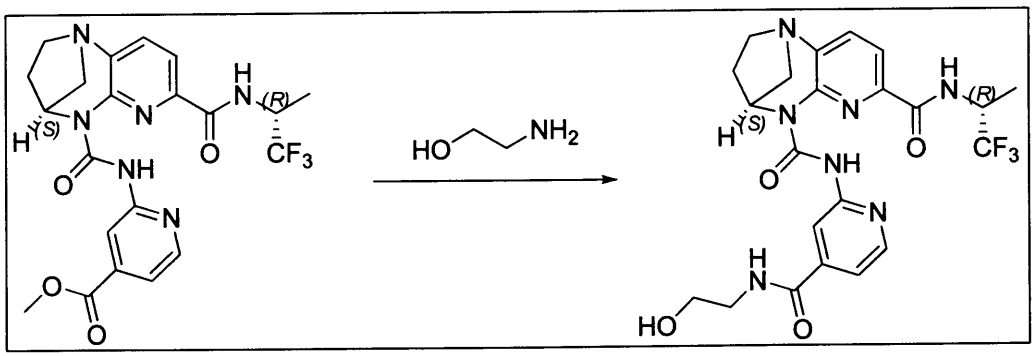
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．６１（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝４．９３Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．２９（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３３，８．８５，５．５１，５．５１Ｈｚ，１Ｈ），２．００－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．６５（ｍ，３Ｈ）．

【０７６９】

実施例１３１

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

【化４３９】



エタノールアミン（１ｍＬ、０．４１８ｍｍｏｌ）を、密閉管中でメチル２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）に添加し、７０℃で１時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル、Ｒｆ：０．２）。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（１０ｍＬ）でクエンチし、得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ×２）およびｎ－ペンタン（１０ｍＬ×２）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１

，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５１ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ、収率７０．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７４分。

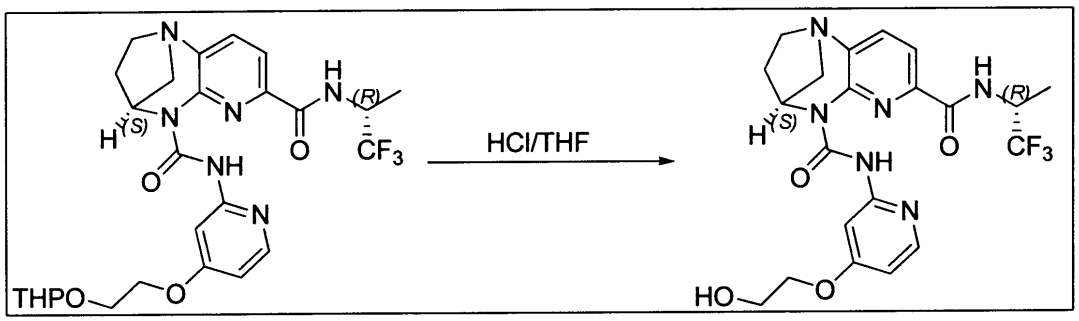
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．４３（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｑ，Ｊ＝１６．７７，７．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，２Ｈ），３．６６（ｑ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３９，９．０７，５．３７，５．３７Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．４１，６．９３Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７０】

実施例１３２

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

【化４４０】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ（１ｍＬ、３２．９ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、２８℃で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル、Ｒｆ：０．２）。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ３溶液で中和し、得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ×３）およびｎ－ペンタン（１０ｍＬ×２）で洗浄すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８１．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．５８分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．３０（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１６．７７，７．３４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，２Ｈ

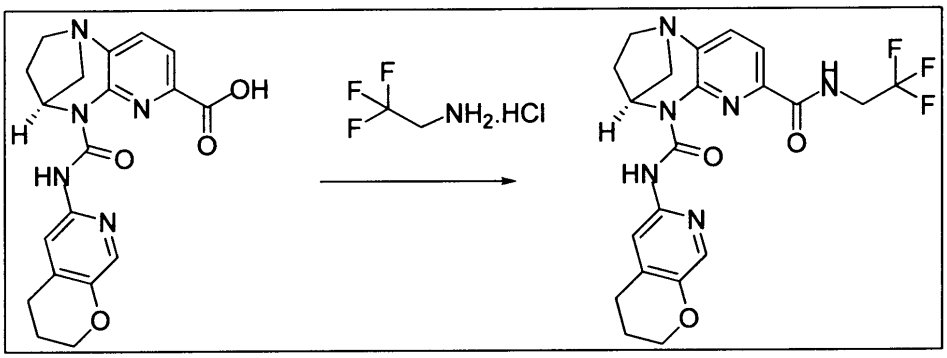
），３．１５－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７１】

実施例１３３

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

【化４４１】



（４Ｓ）－５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２９９ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２７５ｍＬ、１．５７３ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１４２ｍｇ、１．０４９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。$Ｒ_ｆ$：０．５）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチして淡黄色沈殿を得た。沈殿した固体を濾過し、乾燥させ、ジエチルエーテル（５ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５６ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ、収率６２．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６３．０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１７分。

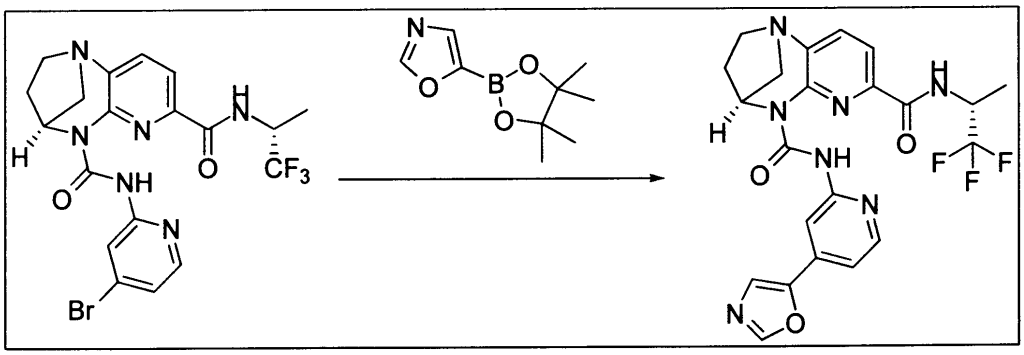
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δｐｐｍ　１３．３６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－４．３２（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．０１（ｄ，Ｊ＝３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１３（ｍ，３Ｈ）

【０７７２】

実施例１３４

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

【化４４２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４５０ｍｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２６７ｍｇ、１．３５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）、水（２．５ｍＬ）中混合物を２０分間脱気した。次いで、酢酸カリウム（２６５ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ）、引き続いてＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（１００ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒ$_f$：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中２．５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８１ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ、収率１８．３７％）が灰白色固体として得られた。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．１９分。

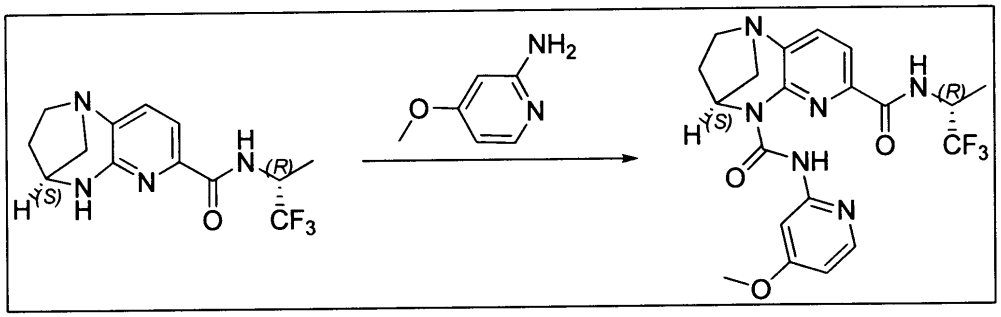
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．３７（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－８．１０（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝５．１２Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｑ，Ｊ＝１６．８３，７．４７Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９６－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄｔ，Ｊ＝１４．２５，６．９１Ｈｚ，１Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７３】

実施例１３５

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

【化４４３】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリエチルアミン（０．６９６ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１時間攪拌した。次いで、４－メトキシピリジン－２－アミン（２４８ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＥｔｏＡｃ　Ｒｆ；０．４、ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却させ、H_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔｏＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）、食塩水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中５０％ＥｔｏＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－メトキシピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、収率２６．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９４分。

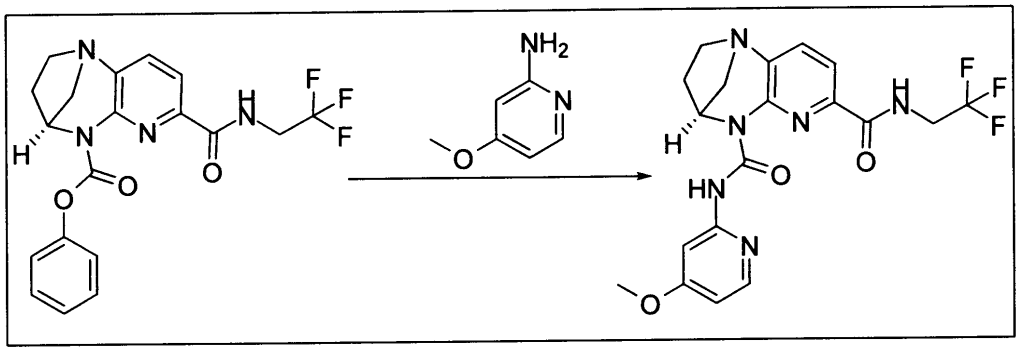
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２７（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－４．９７（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，２Ｈ），３．２８　３．１７（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７４】

実施例１３６

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

【化４４４】



４－メトキシピリジン－２－アミン（１８３ｍｇ、１．４７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下－７８℃で、ＬｉＨＭＤＳ（１．４７７ｍＬ、２．９５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を滴加し、３０分間攪拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{ｆ}$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をＮＨ４Ｃｌ水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－メトキシピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ、収率２４．５１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；Ｒｔ＝１．７６分。

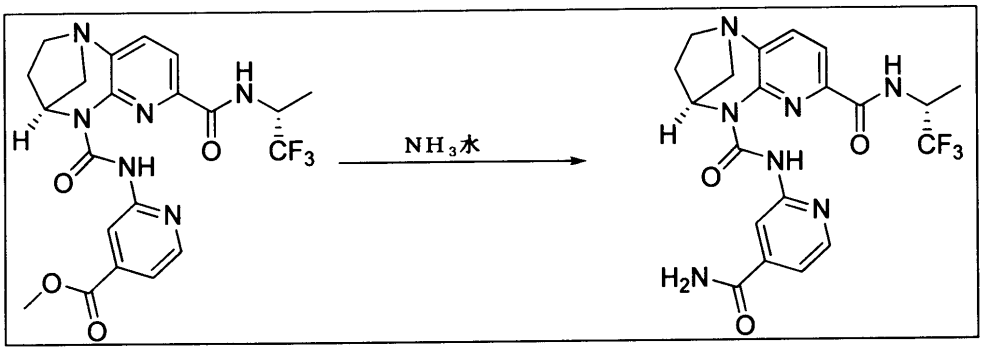
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δｐｐｍ １３．６６（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．７１（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－４．３０（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．１７，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１８（ｍ，１Ｈ）．

【０７７５】

実施例１３７

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

【化４４５】



アンモニア水（２ｍＬ、０．６２７ｍｍｏｌ）を、密閉管中でメチル２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（３００ｍｇ、０．６２７ｍｍｏｌ）に室温で添加し、次いで、７０℃で１６時間攪拌した（ニート反応）（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル；Ｒｆ：０．１）。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（１０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル　溶離液：ｎ－ヘキサン中９０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－カルバモイルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０３ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、収率３５．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６４．０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．８０分。

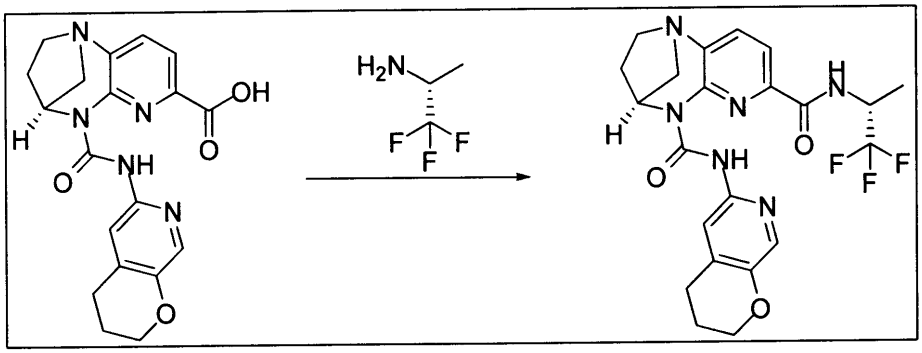
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．４４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．１５，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｓ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，２Ｈ），５．１２－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．１４，６．９６Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７６】

実施例１３８

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

【化４４６】



（４Ｓ）－５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２３９ｍｇ、０．６２９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２７５ｍＬ、１．５７３ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（８９ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。$Ｒ_{f}$：０．４）。反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチして淡黄色沈殿を得た。沈殿した固体を濾過し、乾燥させ、ジエチルエーテル（５ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５２ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ、収率２０．４２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３６分。

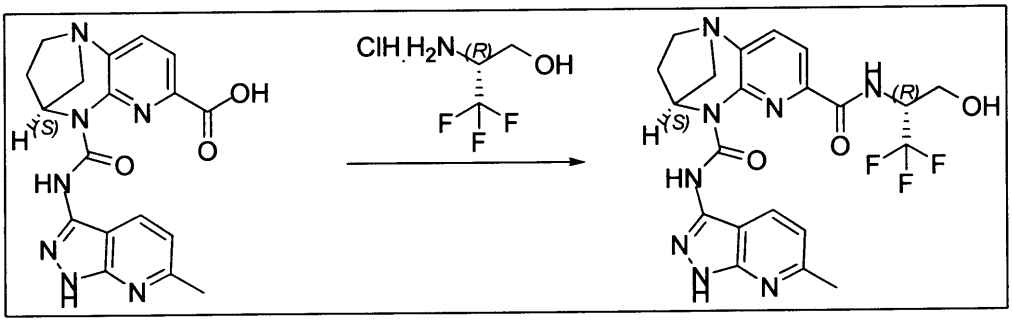
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．０１（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄｑ，Ｊ＝１６．９４，７．４４Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７７７】

実施例１３９

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

【化４４７】



（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６５０ｍｇ、１．７１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１９５４ｍｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８９８ｍＬ、５．１４ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール（３３２ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。R_f：０．４）。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×３５ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、CH_2Cl_2中２．５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２２ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ、収率１４．５０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７２分。

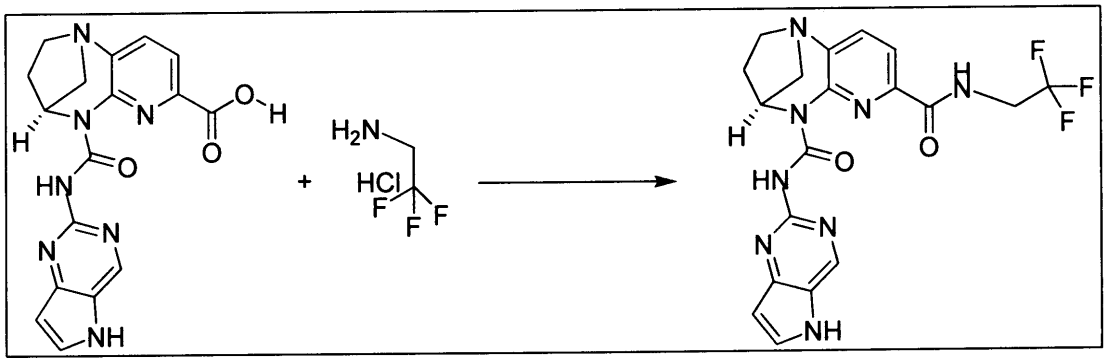
ＨＮＭＲ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．００（ｓ，１Ｈ），１２．６２（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－３．２７（ｍ，３Ｈ），２．８４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，７．０４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７７８】

実施例１４０

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

【化４４８】



（４Ｓ）－５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．６４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６２４ｍｇ、１．６４２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．９５６ｍＬ、５．４７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅクロマトグラフィ Ｃ－１８カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリルを使用；Ａ中２０％Ｂで溶出）によって精製した。その後、分画を濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$で塩基性化し、次いで、ＤＣＭ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ、収率３２．６％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４７．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４６分。

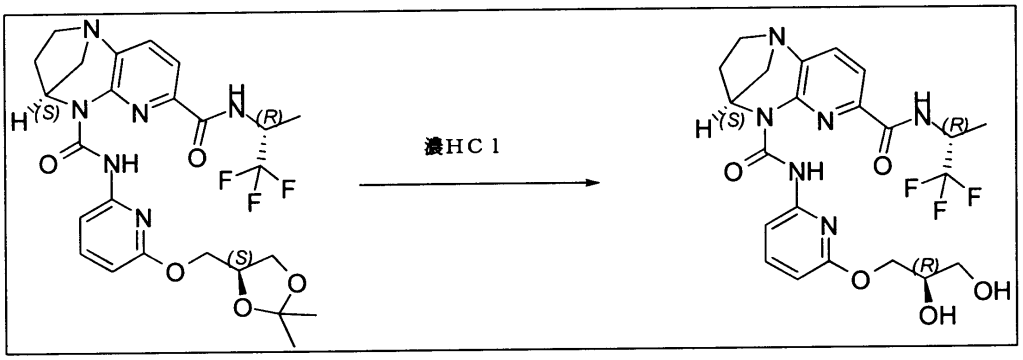
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．５２－１３．２３（ｍ，１Ｈ），１１．７２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），９．０５－８．７３（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｔ，Ｊ＝２．７４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．６７（ｍ，２Ｈ），６．４９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．０４（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，１Ｈ）

【０７７９】

実施例１４１

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

【化４４９】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－カルボキサミド（０．２３ｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）のメタノール（８ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＨＣｌ（１．２ｍＬ、３９．５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。Ｒｆ値：０．４）。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×３０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$中８％ＭｅＯＨで溶出）によって精製し、化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）、移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム　Ｂ：ＣＡＮ　勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、９／９８、１２／９８、１２．１／５、１５／５　カラム温度：周囲、流量：０．８ｍｌ／分）によってさらに精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９３ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、収率４３．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７０分。

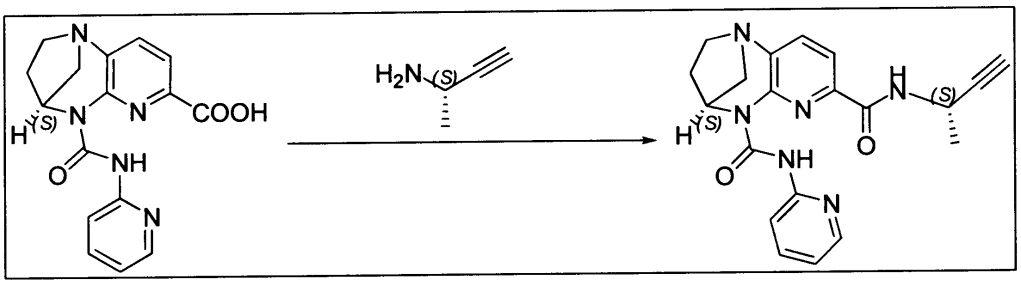
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１２．５６（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），６．５４－６．３７（ｍ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．５４（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．７６（ｄｑ，Ｊ＝１０．５５，５．４０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｔｑ，Ｊ＝１０．８２，５．５７Ｈｚ，２Ｈ），３．２２－２．９９（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｄｔ，Ｊ＝１４．２５，７．１３Ｈｚ，１Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８０】

実施例１４２

（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－ブタ－３－イン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４５０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、（Ｓ）－ブタ－３－イン－２－アミン（１０６ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（１２ｇ（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ）順相、溶離液：ＤＣＭ中３％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－ブタ－３－イン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０２ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ、収率１７．５９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７７．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。R_t＝１．９３分。

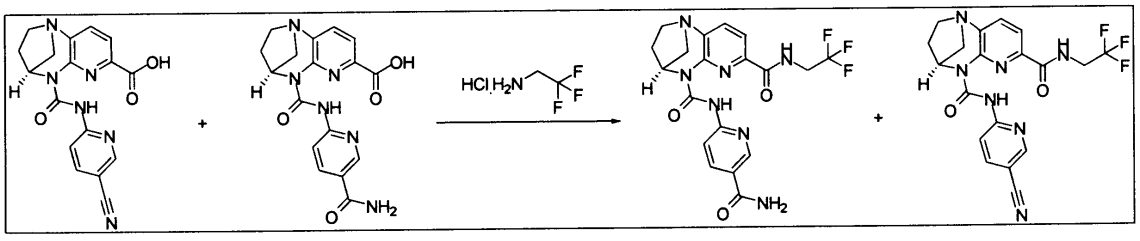
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．４８（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔｄ，Ｊ＝７．８９，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２３，４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．２５（ｍ，４Ｈ），２．８８－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７８，９．８９，５．９２，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．６５，６．８８Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，３Ｈ）

【０７８１】

実施例１４３

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

【化４５１】



（４Ｓ）－５－（（５－シアノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．５ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）および（４Ｓ）－５－（（５－カルバモイルピリ

ジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下０℃でＨＡＴＵ（４．０７ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．９８ｍＬ、２１．４１ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で１５分間撹拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１．４５１ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を氷冷水で希釈し、１０分間撹拌し、沈殿した固体を濾過し、十分乾燥させて化合物の粗混合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲルを使用およびＤＣＭ中３％ＭｅＯＨで上のスポットを溶出）によって精製すると、純度９０％の混合物が得られ、これを再びフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：２３０～４００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、淡褐色の固体が得られ、これをエタノールおよびｎ－ペンタンで洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－カルバモイルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４２０ｍｇ、０．９１８ｍｍｏｌ、収率１２．８７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。R_t＝１．６６分。

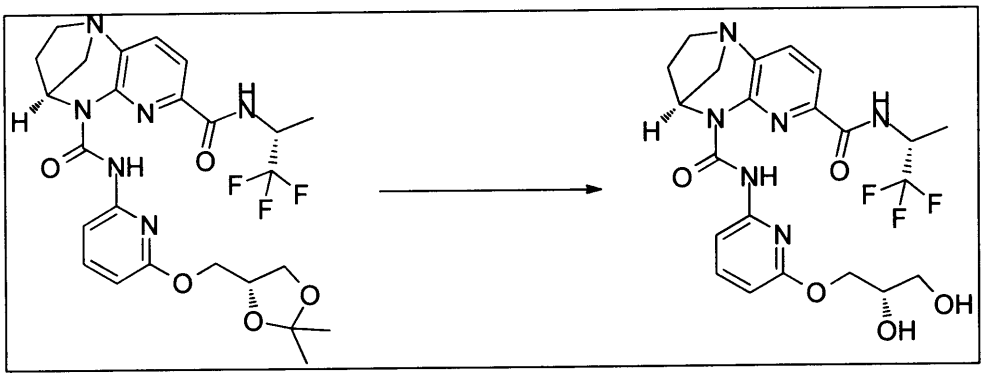
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ１３．５４（ｓ、１Ｈ）、８．８４（ｄ、Ｊ＝１．９７Ｈｚ、１Ｈ）、８．６６（ｔ、Ｊ＝６．４７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｄｄ、Ｊ＝８．７７、２．１９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６～７．９２（ｍ、２Ｈ）、７．８６～７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．４５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、５．４４（ｄｄ、Ｊ＝５．７０、２．８５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４２～４．２１（ｍ、２Ｈ）、３．２７～３．０６（ｍ、３Ｈ）、３．０４～２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．３４～２．１７（ｍ、１Ｈ）、２．１０～１．８５（ｍ、１Ｈ）。

【０７８２】

実施例１４４

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

【化４５２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．４８ｇ、０．８７２ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で塩酸（１．２ｍＬ、０．８７２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で４時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×２０ｍＬ）で

洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル：溶離液：５％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ、収率５０．２）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．８０分。

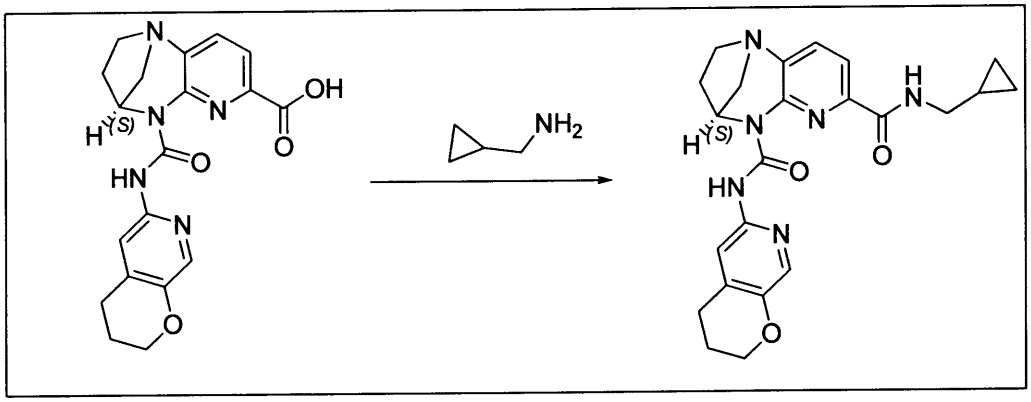
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．５８（ｓ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．５５（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１０．９６，４．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝１０．８５，６．２５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．４０（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８３】

実施例１４５

（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４５３】



（４Ｓ）－５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１９０ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２８４ｍｇ、０．７４７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ、１．４９５ｍｍｏｌ）および引き続いてシクロプロピルメタンアミン（７０．９ｍｇ、０．９９６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物に氷冷水（２０ｍＬ）を添加し、得られた固体を濾過し、乾燥させて灰白色固体を得た。得られた化合物をジエチルエーテル（５ｍＬ）中で研和し、濾過し、真空中で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８３ｍｇ、０．１８６ｍｍｏｌ、収率３７．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．３１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２８（ｓ，１Ｈ），８

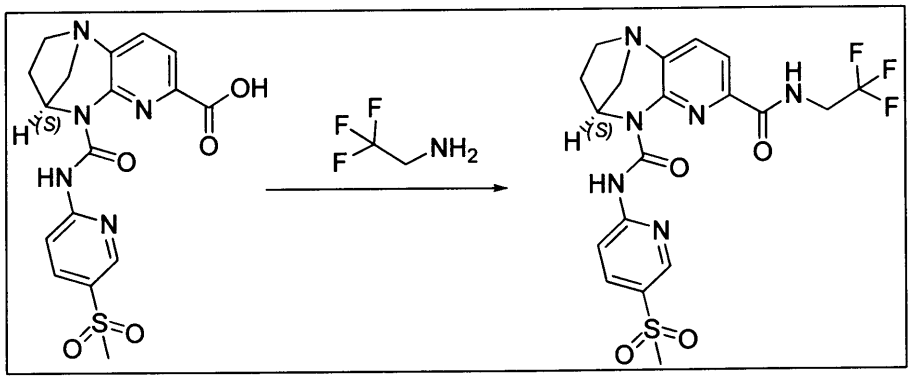
．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８２－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．３７－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９７－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｑｄ，Ｊ＝９．７６，４．７１Ｈｚ，１Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，３Ｈ），１．１５－１．２９（ｍ，１Ｈ），０．４５－０．５５（ｍ，２Ｈ），０．２９－０．３８（ｍ，２Ｈ）．

【０７８４】

実施例１４６

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

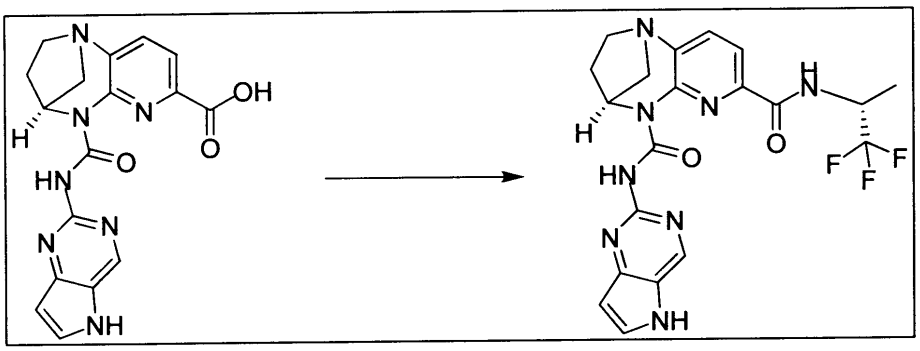
【化４５４】



４（Ｓ）－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（７５０ｍｇ、１．８５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（０．３２５ｍＬ、１．８５９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４１４ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）を添加し、２０分間攪拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（１８４ｍｇ、１．８５９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物に氷冷水（１０ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ［２５０ｘ３０ｍｍ、１ｕ］；移動相Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）；移動相Ｂ：アセトニトリル：メタノール（１：１）；方法：Ｔ／％Ｂ＝０／５０、１４／５０、１４．５／１００、１９／１００、１９．５／５０；流速２５ｍｌ／分；溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋H_2O）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．３９１ｍｍｏｌ、収率２１．０５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８５．１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９３分。

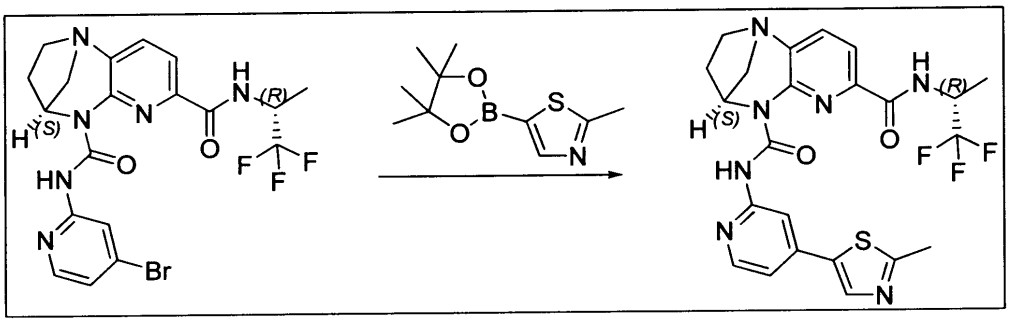
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．６（ｓ、１Ｈ）、８．８１（ｄ、Ｊ＝１．７５Ｈｚ、１Ｈ）、８．５７～８．６８（ｍ、１Ｈ）、８．２９～８．３６（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．５５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｑ、Ｊ＝７．８２Ｈｚ、２Ｈ）、５．４５（ｄｄ、Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．６５Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．０７～３．２４（ｍ、３Ｈ）、２．９５～３．０４（ｍ、１Ｈ）、２．１６～２．３２（ｍ、１Ｈ）、１．９０～２．０２（ｍ、１Ｈ）

【０７８５】
実施例１４７
（４Ｓ）－Ｎ５－（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化４５５】



（４Ｓ）－５－（（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．３６９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下０℃で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（２３２ｍｇ、２．０５３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（７８１ｍｇ、２．０５３ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．１９５ｍＬ、６．８４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物を逆相クロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅクロマトグラフィ Ｃ－１８カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリルを使用；Ａ中２２％Ｂで溶出）によって精製した。その後、分画を濃縮し、残渣を飽和$NaHCO_3$で塩基性化し、次いで、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、濃縮すると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７８ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ、収率４３．８％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５３分。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．３７（ｓ，１Ｈ），１０．３１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．７６（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１４．３６，７．２９Ｈｚ，１Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，３Ｈ）
【０７８６】
実施例１４８
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４５６】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３５０ｍｇ、０．７０１ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）チアゾール（２３７ｍｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）および水（２ｍＬ）中撹拌溶液に、第二リン酸カリウム（３６６ｍｇ、２．１０３ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（３３．４ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）を添加し、アルゴンで１５分間脱気した。次いで、$Pd_2(dba)_3$（１５ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をマイクロ波中１００℃で１時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応物を室温に冷却し、水（１２０ｍＬ）を添加し、水層を酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）；移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム　Ｂ：ＣＡＮ；勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、９／９８、１２／９８、１２．１／５、１５／５；カラム温度：周囲；流量：０．８ｍｌ／分；希釈液：ＣＡＮ）によって精製した。純粋な分画を回収し、濃縮し、沈殿を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、収率１６．４８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１８．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．４１分。

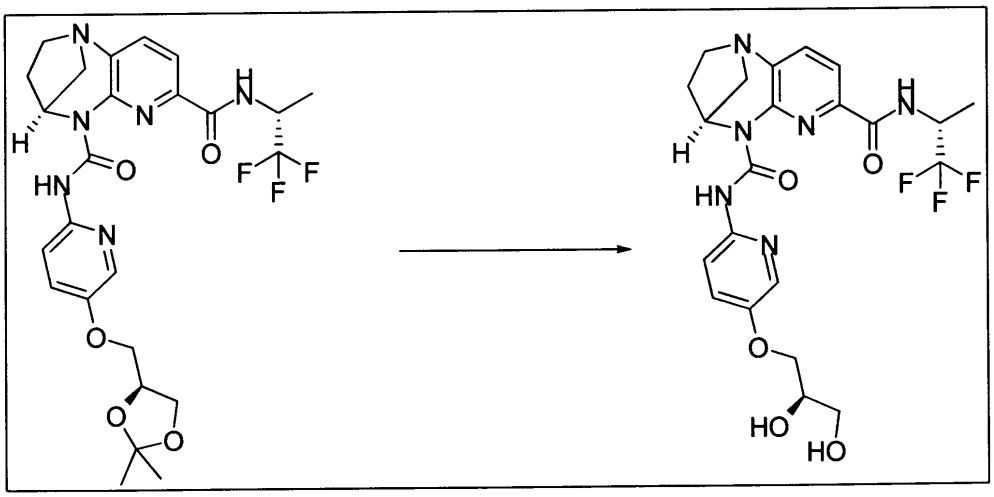
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１０（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３０（ｍ，４Ｈ），７．７１－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．４８（ｍ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．９５－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．３１（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８７】

実施例１４９

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

【化４５７】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－カルボキサミド（３３０ｍｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＨＣＬ水溶液（１ｍＬ、３２．９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：１００％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．１）。反応混合物を濃縮し、残渣をＮａＨＣＯ３水溶液で中和し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物をジエチルエーテル（２×２０ｍＬ）を用いて研和し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９５ｍｇ、０．３７９ｍｍｏｌ、収率６３．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．２１、Ｒｔ＝１．６８分。

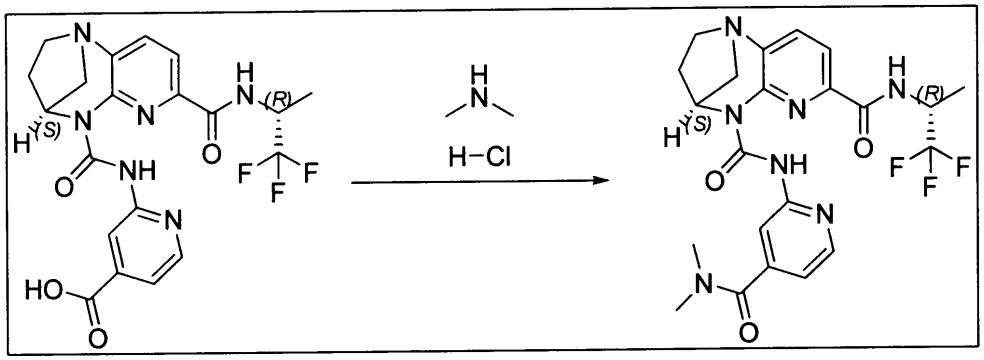
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．０８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０３（ｍ，３Ｈ），３．９１－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．１４，６．９６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．５４（ｍ，３Ｈ）．

【０７８８】

実施例１５０

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

【化４５８】



２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸（２００ｍｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中懸濁液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．３７６ｍＬ、２．１５３ｍｍｏｌ）、引き続いて２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（３２８ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン塩酸塩（８８ｍｇ、１．０７７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、同じ温度で１６時間撹拌した（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）に分配した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３８ｍｇ、０．２８０ｍｍｏｌ、収率６５．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９２．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９７分。

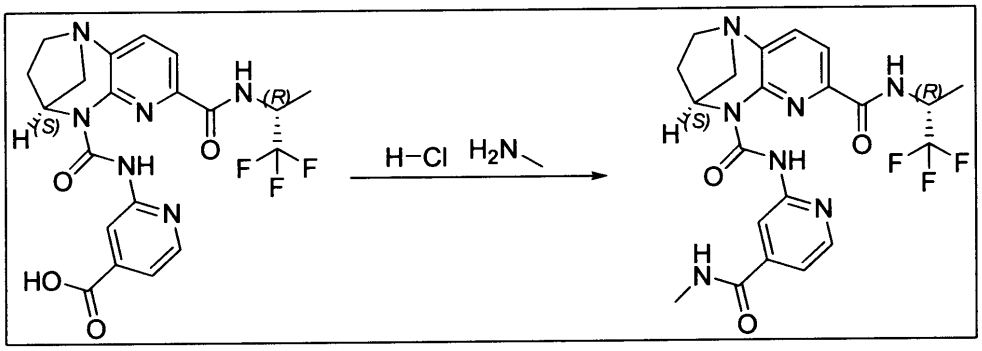
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．３６（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｑ，Ｊ＝１６．７７，７．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，４Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７８９】

実施例１５１

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

【化４５９】



２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸（２００ｍｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中懸濁液に、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（０．３７６ｍＬ、２．１５３ｍｍｏｌ）、２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（３２８ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）およびメタンアミン塩酸塩（７２．７ｍｇ、１．０７７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。有機溶媒を減圧下で除去し、水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）に分配した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５５ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、収率２６．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７８．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９０分。

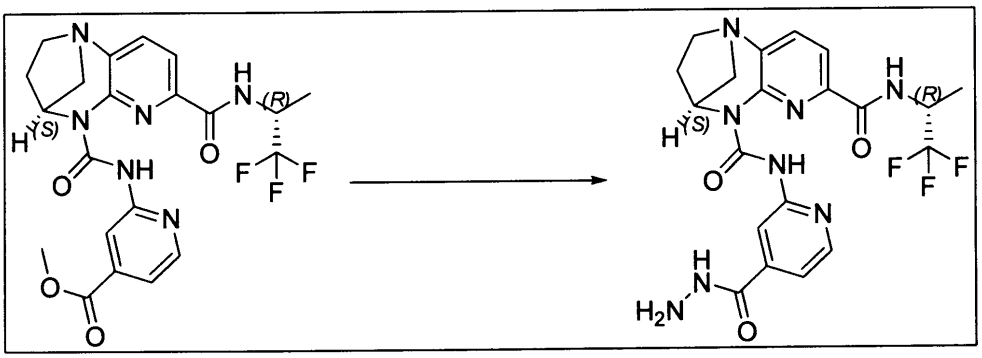
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４２（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３５（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），６．３７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｔ，Ｊ＝９．３７，７．３７Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．２２（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．２０，６．８２Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ）．

【０７９０】

実施例１５２

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

【化４６０】



メチル２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（２００ｍｇ、０．４１８ｍｍｏｌ）を、密閉管中室温でヒドラジン水和物（３ｍｌ、９６ｍｍｏｌ）に添加し、５０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル；Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、氷冷水（１０ｍＬ）でクエンチし、次いで、氷冷水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（１５ｍＬ×２）に分配した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ヘキサン中９０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（ヒドラジンカルボニル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８４ｍｇ、０．３８１ｍｍｏｌ、収率９１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７１分。

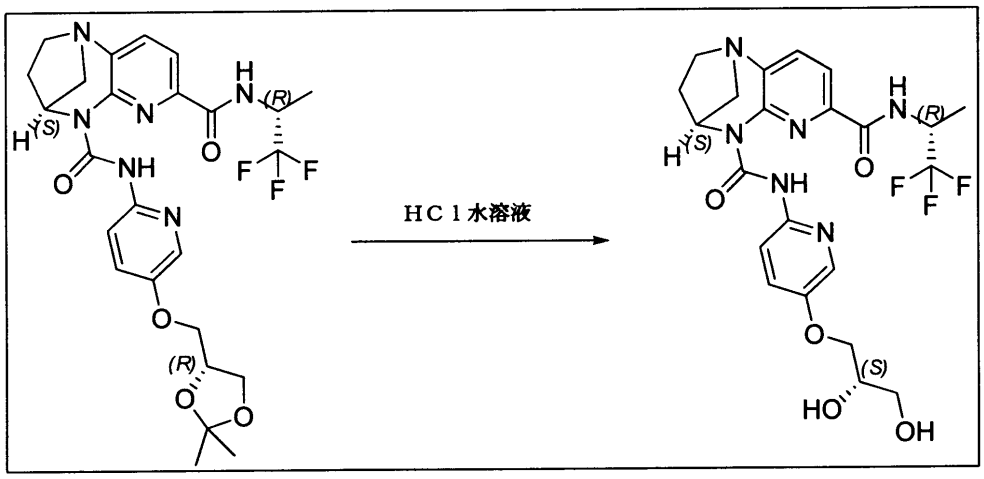
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４３（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｔ，Ｊ＝９．４８，７．３２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｓ，２Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３１，８．８８，５．５１，５．５１Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９１】

実施例１５３

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

【化４６１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．７２７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で塩酸（１ｍＬ、３２．９ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、室温で２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル；Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。溶媒を減圧下で除去し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ｎ－ペンタン（１０ｍＬ×３）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５６ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ、収率６８．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７０分。

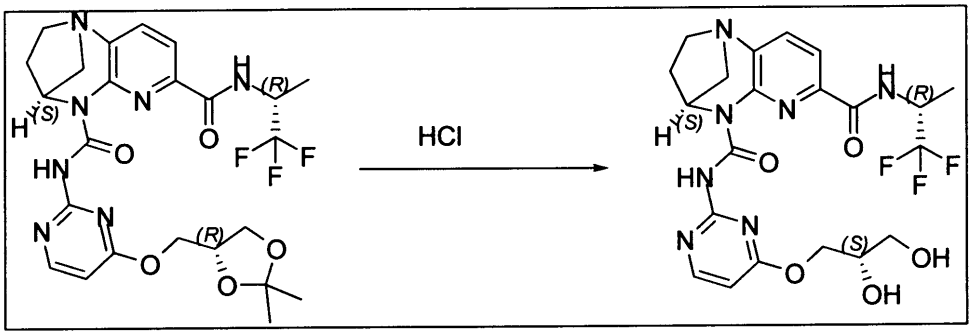
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．０９（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．１０，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．１０，２．９６Ｈｚ，１Ｈ）５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｑ，Ｊ＝１６．８５，７．３９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０７（ｍ，３Ｈ），３．９１－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝４．３８Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７９２】

実施例１５４

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

【化４６２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．３２０ｇ、０．５８０ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃で塩酸（１ｍＬ、０．５８０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル：溶離液：５％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０２ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、収率３２．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５９分。

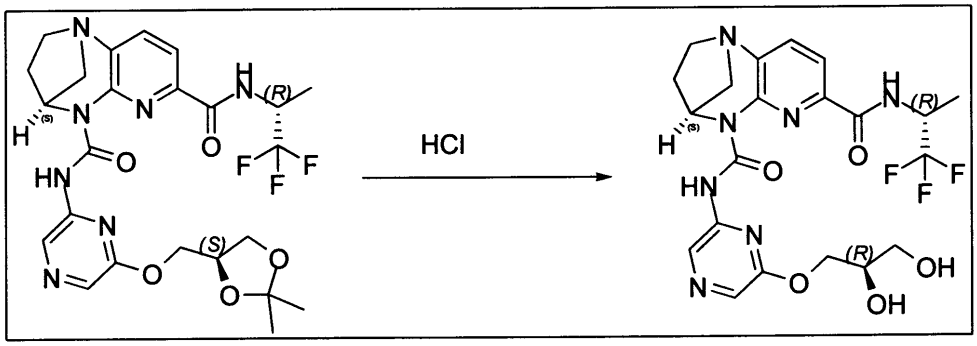
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．１１（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．１７（ｍ，２Ｈ），７．７８－７．６０（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．８２（ｍ，２Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０８，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），３．２３－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，７．０４Ｈｚ，１Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ）．

【０７９３】

実施例１５５

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

【化４６３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．４ｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で塩酸（１．２ｍＬ、０．７２５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：５％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６８ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ、収率４４．７％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５６分。

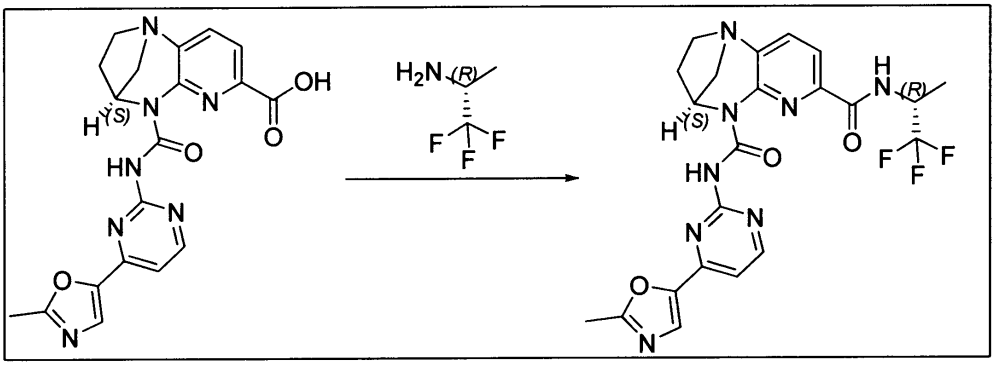
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １２．８０（ｓ，１Ｈ），８．９４－８．７３（ｍ，２Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．４７（ｍ，２Ｈ），５．５６－５．３８（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１２．１７，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．０８（ｍ，３Ｈ）．

【０７９４】

実施例１５６

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

【化４６４】



４（Ｓ）－５－（（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２４０ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（４４８ｍｇ、１．１７８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３０９ｍＬ、１．７６７ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１００ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に添加し、得られた溶液を室温で４時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物に氷冷水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムおよびＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、収率１６．６５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０３．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．８９分。

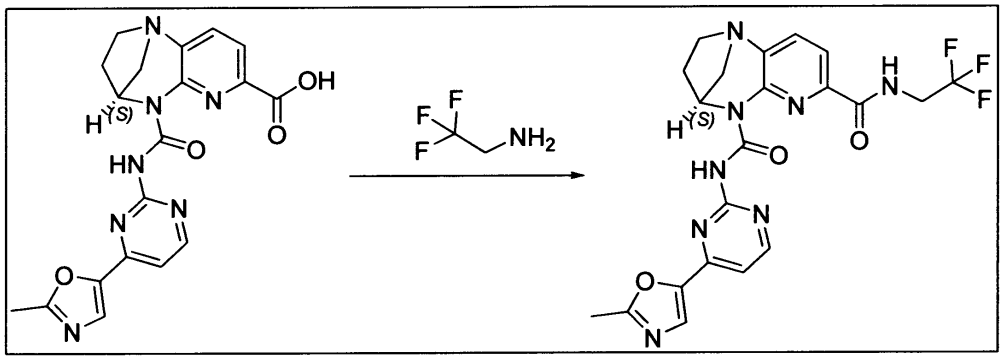
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．５７（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｔ，Ｊ＝９．２６，７．４３Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．９６－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．００－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．６４（ｍ，３Ｈ）．

【０７９５】

実施例１５７

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

【化４６５】



（４Ｓ）－５－（（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２４０ｍｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（４４８ｍｇ、１．１７８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３０９ｍＬ、１．７６７ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン（８８ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた溶液を室温で４時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物に氷冷水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。分離した有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、およびＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製して所望の化合物を得た。所望の生成物をジエチルエーテル（２×５ｍｌ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４４ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ、収率１５．１４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８９．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７８分。

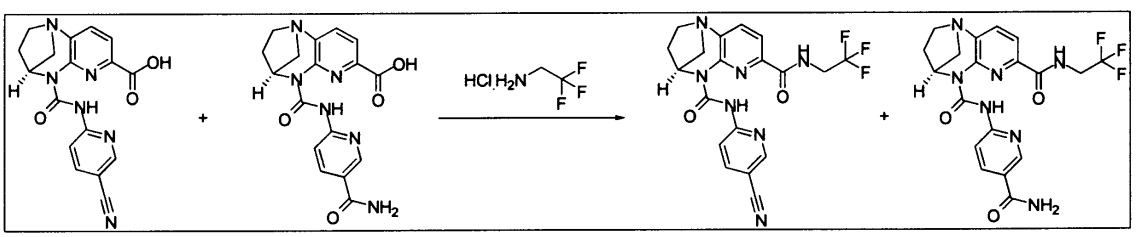
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．８６（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．２５（ｍ，１Ｈ），５．７１（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．０１－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１４．８５，７．３７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７９６】

実施例１５８

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

【化４６６】



（４Ｓ）－５－（（５－シアノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２．５ｇ、７．１４ｍｍｏｌ）および（４Ｓ）－５－（（５－カルバモイルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（４０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（４．０７ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．９８ｍＬ、２１．４１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下０℃で添加し、０℃で１５分間撹拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１．４５１ｇ、１０．７０ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で４時間撹拌した。（ＴＬＣ系：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、$Ｒ_ｆ$値：０．５、ＵＶ活性）。次いで、反応混合物を氷冷水で希釈し、１０分間撹拌し、沈殿した固体を濾過し、十分乾燥させて化合物の粗混合物を得た。粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュシリカゲルを使用およびＤＣＭ中３％ＭｅＯＨで上のスポットを溶出）によって精製すると、純度９０％の混合物が得られ、これを再びフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：２３０～４００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製すると、非極性化合物が淡黄色半固体として得られ、これをエタノール（１０ｍＬ）およびｎ－ペンタン（１０ｍＬ）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－シアノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ、収率７．４１％）（Ｎ３６５６１－７７－Ａ３）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３２．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１４分。

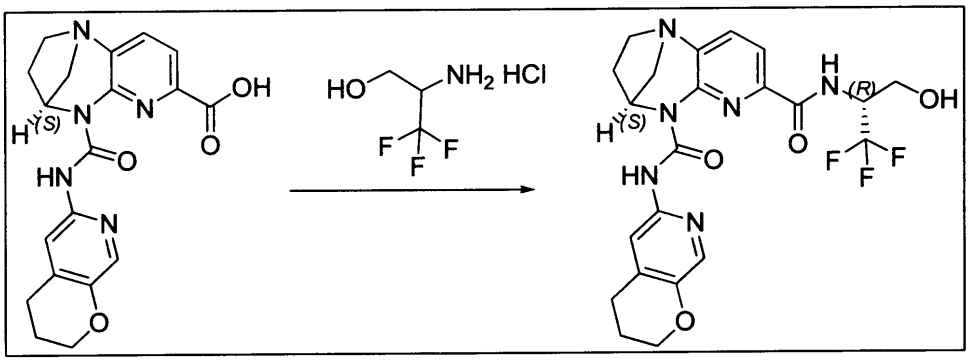
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）：δｐｐｍ　１３．６６（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，１Ｈ），８．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．７７，２．１９Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｑ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０６（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７３，９．７８，５．８６，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０７９７】

実施例１５９

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４６７】



（４Ｓ）－５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１９０ｍｇ、０．４９８ｍｍｏｌ）のＤＭ

Ｆ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２８４ｍｇ、０．７４７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２６１ｍＬ、１．４９５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－オール塩酸塩（１２４ｍｇ、０．７４７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。氷冷水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加し、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ジアステレオマー混合物を淡褐色固体として得た。ジアステレオ異性体をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムおよびＤＣＭ中２％ＭｅＯＨで溶出）によって分離すると、所望の（４Ｓ）－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、収率１５．６１％）が灰白色固体として得られた。アミン中心での絶対立体化学を真正の試料で確認した。キラルＨＰＬＣ保持時間は２．４６分である。［カラム：ＹＭＣ　ＡＭＹＬＯＳＥ－Ｃ（４．６×２５０ｍｍ）５ｕｍ；共溶媒：メタノール中０．５％ＤＥＡ；総流量：４ｇ／分；共溶媒％：４０％；温度：３０℃；ＡＢＰＲ：１００ｂａｒ；ＵＶ：２６５ｎｍ］ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９３．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９９分。

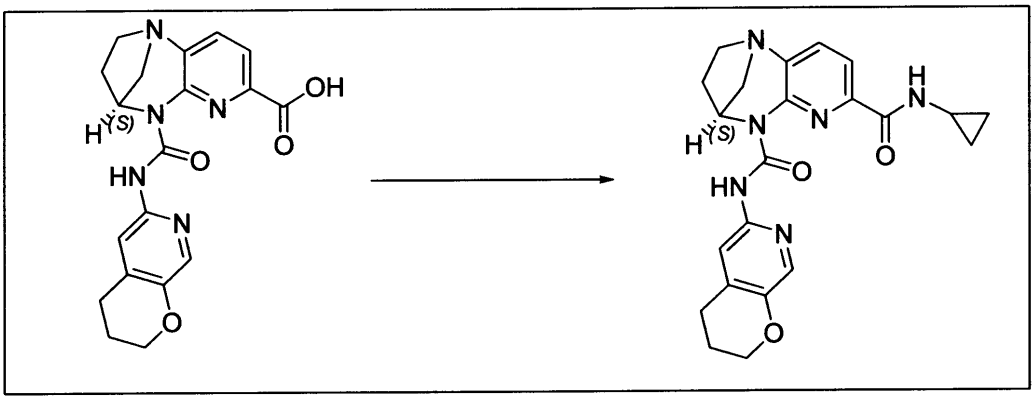
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．１４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．８２－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．０７－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．９５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．１４（ｍ，３Ｈ）

【０７９８】

実施例１６０

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４６８】



（４Ｓ）－５－（（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２９９ｍｇ、０．７８７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２７５ｍＬ、１．５７３ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、シクロプロパンアミン（５９．９ｍｇ、１．０４９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を

室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。氷冷水（２０ｍＬ）を上記反応混合物に添加し、得られた固体を濾過し、真空中で乾燥させて灰白色固体を得た。固体をジエチルエーテル（５ｍＬ）を用いて研和し、濾過し、真空中で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９６ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、収率４３．３％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０分。

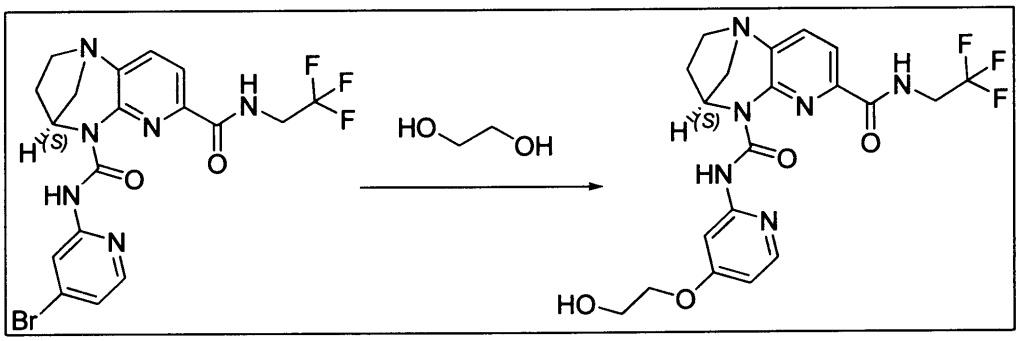
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．１０（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８２－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．０３－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９５－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１０（ｍ，３Ｈ），０．７９－０．９６（ｍ，４Ｈ）

【０７９９】

実施例１６１

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

【化４６９】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１ｇ、２．０６１ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（０．２９５ｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）およびエチレングリコール（０．３４５ｍＬ、６．１８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素を２０分間パージすることによって脱気した。次いで、リン酸三カリウム（１．０７７ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）、引き続いて$Pd_2(dba)_3$（０．１８９ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を密閉管中１００℃で１時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）を添加し、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗製化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ［１５０×１９ｍｍ　５ｕ］、移動相Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム水溶液；移動相Ｂ：アセトニトリル；方法：０／１０、１／１０、１０／５０、１２．０／５０、１２．１／１００、１８／１００、１８．１／１０、２１／１０；流量：１６ｍｌ／分；溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ

７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３５ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、収率１３．９０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６７．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．４９分。

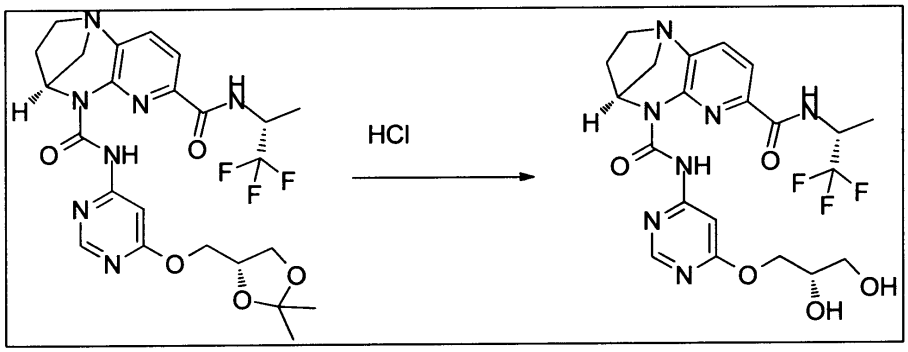
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．６７（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．７１Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．３０（ｍ，４Ｈ），３．９２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９２－２．１２（ｍ，２Ｈ）

【０８００】

実施例１６２

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

【化４７０】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．５ｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃で塩酸（０．１ｍＬ、０．９０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃で４時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３溶液（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル：溶離液：５％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ、収率３９．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝４．２９分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．０９（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．８５（ｍ，２Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８５，４．０６Ｈ

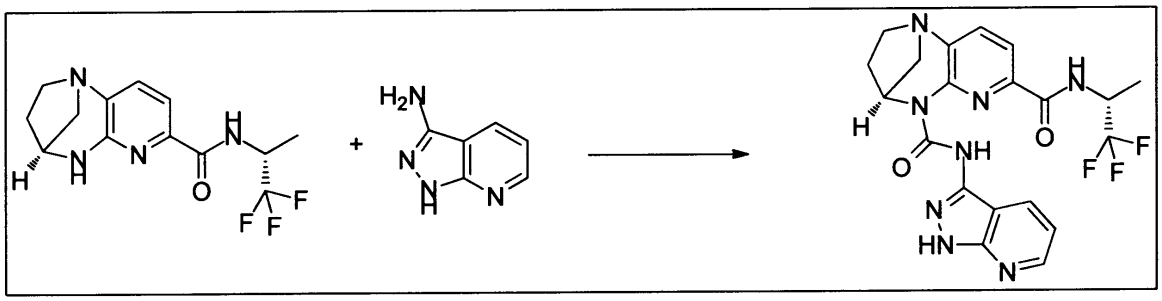
ｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８５，６．４７Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．１９－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０１】

実施例１６３

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

【化４７１】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（４００ｍｇ、１．３３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＴＥＡ（８０７ｍｇ、７．９９ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（３９５ｍｇ、１．３３２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間攪拌した。次いで、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３５７ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加し、７０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を室温に冷却し、水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中３％メタノールで溶出）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）、移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ：アセトニトリル；勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、９／９８、１２／９８、１２．１／５、１５／５；カラム温度：周囲、流量：０．８ｍｌ／分、希釈液：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、収率６１．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７８分。

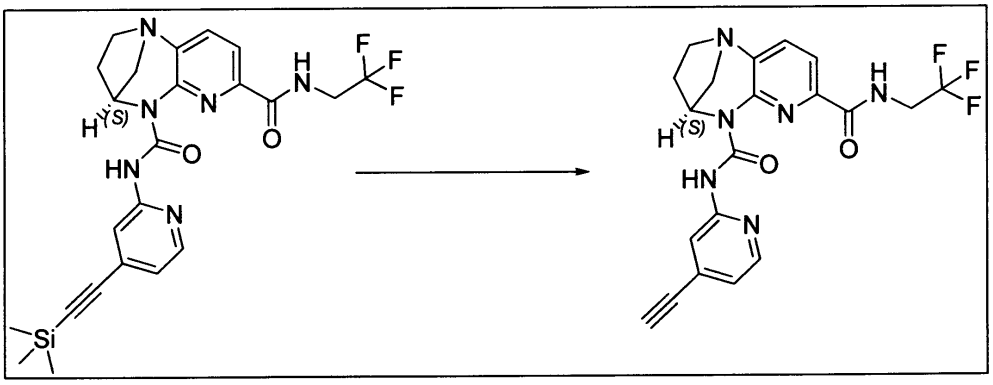
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．２１（ｓ，１Ｈ），１２．７０（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．４２－８．５６（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．２２，４．４９Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｄｑ，Ｊ＝１５．６２，７．６５Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－３．２５（ｍ，３Ｈ），２．９６－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，６．９３Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）

【０８０２】

実施例１６４

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

【化４７２】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－Ｎ５－（４－（（トリメチルシリル）エチニル）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７００ｍｇ、１．３９３ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温でフッ化カリウム（２０２ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を添加し、３時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ヘキサン中７０％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。メタノールを蒸発させ、反応混合物を水（１０ｍｌ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍｌ）で抽出した。有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－エチニルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７０ｍｇ、０．３９２ｍｍｏｌ、収率３３．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．３３分。

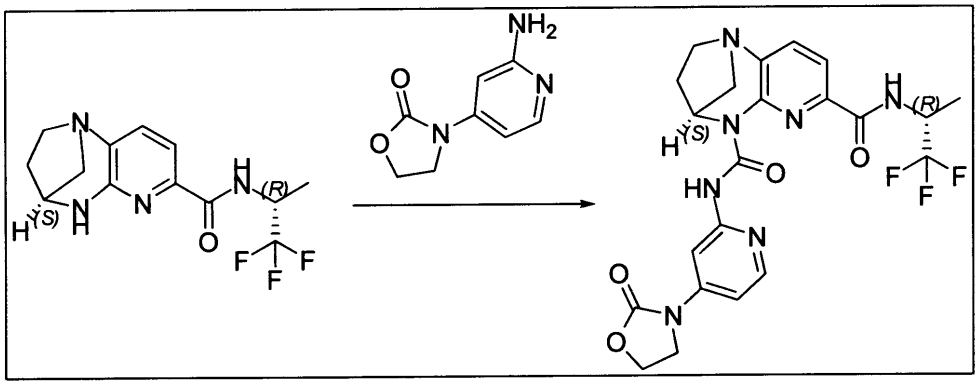
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．６６（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－８．３１（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．３２（ｍ，４Ｈ），２．９７－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．３１，６．９９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８０３】

実施例１６５

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

【化４７３】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＥＡ（０．６９６ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）および引き続いてトリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で３０分間攪拌した。３０分後、３－（２－アミノピリジン－４－イル）オキサゾリジン－２－オン（２６９ｍｇ、１．４９９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を８０℃で２４時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．３）。反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカメッシュ、溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－オキソオキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３８ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、収率７．４５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．９７分。

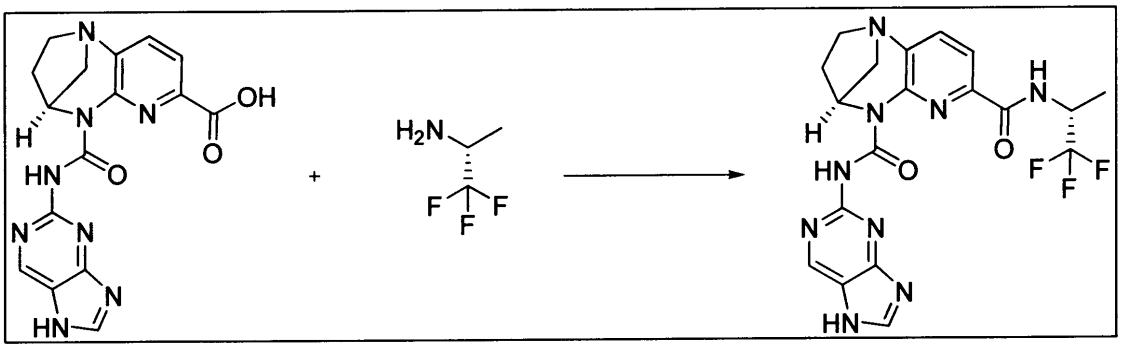
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．０７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．２５－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｓ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．０８Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄｄ，Ｊ＝１５．３５，７．４５Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０４】

実施例１６６

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

【化４７４】



（４Ｓ）－５－（（７Ｈ－プリン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１２０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１８７ｍｇ、０．４９１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．２２９ｍＬ、１．３１０ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（３７．０ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。次いで、水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、溶液を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＧＲＡＣＥ系精製（Ｃ－１８逆相カラム、溶離液：Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（７Ｈ－プリン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７５ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、収率４９．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６２．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$；R_t＝１．５５分。

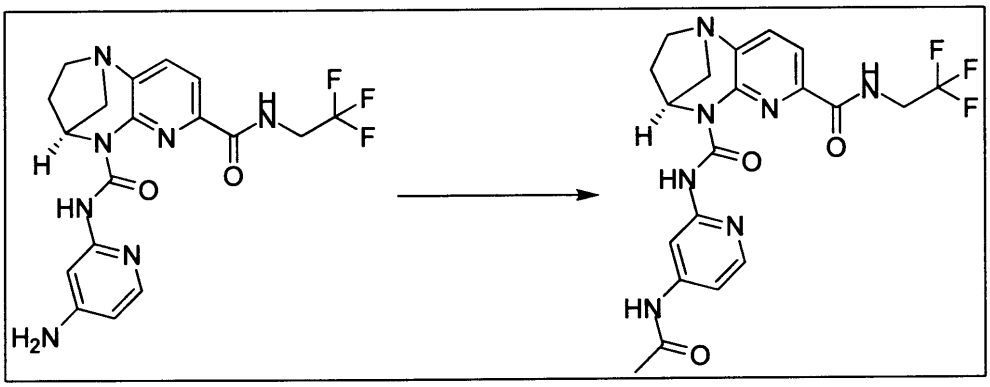
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．９５（ｓ，１Ｈ），１３．７５（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－５．０９（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．０３（ｍ，４Ｈ），２．４３（ｔｄ，Ｊ＝１４．２０，５．５９Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｔ，Ｊ＝１４．２５，６．９１Ｈｚ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８０５】

実施例１６７

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

【化４７５】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．９４９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃で、Ac_2O（０．４４８ｍＬ、４．７５ｍｍｏｌ）、Et_3N（０．７９４ｍＬ、５．７０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で６５時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２×３０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：ヘキサン中８０～８５％酢酸エチル）によって精製した。回収した分画を減圧下で濃縮すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アセトアミドピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、収率５１．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６４．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t：１．６１分。

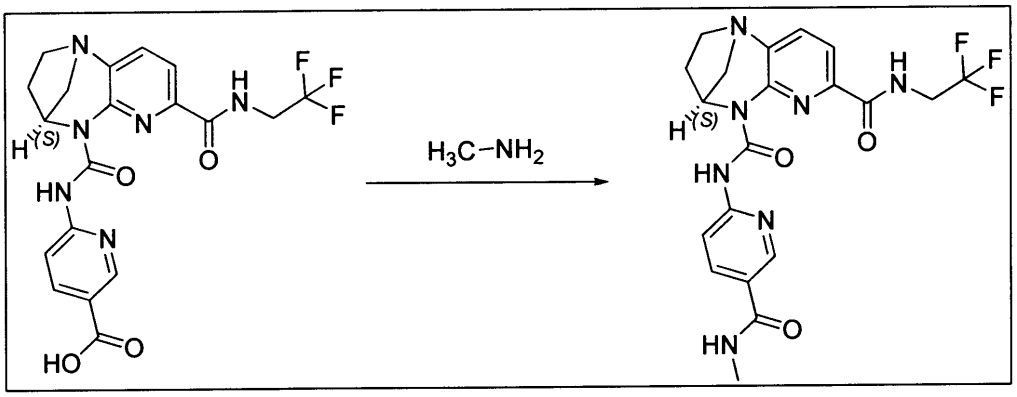
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．６６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，１Ｈ）．

【０８０６】

実施例１６８

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

【化４７６】



６－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ニコチン酸（６００ｍｇ、１．３３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（０．２３３ｍＬ、１．３３２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１０１３ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ）を添加し、２０分間攪拌した。メタンアミン（１０ｍＬ、５０．０ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に分配し、次いで、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４０ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ、収率６．４６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６４．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７７分。

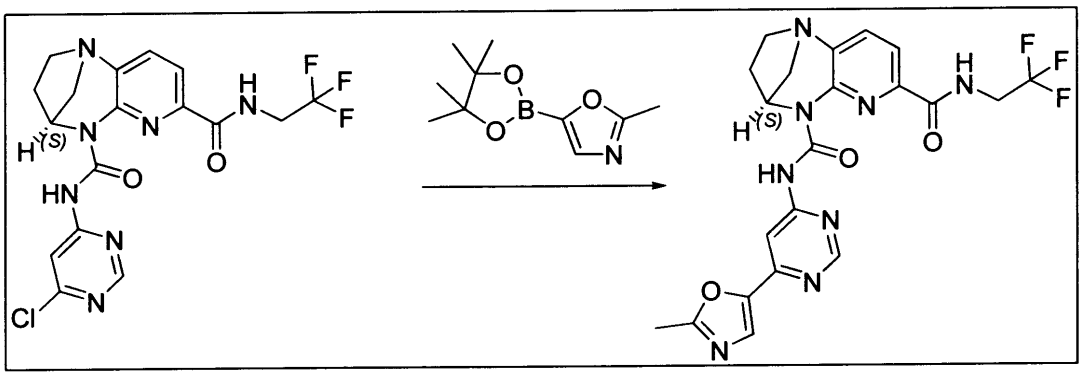
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４９（ｓ，１Ｈ），８．７６－８．８３（ｍ，１Ｈ），８．６５（ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．４８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝８．６６，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．７７，０．６６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．８１（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．２９（ｓ，３Ｈ），２．９５－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．３８Ｈｚ，３Ｈ），２．２２（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．９３－２．０３（ｍ，１Ｈ）．

【０８０７】

実施例１６９

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

【化４７７】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．９０５ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２４６ｍｇ、１．１７７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）中攪拌溶液に、室温で酢酸カリウム（１７８ｍｇ、１．８１１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を窒素で１５分間脱気し、次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（７３．９ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を９０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（８０ｍＬ）を添加し、次いで、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨを使用）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ、収率２４．５０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８９．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９７分。

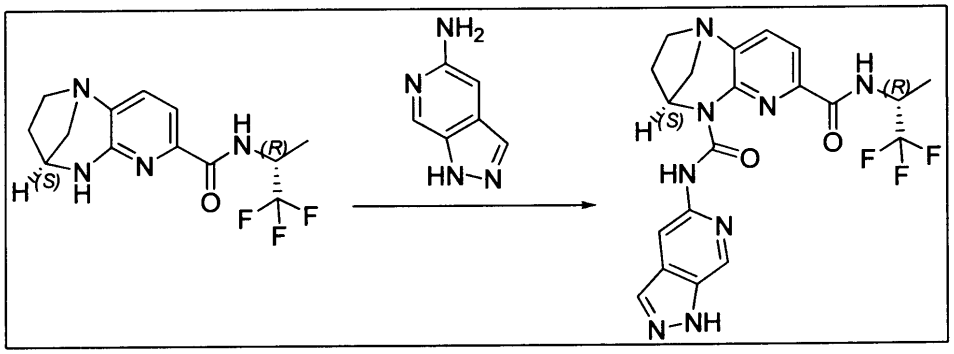
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １３．５２（ｓ，１Ｈ），８．８４（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．８８（ｍ，３Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｔ，Ｊ＝１７．７０，８．５８Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－３．２２（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｄｔ，Ｊ＝１３．７０，６．９６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８０８】

実施例１７０

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

【化４７８】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（０．３ｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温でEt_3N（０．６９６ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）、トリホスゲン（０．２９６ｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を添加し、１時間攪拌した。次いで、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－アミン（０．３３５ｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６５℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：ヘキサン中７０％酢酸エチル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．０８５ｇ、０．１８３ｍｍｏｌ、収率１８．３３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１７．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９１分。

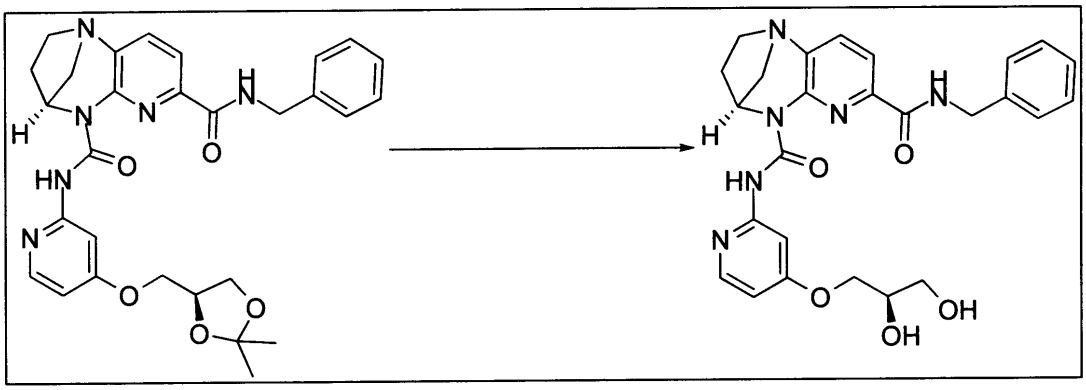
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．１９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１０．１２－１０．６７（ｍ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），７．８３－８．２４（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．９８－５．３０（ｍ，１Ｈ），２．９６－３．４１（ｍ，４Ｈ），２．３５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．３９－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０８０９】

実施例１７１

合成（４Ｓ）－Ｎ７－ベンジル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド

【化４７９】



（４Ｓ）－Ｎ７－ベンジル－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３５０ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、室温で２Ｍ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ、１．０００ｍｍｏｌ）を添加し、３時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．２）。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（１５ｍＬ）溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－ベンジル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４２ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、収率４３．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０５．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．５３分。

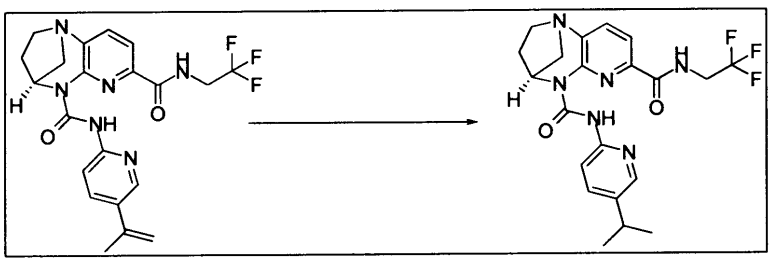
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．７１（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，２Ｈ），７．１９－７．３５（ｍ，３Ｈ），６．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．６９－４．８３（ｍ，２Ｈ），４．００－４．２５（ｍ，３Ｈ），３．７９－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．００－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．５０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９０－２．１８（ｍ，２Ｈ）

【０８１０】

実施例１７２

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

【化４８０】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（プロパ－１－エン－２－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７

－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素を３分間流し、次いで、Ｐｄ－Ｃ（９５ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を窒素条件下で添加した。反応塊を水素バルーン下、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒｆ値：０．６）。反応塊をｃｅｌｉｔｅ床を通して濾過し、エタノール（３０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、淡褐色粘性油を得た。これを分取ＨＰＬＣ（ＸＴｅｒｒａ　ＲＰ１８（２５０×１９ｍｍ、１０ｕ；移動相－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル、方法％Ｂ／時間：０／６０、８．４／６０、８．５／１００、１２．５／１００、１２．６／６０、１６／６０；流量：１８ｍｌ／分；溶解度：メタノール＋ＡＣＮ＋ＴＨＦ）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－イソプロピルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３１０ｍｇ、０．６８２ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．４７分。

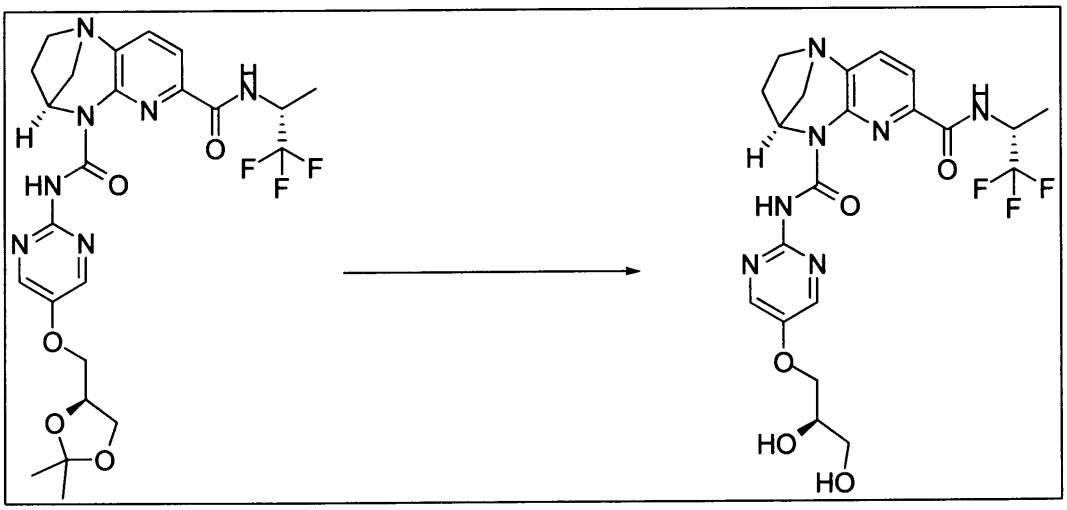
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．２７（ｓ，１Ｈ），８．６１－８．７７（ｍ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．８１（ｍ，３Ｈ），５．４１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，６Ｈ）．

【０８１１】

実施例１７３

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

【化４８１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（０．５６７ｍＬ、６．８０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間撹拌した（ＴＬＣ溶出系：１００％ＥｔＯＡｃ、

Ｒｆ－０．４、ＵＶ活性）。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し（ｐＨ－８～９まで）、沈殿した固体を濾過し、乾燥させて粗生成物を得た。粗化合物をジエチルエーテル（５ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５３ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ、収率６５．７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．５５分。

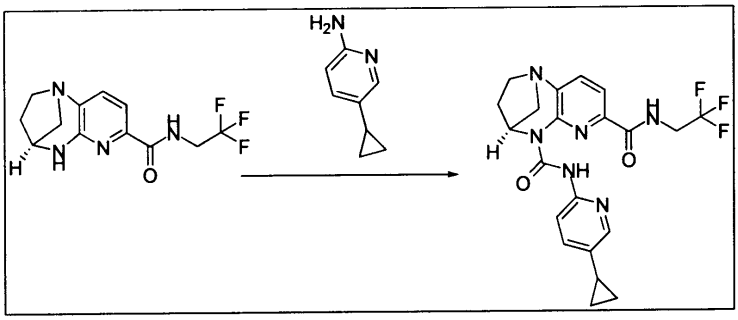
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．７３（ｍ，１Ｈ），５．７０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．３５，８．１１Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－４．２７（ｍ，３Ｈ），３．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．７３Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．８４（ｍ，１Ｈ），２．９１－３．３７（ｍ，４Ｈ），２．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．７３Ｈｚ，１Ｈ），２．２１－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．９５－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．６０（ｍ，３Ｈ）．

【０８１２】

実施例１７４

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

【化４８２】



（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（８００ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下室温でトリホスゲン（８２９ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．１６９ｍＬ、８．３８ｍｍｏｌ）を添加し、１時間撹拌した。次いで、５－シクロプロピルピリジン－２－アミン（４５０ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を添加し、得られた反応混合物を８０℃で１６時間撹拌した（ＴＬＣ系ＤＣＭ中の５％メタノール。Ｒｆ値：０．６）。反応混合物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、およびCH_2Cl_2／ＭｅＯＨで溶出）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｕｎｆｉｒｅ（１５０×１９）ｍｍ、５ｕ；移動相－Ａ：１０ｍｍ重炭酸アンモニウム、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法（Ｔ／％Ｂ）：０／６０、１０／６０、１０．１／１００、１３／１００、１３．１／６０；流量：１８ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６５ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、収率５．１８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４７．３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３４分。

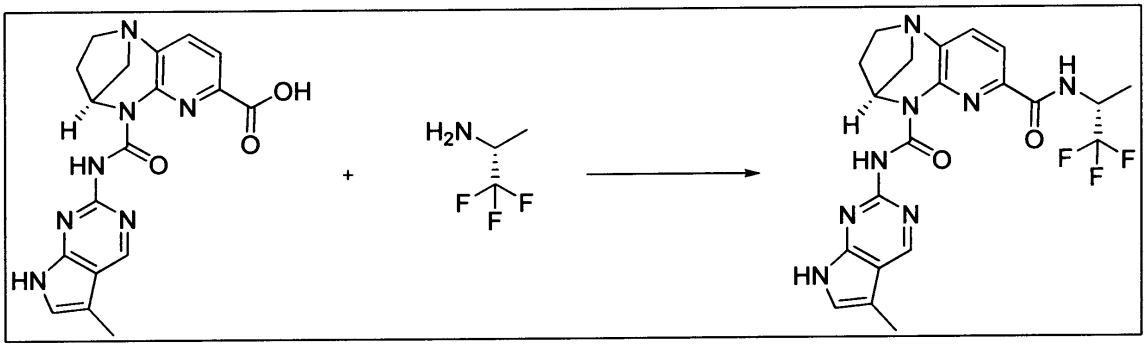
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ １３．２８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝８．４４，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．０３－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．００（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．３０（ｍ，１Ｈ），１．８３－２．０５（ｍ，２Ｈ），０．９０－１．０６（ｍ，２Ｈ），０．６１－０．７５（ｍ，２Ｈ）．

【０８１３】

実施例１７５

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

【化４８３】



（４Ｓ）－５－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３７６ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．４６０ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（７４．５ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：Ｒ$_f$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をＧＲＡＣＥ（Ｃ－１８逆相カラム、溶離液：水中０．１％ギ酸中７０％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０５ｍｇ、０．２１９ｍｍｏｌ、収率３３．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７５．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝１．６７分。

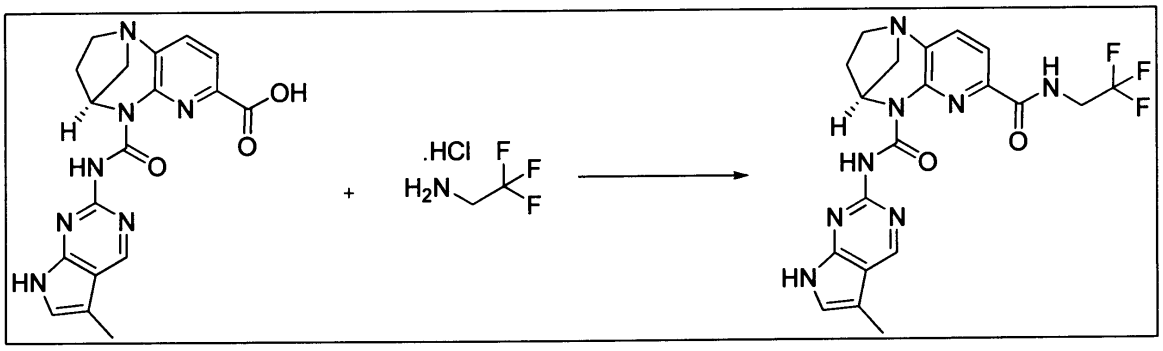
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δｐｐｍ １３．５４（ｓ，１Ｈ），１０．５７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝１４．２５，７．３４Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，３Ｈ）．

【０８１４】

実施例１７６

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

【化４８４】



（４Ｓ）－５－（（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３７６ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．４６０ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（８９ｍｇ、０．６５９ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。次いで、反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をＧＲＡＣＥ（Ｃ－１８逆相カラム、溶離液：水中０．１％ギ酸中５０％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ、収率４７．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５９分。

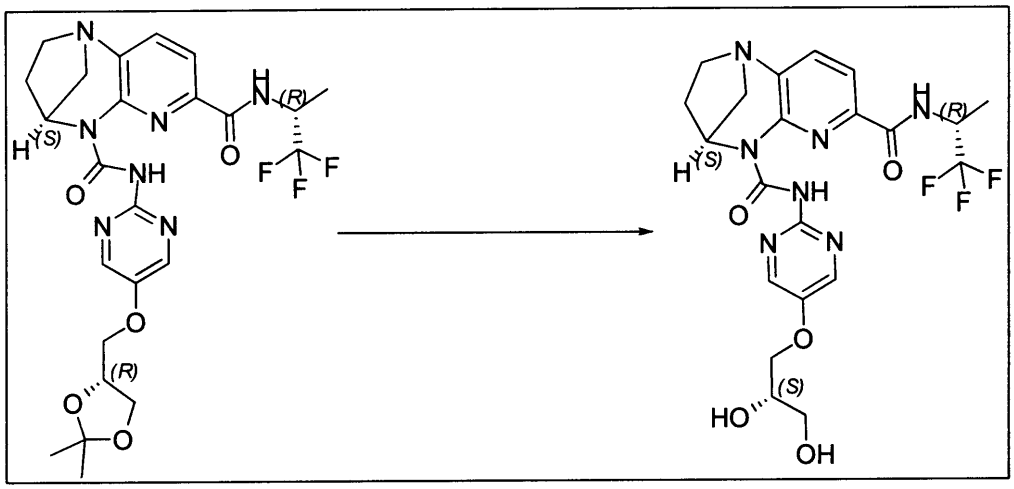
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）：δｐｐｍ １３．９５（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．８２（ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０９－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝１４．４７，７．２３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８１５】

実施例１７７

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

【化４８５】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で塩酸（４ｍｌ、１３２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を３０℃で２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．１５；ＵＶ活性）。次いで、溶媒を蒸発させ、飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、得られた固体を濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、収率４９．９％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；Ｒｔ＝１．５４分。

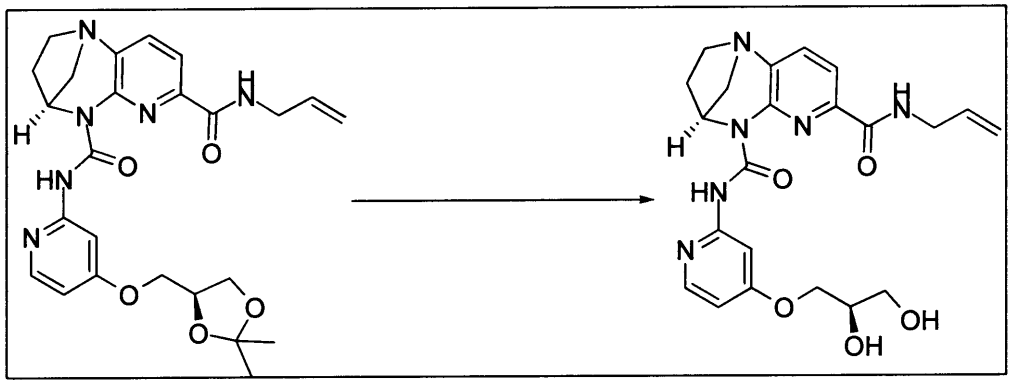
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．９０（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｓ，２Ｈ），８．３１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．６４（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．９８，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝１０．０８，６．１４Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．５０　３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２３－２．９１（ｍ，４Ｈ），２．２９－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１３．９２，７．０７Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１６】

実施例１７８

（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４８６】



（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．０１１ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で２Ｍ　ＨＣｌ（０．７５ｍＬ、１．５００ｍｍｏｌ）を添加し、３時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．２）。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（１５ｍＬ）溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、粗化合物を固体として得た。固体生成物をジエチルエーテル（１０ｍＬ）を用いて研和し、濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ、収率８７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．２４分。

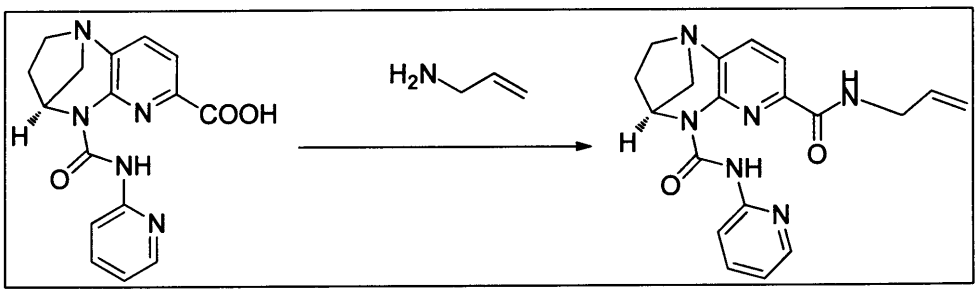
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．７９（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．８４－６．１１（ｍ，１Ｈ），５．５７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－４．２７（ｍ，５Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．８６－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３２（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４７，９．４８，５．０１，５．０１Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．３６，７．２９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８１７】

実施例１７９

（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４８７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のピリジン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下０℃でＥＤＣ（８８４ｍｇ、４．６１ｍｍｏｌ）を添加し、０℃で５０分間撹拌し、次いで、プロパ－２－エン－１－アミン（１７６ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。１６時間後、水（１００ｍｌ）を反応混合物に添加し、酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して粗化合物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：３％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８７ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ、収率１５．３２％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．７９分。

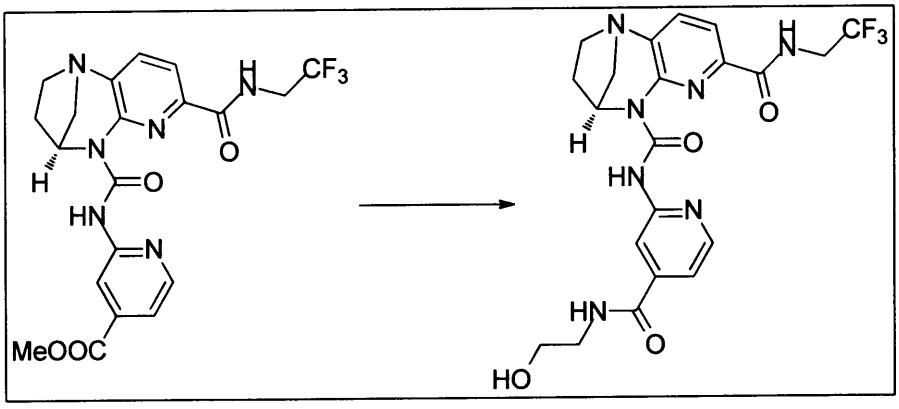
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．６５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．２３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），６．０８－５．９５（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．２５（ｍ，１Ｈ），５．１８（ｄｄ，Ｊ＝１０．１９，１．４３Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９３（ｍ，１Ｈ）．

【０８１８】

実施例１８０

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

【化４８８】



メチル２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（４００ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）およびエタノールアミン（１ｍＬ、０．８６１ｍｍｏｌ）の混合物を密閉管中９０℃で２時間撹拌した。（ＴＬＣ　ＥｔＯＡＣ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）、反応混合物を室温に冷却させ、氷冷水（１０ｍＬ）で希釈し、得られた固体を濾過し、乾燥させ、エタノールを用いて研和すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０１ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、収率２３．７６％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９４．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。R_t＝１．６５分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．７９（ｓ，１Ｈ），８．４６－８．２３（ｍ，２Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄｔｄ，Ｊ＝１５．２４，８．９９，８．９９，６．２５Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．７５－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．２８，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．４２－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，１Ｈ）．

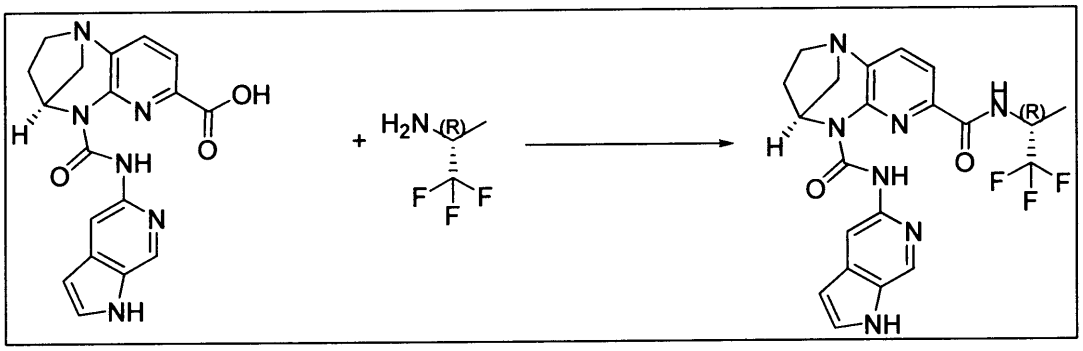
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δｐｐｍ　１３．２０（ｓ，１Ｈ），１３．０３（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），８．３１－８．５０（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．９６（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．４２（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．８１Ｈｚ，１Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．７７－２．０１（ｍ，２Ｈ）．

【０８１９】

実施例１８１

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

【化４８９】



（４Ｓ）－５－（（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（１．４３８ｍＬ、８．２３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（９３９ｍｇ、２．４７０ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（２７９ｍｇ、２．４７０ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％酢酸エチル；R_f＝０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、１５分間攪拌した。沈殿した固体をブフナー漏斗を通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：ヘキサン中８０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．６０８ｍｍｏｌ、収率３６．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６０．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５７分。

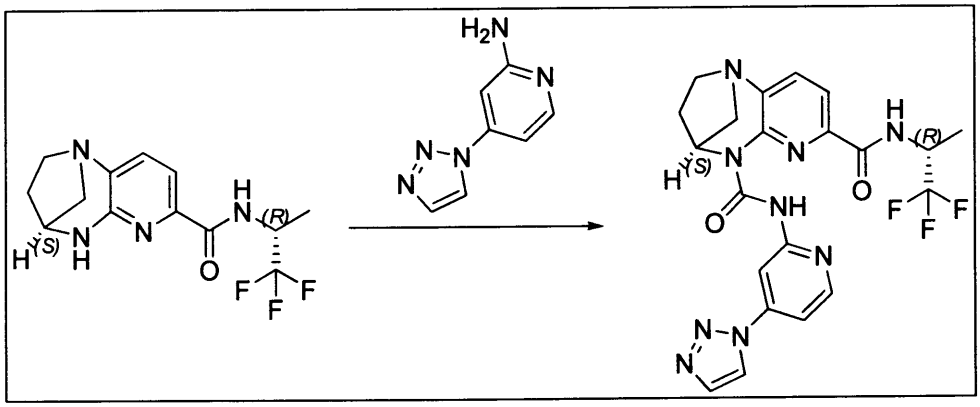
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．０７（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．２９（ｍ，２Ｈ），８．２１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝３．０１，２．０３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２０】

実施例１８２

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

【化４９０】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（７５ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン（０．１７４ｍＬ、１．２４９ｍｍｏｌ）、引き続いてトリホスゲン（７４．１ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）を密閉管中０℃で添加し、室温で１時間攪拌した。次いで、４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－２－アミン（６０．４ｍｇ、０．３７５ｍｍｏｌ）を添加し、７０℃で１５時間攪拌した。（ＴＬＣ系：１００％酢酸エチル、Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ｎ－ヘキサン中９０％酢酸エチル）によって生成すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、収率３２．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．１３分。

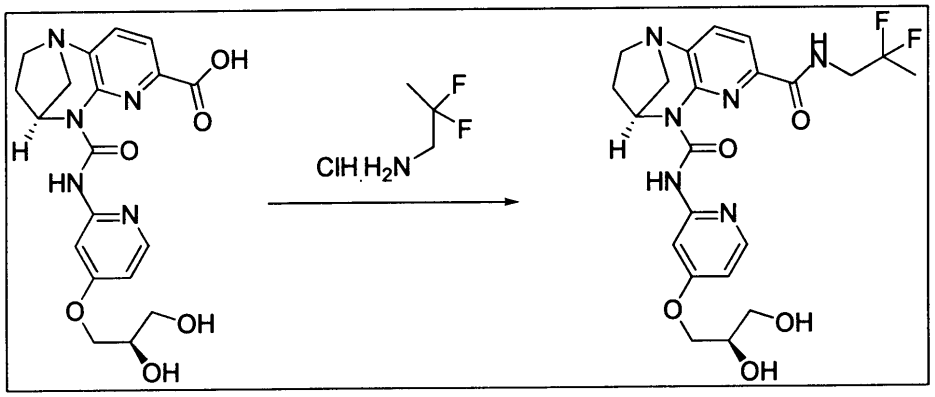
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．５４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｄ，Ｊ＝１．９７Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，２Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｔ，Ｊ＝９．４８，７．４３Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２１】

実施例１８３

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４９１】



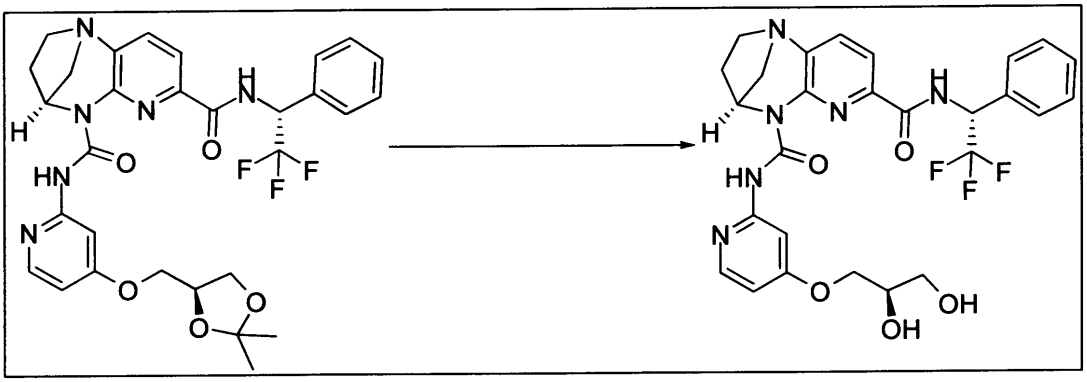
（４Ｓ）－５－（（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、１．９２６ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロプロパン－１－アミン塩酸塩（３８０ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（８７９ｍｇ、２．３１１ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．６７３ｍＬ、３．８５ｍｍｏｌ）を添加し、１８時間攪拌した。（ＴＬＣ系：１００％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．４）。反応混合物を水（３０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）、移動相Ａ：０．０１Ｍ重炭酸アンモニウム　移動相Ｂ：ＡＣＮ、勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、８／９５、１２／９５、１２．１／５、１５／５、カラム温度：周囲、流量：１．０ｍｌ／分、希釈液：ＡＣＮ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、収率９．２６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９３．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．３８分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４２（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．５９Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１８．９６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２２】

実施例１８４

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

【化４９２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４５０ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で２Ｍ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ、１．０００ｍｍｏｌ）を添加し、３時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ　Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（１５ｍＬ）溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテル（５ｍｌ）およびペンタン（１０ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．５５７ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５７３．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；Ｒｔ＝１．８３分。

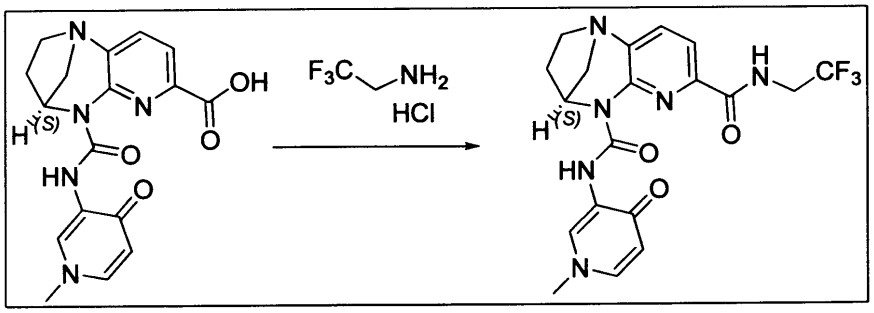
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．２０（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．８３（ｍ，３Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．４１（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），６．０４－６．２５（ｍ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－４．２７（ｍ，３Ｈ），３．８５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．６２Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．８４Ｈｚ，１Ｈ），３．１７－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２８，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３４（ｄｔ，Ｊ＝９．８１，４．８５Ｈｚ，１Ｈ），１．８７－２．１５（ｍ，２Ｈ）

【０８２３】

実施例１８５

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

【化４９３】



（４Ｓ）－５－（（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（４０１ｍｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．６１４ｍＬ、３．５２ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１１４ｍｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、収率５８．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７２分。

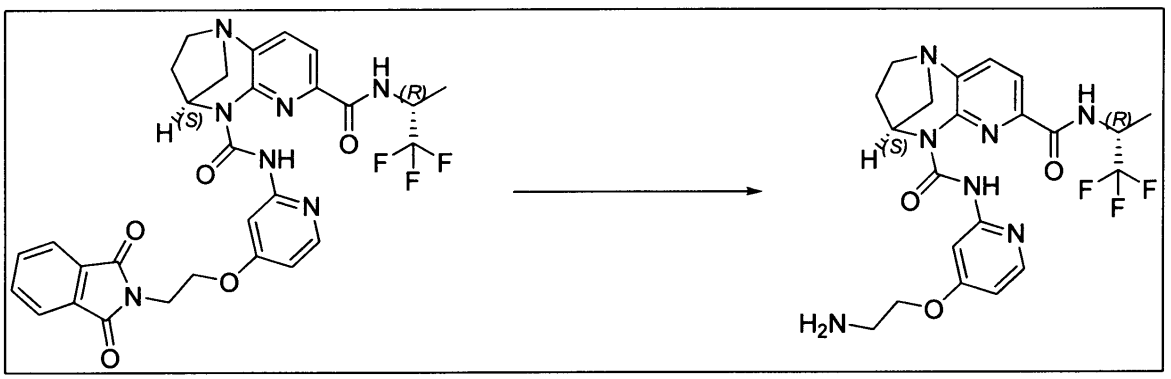
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．２５（ｓ，１Ｈ），１０．３３（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．０９（ｍ，３Ｈ），２．９１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１４．３１，７．２１Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８２４】

実施例１８６

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

【化４９４】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（１，３－ジオキソイソインドリン－２－イル）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．４９２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でヒドラジン水和物（１ｍＬ、３１．９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル；Ｒｆ：０．１；ＵＶ活性）。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ｎ－ヘキサン中９０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－アミノエトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０．１$[M+H]^+$、Ｒｔ＝３．４３分。

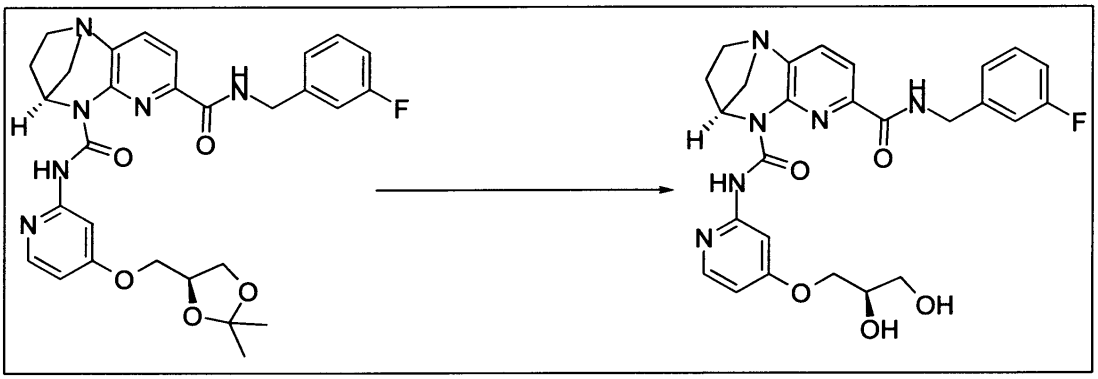
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．２７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－５．００（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝５．１５Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．０８（ｍ，７Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２５】

実施例１８７

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（３－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４９５】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（３－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．７１１ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＣｌ（０．２１６ｍＬ、７．１１ｍｍｏｌ）を添加し、３時間撹拌した。（ＴＬＣ系：Ｒｆ－０．１、ＥｔＯＡｃ、ＵＶ活性）。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和して固体生成物を得て、濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピ

リジン－２－イル）－Ｎ７－（３－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、収率６６．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２３．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．６２分。

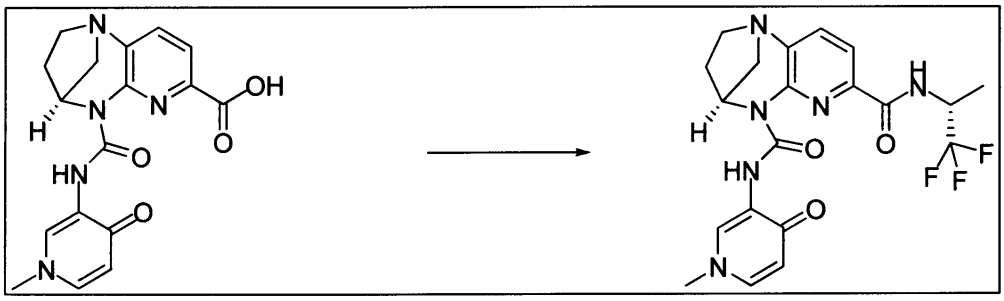
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．７２（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，３Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．８７Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｔｄ，Ｊ＝８．２８，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．６８（ｍ，２Ｈ），４．１９－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．８６－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．１８－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，２Ｈ）

【０８２６】

実施例１８８

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

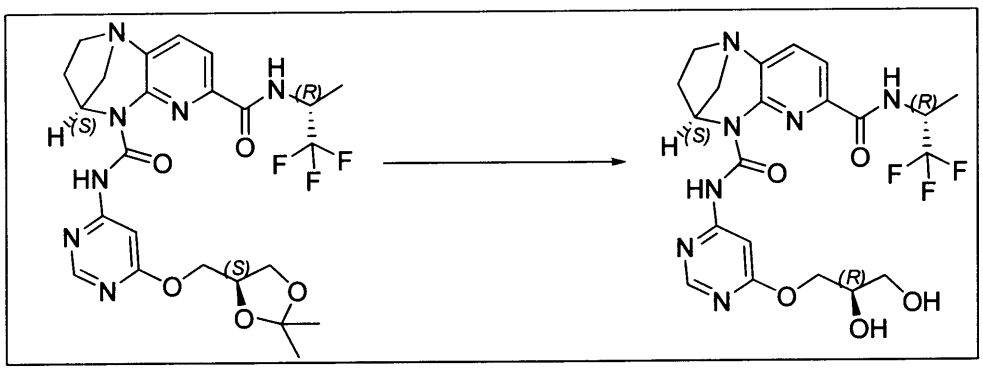
【化４９６】



（４Ｓ）－５－（（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．７０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中溶液に、２５℃で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（１３７ｍｇ、０．９１５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．１８４ｍＬ、１．０５５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４０１ｍｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を水（４０ｍＬ）でクエンチし、１５分間攪拌した。得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル（２０ｍＬ）、ｎ－ペンタン（２５ｍＬ）を用いて研和し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８５ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ、収率５６．９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．８６分。

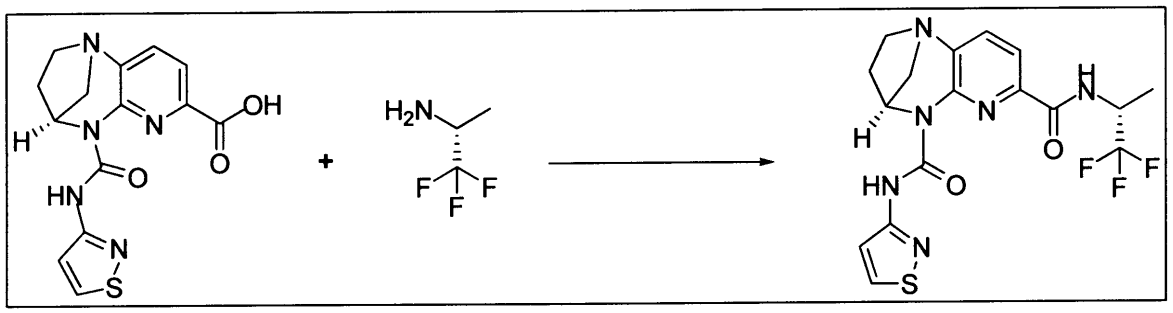
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １２．３０（ｓ，１Ｈ），１０．０１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．４０（ｍ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．０５－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．８９－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１４．３６，７．２９

Ｈｚ，１Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）
【０８２７】
実施例１８９
（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化４９７】



４（Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．１４ｇ、０．２５４ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（０．３０４ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ、３６％）を添加し、３時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによって塩基性化し（ｐＨ－８～９まで）、次いで、濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテル（１０ｍＬ）を用いて研和すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．０８５ｇ、０．１６６ｍｍｏｌ、収率６５．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７６分。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４４（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｑ，Ｊ＝１６．８３，７．２５Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．６１（ｍ，２Ｈ），４．０２－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．３５（ｍ，３Ｈ），２．９７－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），２．２６－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．５２，７．１０Ｈｚ，１Ｈ），１．５２－１．６３（ｍ，３Ｈ）．
【０８２８】
実施例１９０
（４Ｓ）－Ｎ５－（イソチアゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化４９８】



（４Ｓ）－５－（イソチアゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．２０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１３７ｍｇ、１．２０７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（６８９ｍｇ、１．８１１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２６５ｍＬ、７．２４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ；R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中２８％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（イソチアゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．５３６ｍｍｏｌ、収率４４．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．２２分。

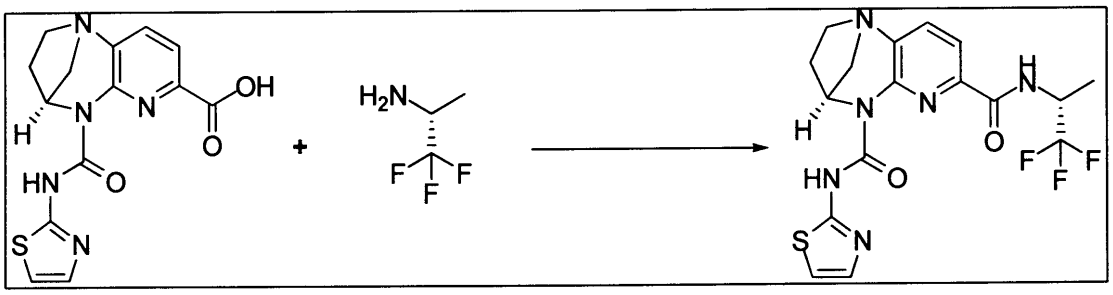
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝３．０，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｔｄ，Ｊ＝７．２，９．５Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２９】

実施例１９１

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

【化４９９】



（４Ｓ）－５－（チアゾール－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２７０ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（９２ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４６５ｍｇ、１．２２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８５４ｍＬ、４．８９ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ；R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中３４％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（チアゾール－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、収率９．０９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２７．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１８分。

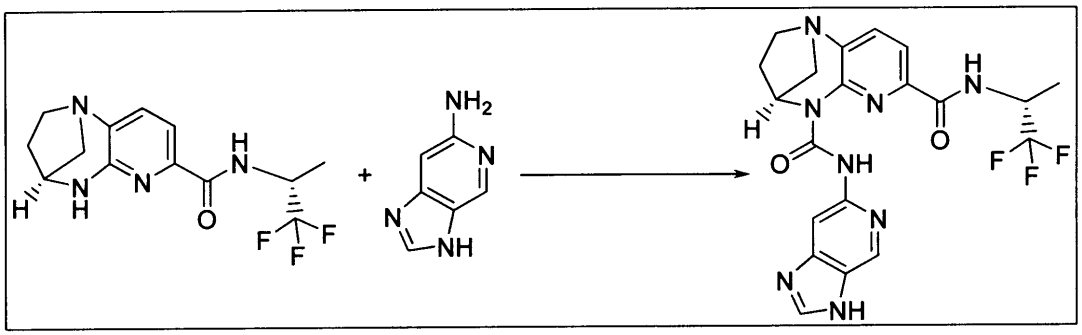
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．８９（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３３（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝３．０，５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－４．９０（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０９－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８３０】

実施例１９２

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

【化５００】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、室温でＴＥＡ（０．８３６ｍＬ、５．９９ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を添加し、１時間攪拌した。次いで、３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－アミン（１３４ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を６５℃で１６時間加熱した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ；R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２×３０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、生成物をＡ中２０％Ｂで溶出）によって精製し、化合物分画を濃縮し、$NaHCO_3$の飽和溶液で塩基性化し、水層をＤＣＭで抽出した。ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３６ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、収率７．８２％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．６４分。

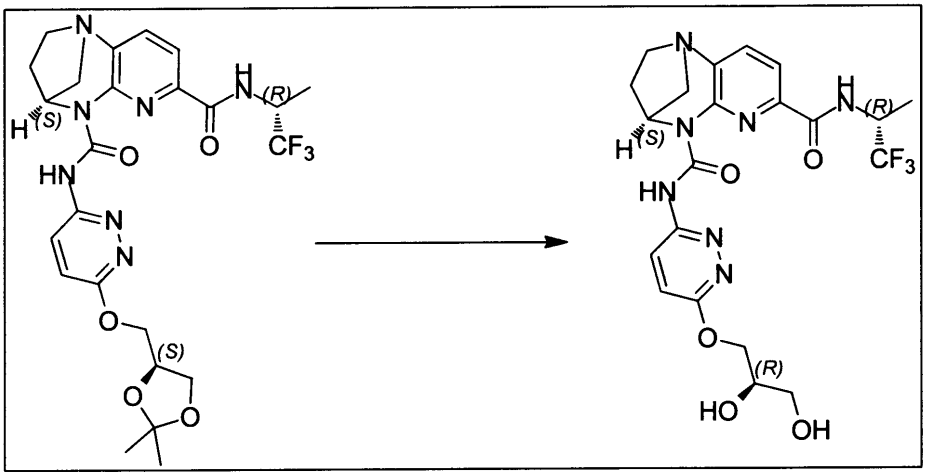
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δｐｐｍ １３．０４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１２．７５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３３（ｂｒ ｓ，２Ｈ），８．２４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ ｓ，２Ｈ），５．５０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），３．２０－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．２４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．９８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），１．５９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８３１】

実施例１９３

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

【化５０１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．２７２ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ（１．５ｍＬ、９．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．３）。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０１ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、収率７１．７％）が褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．６８分。

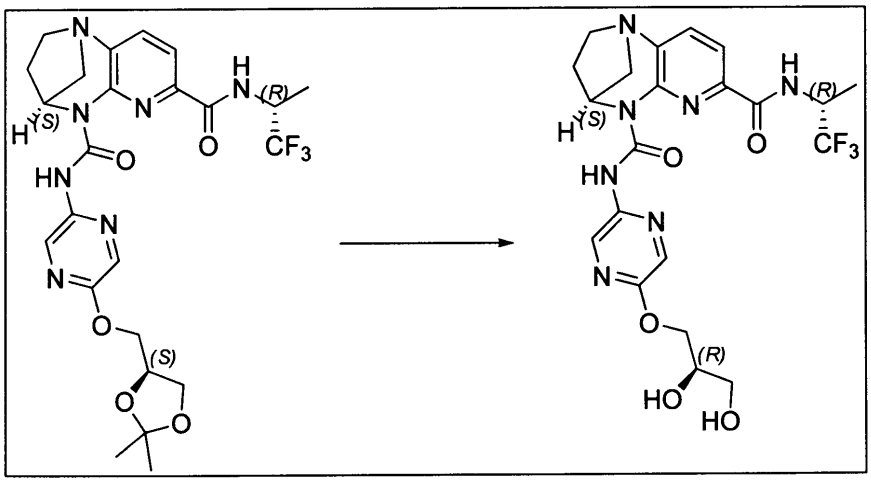
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．８１（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１３-４．９３（ｍ，１Ｈ），４．６８-４．５０（ｍ，２Ｈ），４．１４-４．０７（ｍ，１Ｈ），３．８２-３．６６（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｓ，１Ｈ），３．３２-３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０６-３．００（ｍ，１Ｈ），２．４０-２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８３２】

実施例１９４

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

【化５０２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃で塩酸（２ｍＬ、３９５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴加した。次いで、反応混合物を３０℃で３０分間攪拌した（ＴＬＣ：酢酸エチル、R_f＝０．３、ＵＶ活性）。有機溶媒を反応混合物から減圧下で完全に蒸発させ、得られた粗生成物を重炭酸ナトリウム溶液（１５ｍＬ）で中和し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をｎ－ペンタン（２×２０ｍＬ）を用いて研和し、ブフナー漏斗を通して濾過し、ｎ－ペンタンですすぐと、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４５ｍｇ、０．４６６ｍｍｏｌ、収率５１．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７２分。

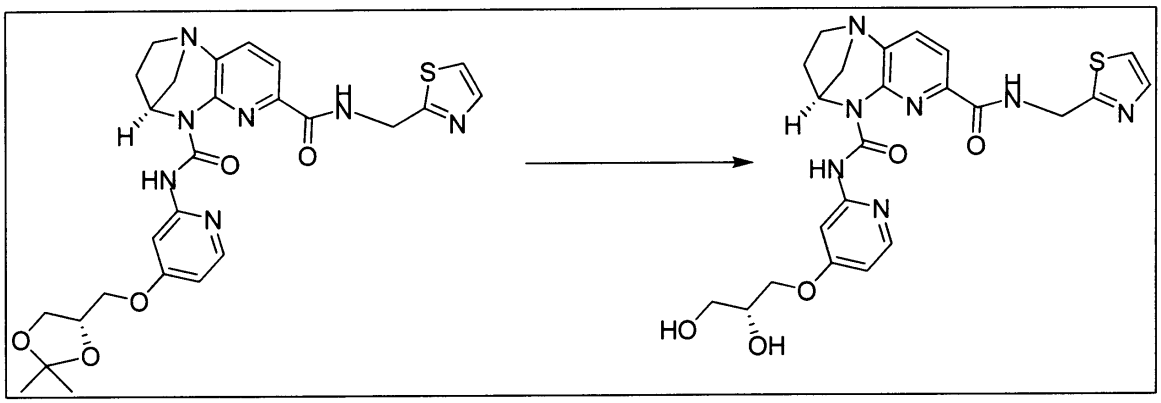
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．１１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．８８（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．６０（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄｑ，Ｊ＝１６．８５，７．２４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，３Ｈ）．

【０８３３】

実施例１９５

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－２－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５０３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－２－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（０．４５９ｍＬ、５．４４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し（ｐＨ８～９まで）、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水（５ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×５０ｍＬ）に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空下で蒸発させ、粗生成物をペンタン（２×１０ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－２－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０４ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ、収率７２．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．３３分。

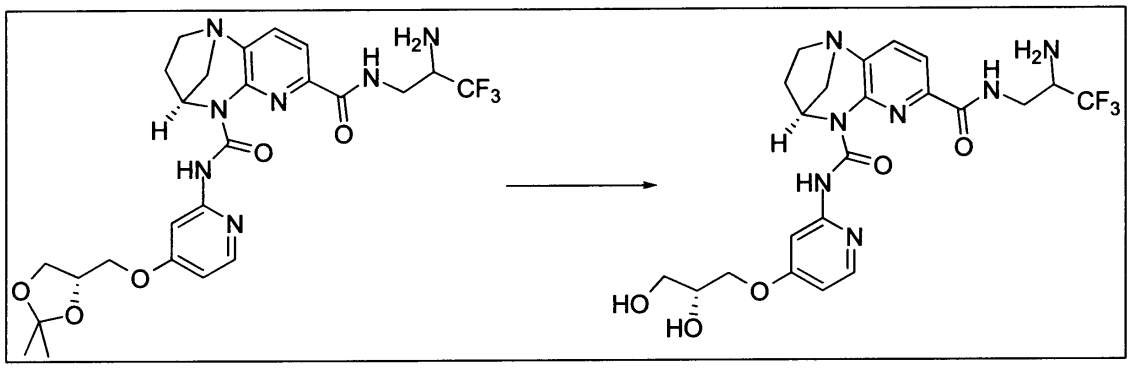
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δｐｐｍ　１４．０３－１３．０５（ｍ，１Ｈ），９．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．６６－７．５０（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．９５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，４Ｈ），４．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２３－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８０（ｍ，１Ｈ）

【０８３４】

実施例１９６

（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５０４】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドのキラルＳＦＣで最も速く溶出する異性体（５００ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中溶液に、室温でＨＣｌ水溶液（０．０７７ｍＬ、０．８８４ｍｍｏｌ）を添加し、２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ値：０．１）。溶媒を蒸発させ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）で中和した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３５５ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２６．２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．２１分。

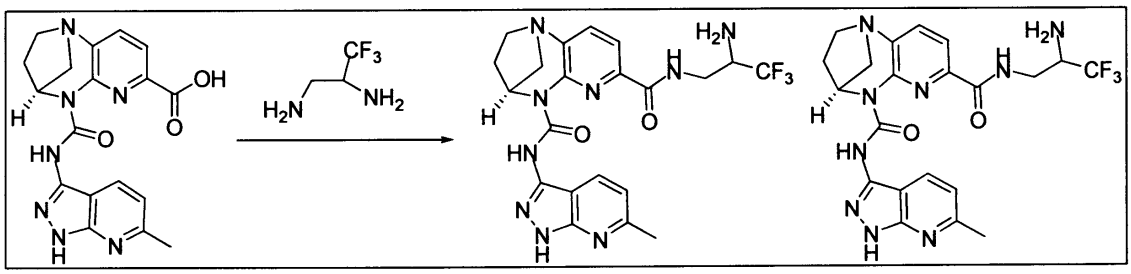
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１３．１８（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．６７（ｍ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．７４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，６．２５Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．７６－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．０３（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．０１－１．８５（ｍ，１Ｈ）．

【０８３５】

実施例１９７

（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５０５】



（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）

カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．００ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（１．００２ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３８１ｍＬ、７．９１ｍｍｏｌ）、引き続いて３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミン（０．４０５ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を冷水（１００ｍＬ）で希釈し、室温で１５分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物が得られた。ジアステレオマーをキラルＳＦＣ（カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２１ｍｍ、５μ）、％CO_2：６０．０、％共溶媒：４０．０（メタノール中０．５％ＤＥＡ）、総流量：７０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２１６ｎｍ、スタック時間：４．０分、充填／注入：４．０ｍｇ、溶解度：メタノール；総注入回数：２００、機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。

ピーク１：最も速く溶出する異性体の分画を濃縮し、次いで、ジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ、収率１１．１７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９０．２２［Ｍ＋１］$^+$、Ｒｔ＝１．４９分。

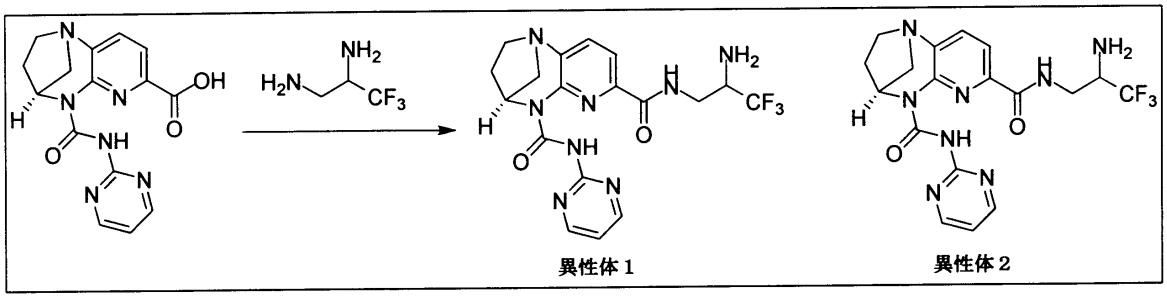
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０７－１２．８６（ｍ，１Ｈ），１２．７４（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．４８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．７２Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．２０－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）．

【０８３６】

実施例１９８

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

【化５０６】



（４Ｓ）－５－（ピリミジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（６．９９ｇ、１８．３９ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（６．４２ｍＬ、３６．８ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、固体３，３，３－トリフルオロプロパン－

１，２－ジアミン（１．８８４ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．３）。反応混合物を冷水（６０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、Ａ中３０％Ｂで溶出）によって精製した。合わせた生成物分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化し、水層をＤＣＭで抽出した。合わせたＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させると、所望の生成物がジアステレオマー混合物として得られた（１．５ｇ、ＬＣＭＳ－９２％）。ジアステレオマーを、キラルＳＦＣ精製（カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ－ＩＥ（２５０ｘ３０）ｍｍ、５ｕ；移動相－Ａ：ｎ－ヘキサン中０．２％イソプロピルアミン；移動相－Ｂ：エタノール；方法－イソクラティック２０：８０（Ａ：Ｂ）；流量：４０ｍｌ／分；温度：周囲；波長：２６４ｎｍ；実行時間：３３分；スタッキング時間：１７分　溶解度：わずかにＤＣＭを添加したエタノール；充填性／注入：１３．２１ｍｇ／注入；総注入：１１４；機器の詳細：ＹＭＣ　ｐｒｅｐ－０２）によって分離すると、未知の絶対立体化学を有する２種の単一異性体が得られた。速く溶出する異性体の分画を濃縮し、クロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、Ａ中３２％Ｂで溶出）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ、収率２．８０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．２９分。

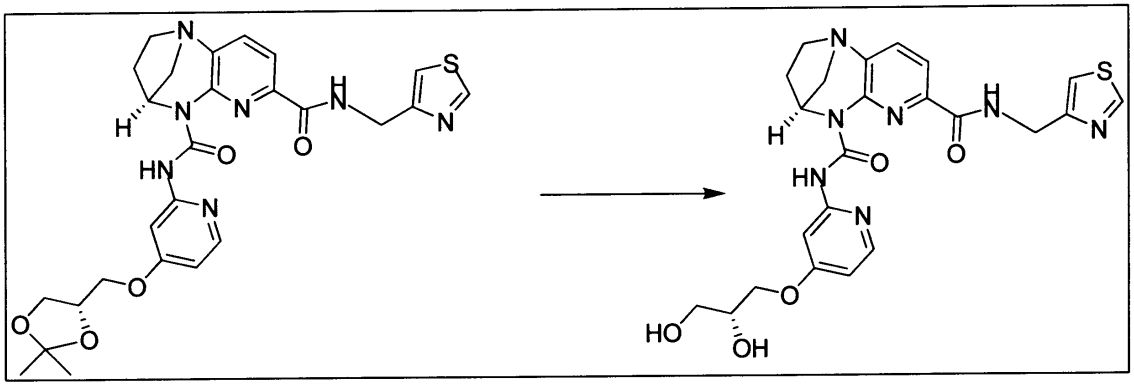
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，２Ｈ），８．４５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），３．７１（ｄｔ，Ｊ＝１３．３２，５．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，７．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．０３－３．２２（ｍ，３Ｈ），２．９３－３．００（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１３．９２，７．０７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８３７】

実施例１９９

合成（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－４－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド：

【化５０７】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－４－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４５３ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（３ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）を添加し、２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：１０％ＭｅＯＨおよびＤＣＭ：R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し（ｐＨ８～９まで）、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた固体を濾過し、水で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（チアゾール－４－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０４ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、収率４４．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．２８分。

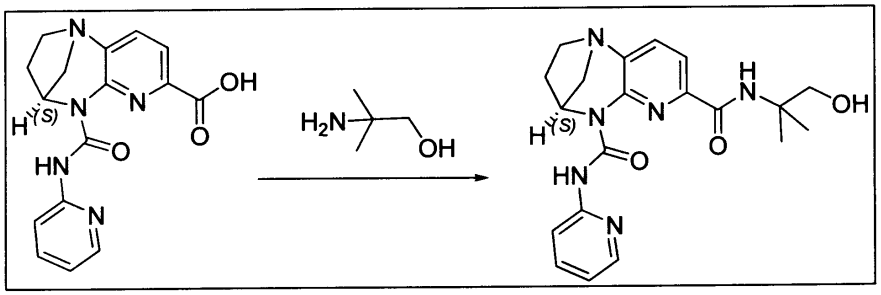
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．７６（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝３．１，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．９，６．０Ｈｚ，２Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，２Ｈ）

【０８３８】

実施例２００

合成（４Ｓ）－Ｎ７－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド

【化５０８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（９３５ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．０７４ｍＬ、６．１５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、０℃で２－アミノ－２－メチルプロパン－１－オール（２１９ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物に氷冷水（２０ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（５０ｍＬ）に抽出した。分離した有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＥｔＯＡｃ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して所望の化合物を得て、これを水（

２５ｍＬ）およびＡＣＮ（２５ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥用に保管すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５５ｍｇ、０．６１６ｍｍｏｌ、収率５０．１％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７．０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．６７分。

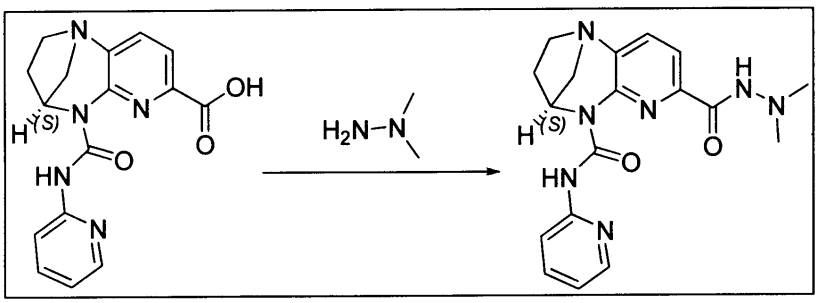
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．６５（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．０４－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．８８（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．００－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．５６（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－３．２４（ｍ，３Ｈ），２．８５－３．００（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．６７，９．８４，５．９７，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．５６（ｍ，６Ｈ）

【０８３９】

実施例２０１

（４Ｓ）－７－（２，２－ジメチルヒドラジンカルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミドの合成

【化５０９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、０℃で１，１－ジメチルヒドラジン（０．１４０ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）を一度に添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．４；ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水５０ｍＬで希釈して固体を得て、これを濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－７－（２，２－ジメチルヒドラジンカルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（１４９ｍｇ、０．４０３ｍｍｏｌ、収率４３．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６８．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．４７分。

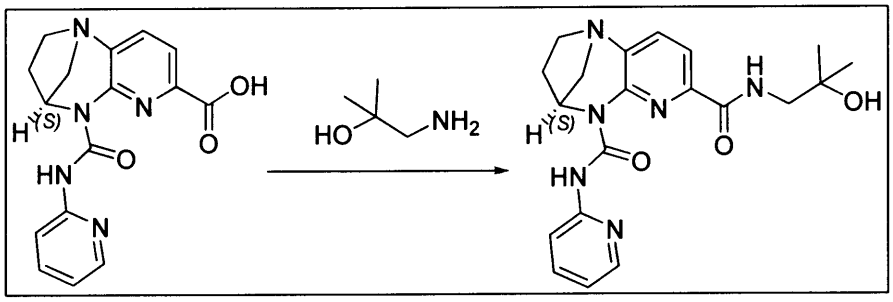
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３１（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝７．８３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－７．１７（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．２０（ｍ，１Ｈ），２．８５－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，６Ｈ），２．１９－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１７（ｍ，１Ｈ）．

【０８４０】

実施例２０２

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

【化５１０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１８７０ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２８８ｍＬ、７．３８ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、０℃で１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（２１９ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）に注ぎ入れ、水層をＥｔＯＡｃ（２×３５ｍｌ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物を、コンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ヘキサン中９５％酢酸エチルを使用）によって精製して純度９０％の所望の化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ［（１５０×１９）ｍｍ５μ］移動相Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル；方法－Ｔ％Ｂ　０／１０、１０／６０、１０．１／１０、１５／１０；流量：１９ｍｌ／分；溶解度：ＴＨＦ＋ＡＣＮ）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ、収率１２．２７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５６分。

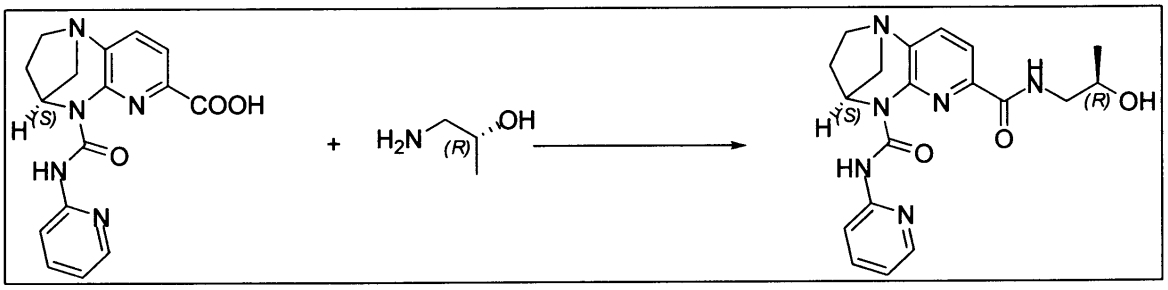
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．０２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．９７，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄｔ，Ｊ＝８．３３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．７９（ｍ，２Ｈ），６．９３－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．３３（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，６Ｈ）．

【０８４１】

実施例２０３

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

【化５１１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－アミノプロパン－２－オール（１０４ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、同じ温度で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶媒：ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）と酢酸エチル（１５ｍＬ×２）に分配した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）、移動相：Ａ：０．０１Ｍ重炭酸アンモニウム　Ｂ：ＡＣＮ；勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、８／９５、１２／９５、１２．１／５、１５／５：カラム温度：周囲、流量：１．０ｍｌ／分：希釈液：ＡＣＮ）によって生成すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．３１１ｍｍｏｌ、収率３３．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４６分。

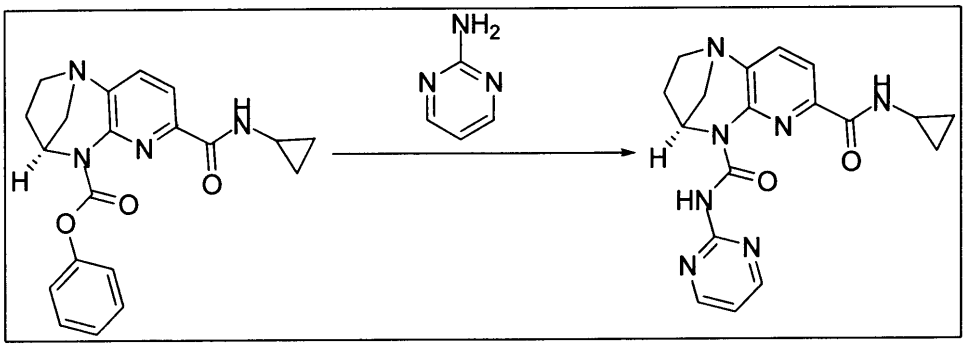
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．０８（ｓ，１Ｈ），８．３０－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，６．４７，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，８．００，５．７０Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８４２】

実施例２０４

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

【化５１２】



ピリミジン－２－アミン（１５７ｍｇ、１．６４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．７４ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液を窒素下－７８℃で滴加し、３０分間撹拌し、次いで、（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を添加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．３）。反応混合物をNH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中２．８％ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．７６１ｍｍｏｌ、収率５５．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４３分。

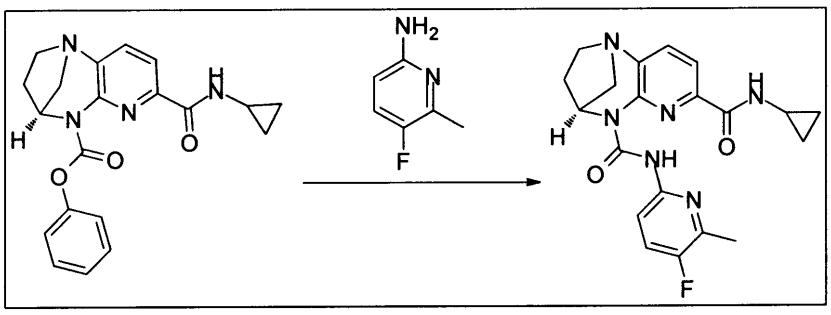
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．７４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，２Ｈ），７．８０－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝４．９３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．２８（ｍ，２Ｈ），２．９８－３．１３（ｍ，３Ｈ），２．１９－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１５（ｍ，１Ｈ），０．７３－０．９９（ｍ，４Ｈ）

【０８４３】

実施例２０５

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５１３】



５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－アミン（３４６ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）の

テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．７４ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液を窒素雰囲気下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物に、（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中溶液を－７８℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５）。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ　溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製すると、粘着性固体が得られた。粘着性固体をジエチルエーテル（５ｍｌ）およびｎ－ペンタン（１０ｍＬ）の混合物で洗浄し、濾過し、十分乾燥させると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２０ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、収率４０．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９７．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０９分。

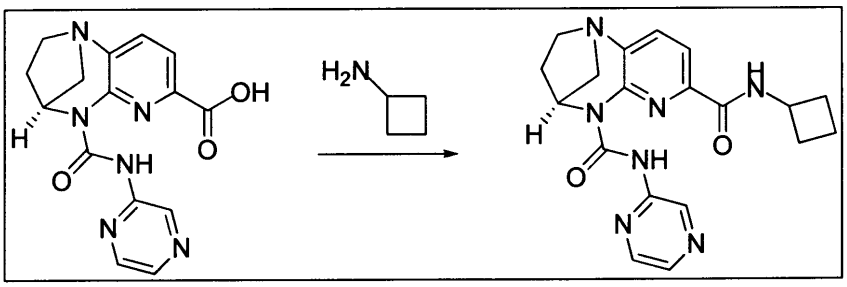
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．８０（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，３．５１Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．６６Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，１Ｈ），３．０３－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，３Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．７７－０．６８（ｍ，２Ｈ）．

【０８４４】

実施例２０６

（４Ｓ）－Ｎ７－シクロブチル－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５１４】



（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８７４ｍｇ、２．２９８ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（０．６４１ｍＬ、４．６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。次いで、シクロブタンアミン（２１８ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。水（２５ｍＬ）を反応混合物に添加し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフ

ィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中０．５～１．５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロブチル－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４５０ｍｇ、１．１８３ｍｍｏｌ、収率７７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；Ｒｔ＝１．８３分。

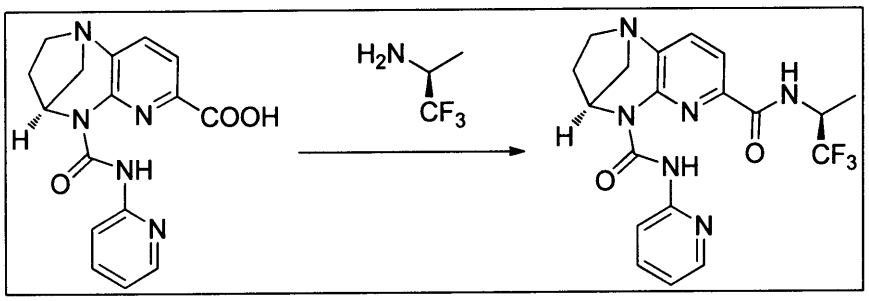
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．４４（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．５２，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．６２－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．３７（ｍ，３Ｈ），１．９５－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．９２（ｍ，２Ｈ）．

【０８４５】

実施例２０７

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

【化５１５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下０℃でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２２ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物に、（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン、塩酸塩（２０７ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル。Ｒｆ値：０．２５）。反応混合物を氷水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２５ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（１５ｍｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：石油エーテル中７０％酢酸エチル）によって精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ、収率４８．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒ$_{t}$＝３．４４分。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．２５（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．２０－８．０８（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．１６－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９５（ｍ，１Ｈ），２

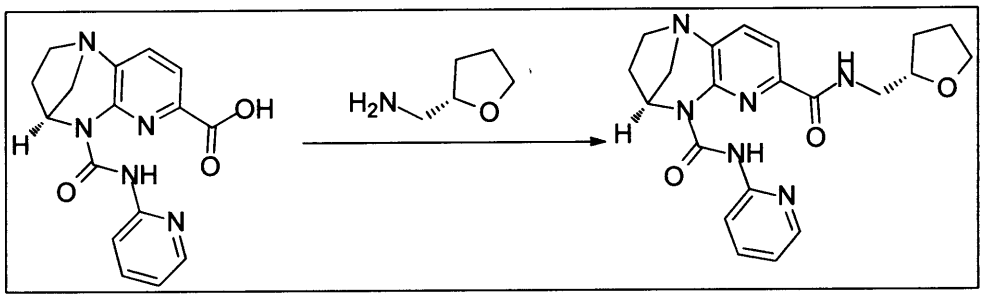
．４０－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４８（ｍ，３Ｈ）．

【０８４６】

実施例２０８

（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５１６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）中攪拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、これを室温で１０分間攪拌した。次いで、（Ｓ）－（テトラヒドロフラン－２－イル）メタンアミン（０．２３６ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）を２４～２７℃で添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ヘキサン中９０％酢酸エチル）によって精製して、純度７５％の所望の化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件；ＭＰ－Ａ：５Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｘｂｒｄｇｅ（１５０ｘ３０）ｍｍ５μ　方法：６５：３５イソクラティック　流量：１９ｍｌ／分　溶解度：ＴＨＦ＋ＣＡＮ＋ＭＥＯＨ）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－２－イル）メチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２８ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ、収率３３．９％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７５分。

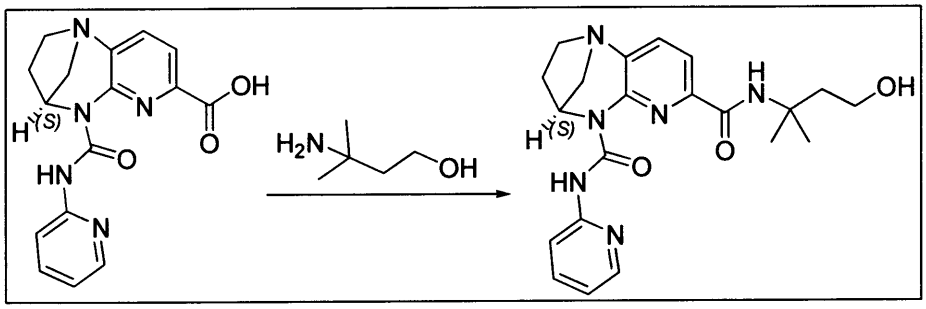
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．５７（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０７－６．９５（ｍ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝６．５８，５．４８Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｄｔ，Ｊ＝１３．３２，６．３９Ｈｚ，１Ｈ），３．３７－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１２．２８Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８３（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．６４（ｍ，１Ｈ）．

【０８４７】

実施例２０９

（４Ｓ）－Ｎ７－（４－ヒドロキシ－２－メチルブタン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジ

アゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化５１７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１１６９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、０℃で３－アミノ－３－メチルブタン－１－オール（１７４ｍｇ、１．６９１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）および食塩水で洗浄した。分離した有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製して純度８７％の所望の化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μ）；移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ：ＡＣＮ、勾配：時間／％Ｂ：０／１０、１／１０、１０／５０、１５／５０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０；カラム温度：周囲；流量：０．８ｍｌ／分；希釈液：ＡＣＮ）によってさらに精製すると、所望の化合物が無色ゴムとして得られた。生成物を水（２５ｍＬ）およびＡＣＮ（２０ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥用に保管すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（４－ヒドロキシ－２－メチルブタン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２９１ｍｍｏｌ、収率１８．９４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７１分。

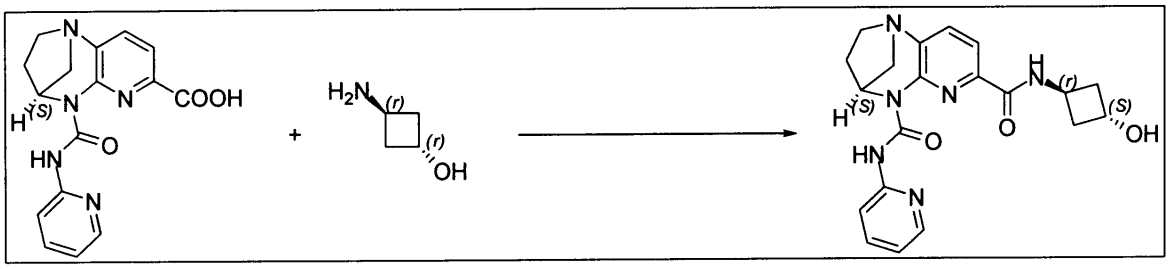
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．６４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．７５（ｍ，３Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝６．９１，５．３７Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．４３－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．２７（ｍ，３Ｈ），２．８１－３．００（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．４７（ｍ，３Ｈ），１．８６－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，６Ｈ）

【０８４８】

実施例２１０

（４Ｓ）－Ｎ７－（（１ｒ、３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５１８】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）および（１ｒ，３ｒ）－３－アミノシクロブタノール塩酸塩（１７１ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中懸濁液に、ＤＩＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、同じ温度で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：酢酸エチル中５％ＭｅＯＨ；Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（２０ｍＬ×２）に分配した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムを酢酸エチル中５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（（１ｒ、３Ｓ）－３－ヒドロキシシクロブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２２ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ、収率３２．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４７分。

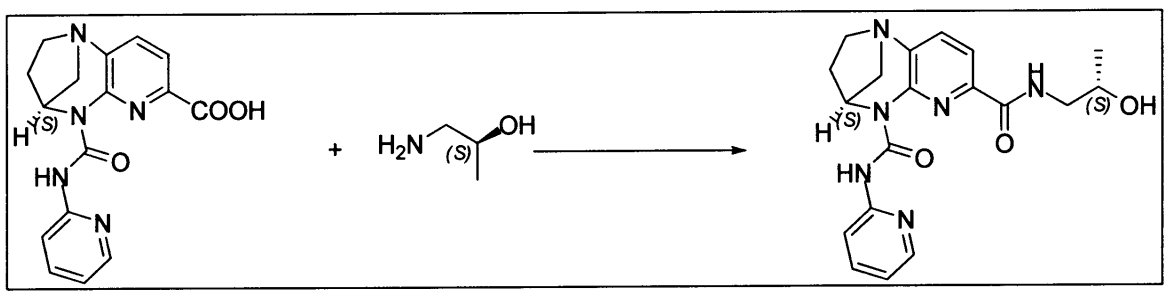
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．１９（ｓ，１Ｈ），８．２７－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．７３－４．６７（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．０９，６．８８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８４９】

実施例２１１

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

【化５１９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００

ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－１－アミノプロパン－２－オール（１０４ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、次いで、同じ温度で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル　Ｒｆ：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）と酢酸エチル（１５ｍＬ×２）に分配した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。これを分取ＨＰＬＣ（条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）：移動相：Ａ：０．０１Ｍ重炭酸アンモニウム　Ｂ：ＡＣＮ：勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、８／９５、１２／９５、１２．１／５、１５／５：カラム温度：周囲、流量：１．０ｍｌ／分：希釈液：ＡＣＮ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４３ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、収率４０．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４８分。

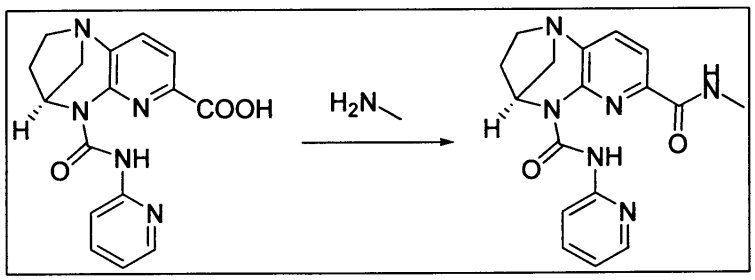
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．０５（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝３．７３Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，５．１０，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７０，６．９１，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．５９，８．３３，５．２６Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．２２，８．６９，５．５４，５．５４Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，３Ｈ）

【０８５０】

実施例２１２

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

【化５２０】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．３２２ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）、引き続いてＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、１時間撹拌した。次いで、メタンアミン（４３．０ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：R_f：０．６、ＤＣＭ中５％メタノール）。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を

フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中２％メタノール）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－メチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１０ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ、収率３４．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．５４分。

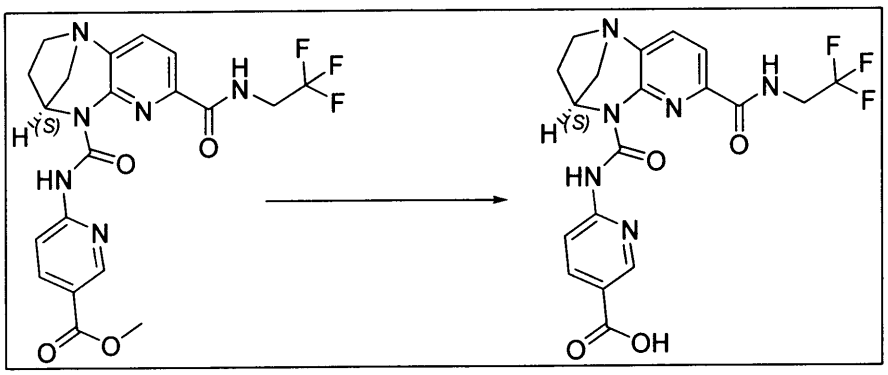
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．７２（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．１８（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，５．２６Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１０（ｍ，６Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．４１，７．３７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８５１】

実施例２１３

６－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ニコチン酸の合成

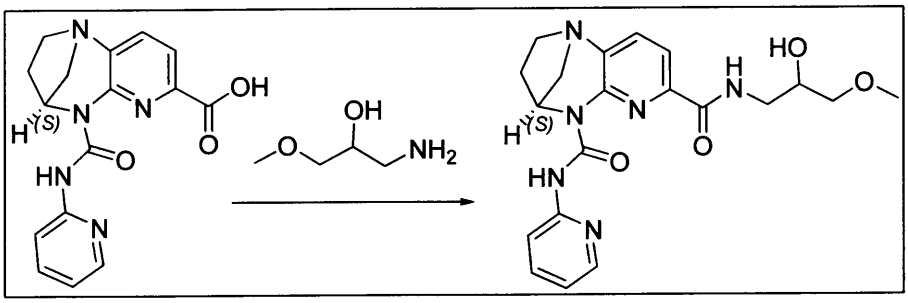
【化５２１】



メチル６－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ニコチネート（２．７ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）、メタノール（２０ｍＬ）および水（６．００ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＬｉＯＨ（０．１３９ｇ、５．８１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒ$_{f}$－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を半分の体積に濃縮し、冷水で希釈し、次いで、クエン酸で中和した。この過程の間、沈殿した淡褐色固体を濾過し、真空下で乾燥させて粗化合物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、６－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ニコチン酸（９００ｍｇ、１．９４２ｍｍｏｌ、収率３３．４％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒ$_{t}$＝１．８４分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．６１（ｓ，１Ｈ），１３．０８－１３．２５（ｍ，１Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．７７，２．１９Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．８１（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．４１（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．９６－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄｔ，Ｊ＝１４．２０，７．２６Ｈｚ，１Ｈ）

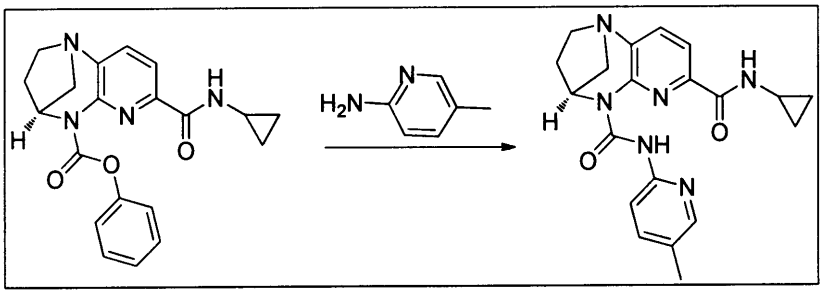
【０８５２】
実施例２１４
（４Ｓ）－Ｎ７－（２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化５２２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８００ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１８７０ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２８８ｍＬ、７．３８ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、０℃で１－アミノ－３－メトキシプロパン－２－オール（２８４ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（４０ｍｌ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×６０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。得られた粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、ジアステレオマー混合物（５００ｍｇ、ＨＰＬＣ－９１％）が高粘性液体として得られた。このジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ（カラム／寸法：Ｌｕｘ　Ａｍｙｌｏｓｅ－２（２５０×３０）ｍｍ；％CO_2：５０．０％；％共溶媒：５０．０％（１００％ＭｅＯＨ）；総流量：７０．０ｇ／分；背圧：１００．０ｂａｒ；ＵＶ：２５９ｎｍ；スタック時間：１０．５０分；充填／注入：２６ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ：機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によってさらに分離すると、２種の単一の未知エナンチオマーが得られた。ＳＦＣから最も速く溶出する分画を濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄して、所望のピークのみ１８０ｍｇを脂肪族不純物と共に得て、これをコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によってさらに精製し、引き続いて凍結乾燥すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２８ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ、収率１２．３２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１３．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４５分。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２４（ｓ，１Ｈ），８．１１－８．３５（ｍ，３Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．７８（ｍ，２Ｈ），６．９０－７．１５（ｍ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８７，６．５２，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．１０－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．０３，９．８１，５．９７，４．１７Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－２．１３（ｍ，１Ｈ）．
【０８５３】
実施例２１５
（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（５－メチルピリジン－２－イル）－３，４

－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５２３】



５－メチルピリジン－２－アミン（２９７ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．７４ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液を窒素雰囲気下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で３０分間攪拌した。反応混合物に、（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）中溶液を－７８℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５）。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製すると、粘着性固体が得られた。粘着性固体をジエチルエーテル（５ｍＬ）およびｎ－ペンタン（１５ｍＬ）の混合物で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（５－メチルピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３１５ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ、収率６０．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．８９分。

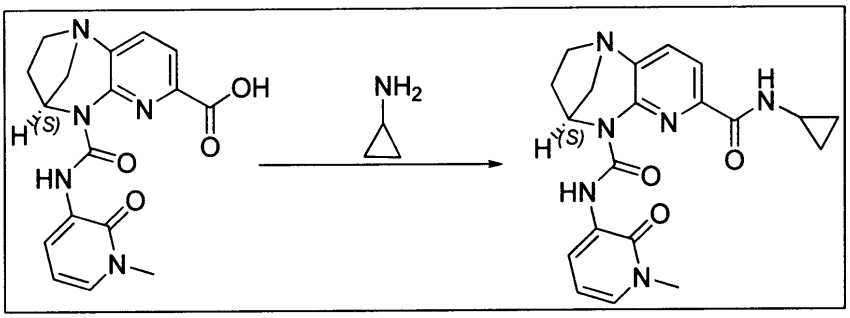
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４３（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．０７（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２４（ｍ，４Ｈ），２．１３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．００－０．８１（ｍ，４Ｈ）．

【０８５４】

実施例２１６

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

【化５２４】



（４Ｓ）－５－（（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３５０ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（７４９ｍｇ、１．９７０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．５１６ｍｌ、２．９５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間撹拌した。次いで、シクロプロパンアミン（６７．５ｍｇ、１．１８２ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を氷冷水（８０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．６２３ｍｍｏｌ、収率６３．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７３分。

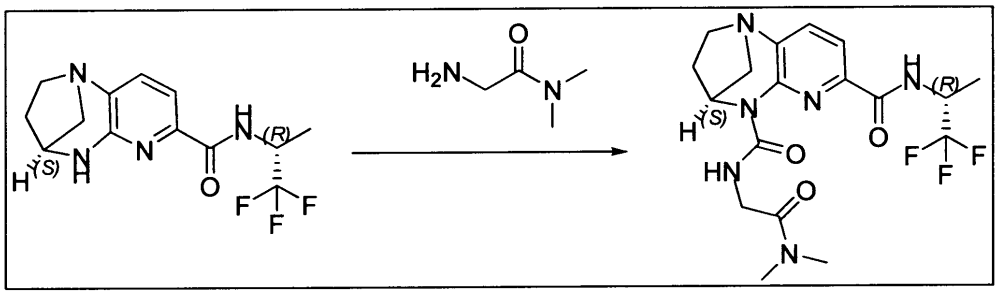
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．２０（ｓ，１Ｈ），９．４６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．５６，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｔ，Ｊ＝７．１３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．２８（ｍ，４Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．００（ｄｔ，Ｊ＝１４．３６，７．２９Ｈｚ，１Ｈ），０．９１－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．８６（ｍ，２Ｈ）

【０８５５】

実施例２１７

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

【化５２５】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，

４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（１ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＴＥＡ（２．３２１ｍＬ、１６．６５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、トリホスゲン（０．９８８ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）を０℃で一度に添加した。得られた黄色懸濁液を室温で４５分間攪拌した。４５分後、２－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．３４０ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を０℃で５分間にわたって添加した。得られた黄色懸濁液を７０℃で２４時間攪拌した。（ＴＬＣ　１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）、室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物を分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌフェニル（１５０ｘ２５）１０ｕ方法：イソクラティック（Ａ：Ｂ）＝５０：５０　流量：２０ｍｌ／分　溶解度：ＡＣＮ）によって生成すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドが灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２９．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．８６分。

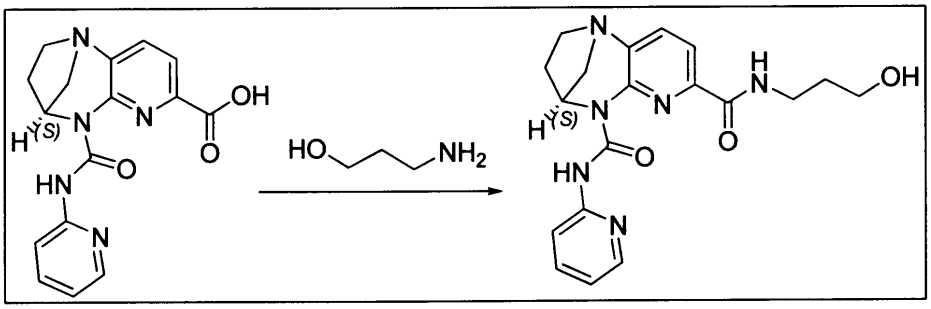
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１０．１４（ｔ，Ｊ＝３．６２Ｈｚ，１Ｈ），９．１３（ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．９２（ｍ，２Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．６３Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．９－２．５０（ｄｔ，Ｊ＝３．６７，１．７８Ｈｚ，５Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｄｔ，Ｊ＝１３．７６，７．０４Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８５６】

実施例２１８

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

【化５２６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８３ｍＬ、２．７７ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、０℃で３－アミノプロパン－１－オール（７６ｍｇ、１．０１４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：Ｒ$_{f}$－０．２、ＵＶ活性）。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュ

クロマトグラフィー（シリカゲルカラム、溶離液ＤＣＭ中５％メタノールを使用）によって精製して純度９０％の所望の化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μ）；移動相Ａ：０．０１ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ－ＣＡＮ；勾配－時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、８／９５、１２／９５、１２．５／５、１５／５；カラム温度：周囲、流量：０．８ｍｌ／分、希釈液：ＡＣＮ）によってさらに精製すると、所望の化合物が無色油として得られた。これを水（２５ｍＬ）およびＡＣＮ（１０ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥用に保管すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（３－ヒドロキシプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１１０ｍｇ、０．２８４ｍｍｏｌ、収率３０．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８３．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．９４分。

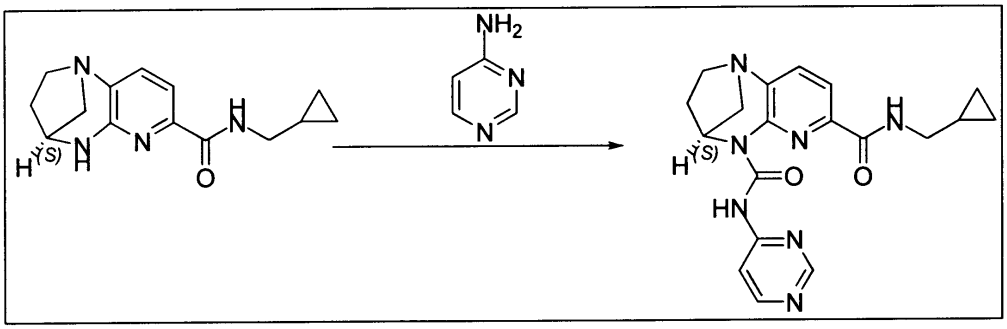
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２２－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．８１（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．６８－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．１１－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．９８－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．８３－２．１０（ｍ，３Ｈ）．

【０８５７】

実施例２１９

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

【化５２７】



（４Ｓ）－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、２．３２３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（６８９ｍｇ、２．３２３ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（１．２９５ｍＬ、９．２９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４５分間撹拌した後、窒素下、テトラヒドロフラン（２．５ｍＬ）中ピリミジン－４－アミン（２６５ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を６５℃で１２時間撹拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ　Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。次いで、水（１０ｍＬ）を反応混合物に添加した。水層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍフェニル（１５０×２５）１０μ　方法：イソクラティック（Ａ：Ｂ）＝５５：４５　流量：２０ｍｌ／分　溶解度：ＡＣＮ＋ＭＥＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（シクロプロピルメチル）－Ｎ５－（ピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９１ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ、収率１０．１４％）が淡桃色固体とし

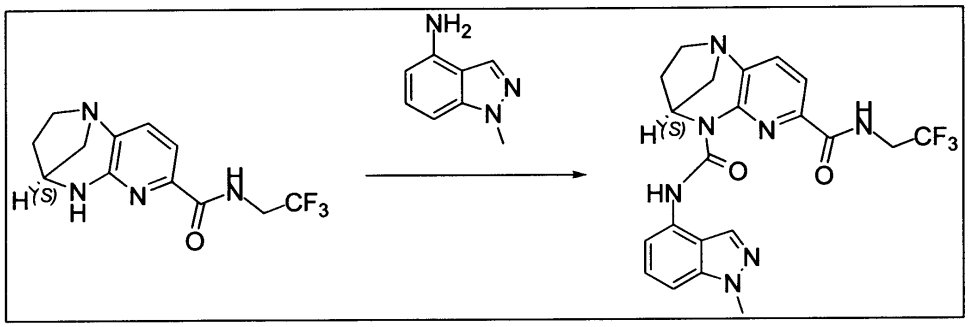
て得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８０．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７３分。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ １３．４８（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．３８－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），０．５１－０．３９（ｍ，２Ｈ），０．３４－０．２０（ｍ，２Ｈ）．

【０８５８】

実施例２２０

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

【化５２８】



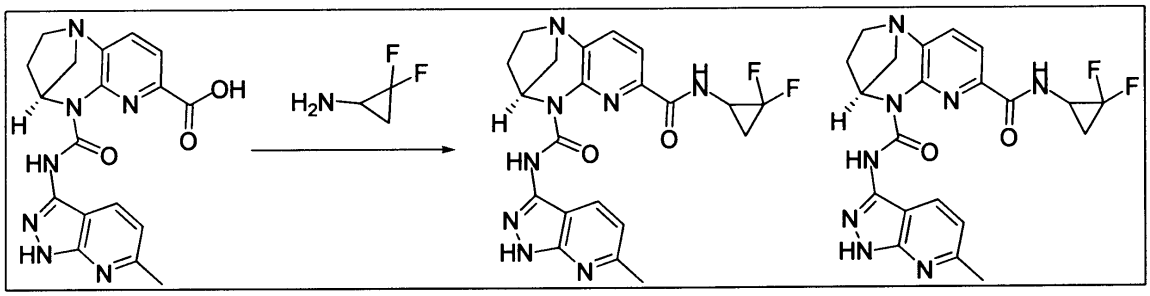
（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（４００ｍｇ、１．３９７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下０℃で、トリホスゲン（２４９ｍｇ、０．８３８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２２０ｍＬ、６．９９ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物を３０℃で３０分間撹拌し、１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－アミン（３０８ｍｇ、２．０９６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で１５時間撹拌した。（ＴＬＣ系：１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ－０．４）。反応混合物を冷水（４０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×８０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中３％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３１０ｍｇ、０．６４６ｍｍｏｌ、収率４６．２％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６０．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．８６分。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １１．８２（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝１．１０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．３３－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｄｔ，Ｊ＝１４．１４，６．９６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８５９】

実施例２２１

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５２９】



（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．３１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（６０１ｍｇ、１．５８２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４６０ｍＬ、２．６４ｍｍｏｌ）を室温で添加した。これに、２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン、塩酸塩（１８８ｍｇ、１．４５０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール。Ｒｆ値：０．４）。反応混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルカラムを使用し、ＤＣＭ中２％メタノールで溶出）によって精製すると、ジアステレオマーの混合物が得られ、ＳＦＣ分離に供して、ピークＩおよびピークＩＩとして得た。

ピーク－ＩＩ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２１５ｍｇ、０．４６９ｍｍｏｌ、収率３５．６％）を淡褐色固体として得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．６９分。

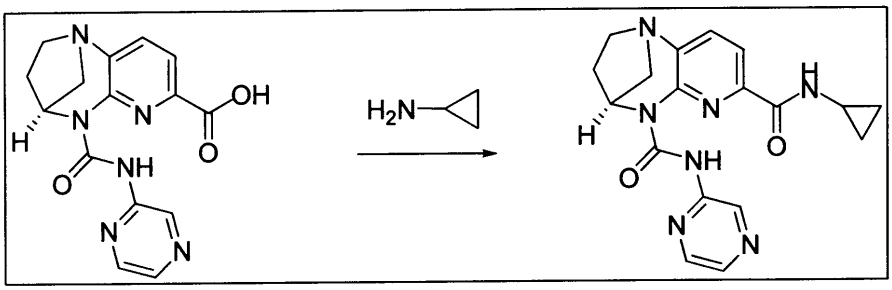
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１４（ｍ，１Ｈ），１０．４７（ｄ，Ｊ＝１２．２８Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），３．３４－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．１０－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．７２（ｍ，１Ｈ）．

【０８６０】

実施例２２２

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

【化５３０】



（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（８７４ｍｇ、２．２９８ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（０．６４１ｍＬ、４．６０ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間攪拌した。次いで、シクロプロパンアミン（１７５ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４；ＵＶ活性）。水（２５ｍＬ）を反応混合物に添加し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中の０．５～１．５％ＭｅＯＨ）、続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（３０×２５０）ｍｍ５μ；ＭＰ－Ａ：５Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）、ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル；方法：０／２３、１０／５０；流量：２０ｍｌ／分；溶解度：ＭｅＯＨ＋アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、収率２３．１９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６５分。

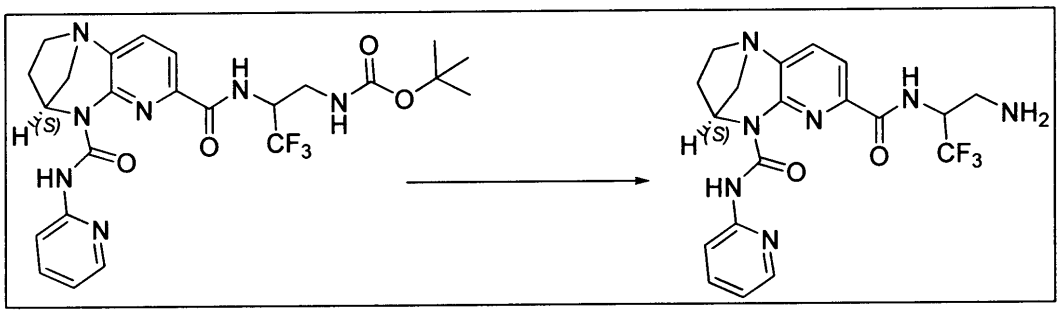
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ １３．４４（ｓ，１Ｈ），９．５２（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝２．５２，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．００－３．３０（ｍ，５Ｈ），２．２２－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．１８（ｍ，１Ｈ），０．７５－１．００（ｍ，４Ｈ）．

【０８６１】

実施例２２３

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

【化５３１】



ｔｅｒｔ－ブチル（３，３，３－トリフルオロ－２－（（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド）プロピル）カルバメート（１．１ｇ、２．０５４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温で４ＭＨＣｌ溶液（１０ｍＬ、４０．０ｍｍｏｌ）を一度に添加し、４時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム（１５ｍＬ）溶液を添加し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、ジアステレオマー混合物（８００ｍｇ、ＨＰＬＣ－９４％）が高粘性液体として得られた。このジアステレオマー混合物をキラルＳＦＣ（カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２１ｍｍ）；$\%CO_2$：６５．０；％共溶媒：３５．０（１００％ＭｅＯＨ）；総流量：６０．０ｇ／分；背圧：１００．０ｂａｒ；ＵＶ：２６１ｎｍ；スタック時間：２．０分；充填／注射：４．０ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ；総注入回数：２２０；機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によってさらに分離すると、２種の単一の未知のエナンチオマーが得られた。ＳＦＣから最も遅く溶出する分画を濃縮し、引き続いて凍結乾燥すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８８ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ、収率２１．０２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６．１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４２分。

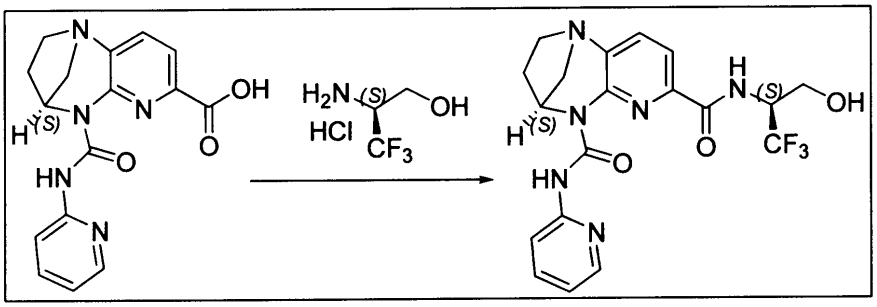
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．９４（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．３６（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．８７（ｍ，１Ｈ），２．９６－３．２３（ｍ，６Ｈ），２．１４－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｄｔ，Ｊ＝１４．０３，７．０２Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

【０８６２】

実施例２２４

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

【化５３２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（９３５ｍｇ、２．４５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．６４４ｍＬ、３．６９ｍｍｏｌ）を添加し、２０分間攪拌した。次いで、（Ｓ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロ

プロパン－１－オール塩酸塩（３０５ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）で洗浄した。分離した有機層を、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中３．５％ＭｅＯＨ）、引き続いて分取ＨＰＬＣ（カラム：ＰＨＥＮＯＭＥＮＥＸ　ＰＨＹＮＹ　ＨＥＸＹＬ（２１．２×２５０）；移動相－Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）；移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法：９８：２；流量：１９ｍｌ／分；溶解度：水）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８７ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、収率１６．１１％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．３分。

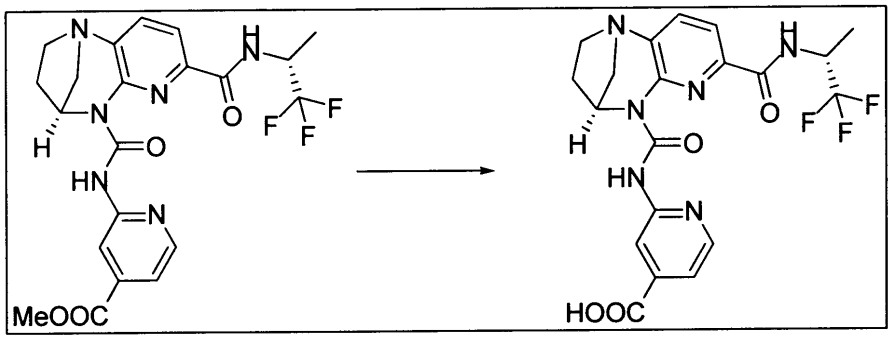
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．７２（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．８６（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．６０，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｄｔ，Ｊ＝８．３９，１．８４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄｄ，Ｊ＝８．３３，４．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｔ，Ｊ＝６．０３Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．２７（ｍ，３Ｈ），２．９１－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．３２（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．９６（ｍ，１Ｈ）．

【０８６３】

実施例２２５

２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸の合成

【化５３３】



メチル２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（８００ｍｇ、１．６７２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、室温でＬｉＯＨ（６０．１ｍｇ、２．５０８ｍｍｏｌ）を添加し、２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニート酢酸エチル；Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。有機溶媒を除去し、５％ＨＣｌで中和し、次いで、得られた固体を濾過し、ｎ－ペンタン（１０ｍＬ×３）で洗浄すると、所望の生成物２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸（６００ｍｇ、１．２８３ｍｍｏｌ、収率７７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６５．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９７分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．６５（ｂｒ　ｓ，

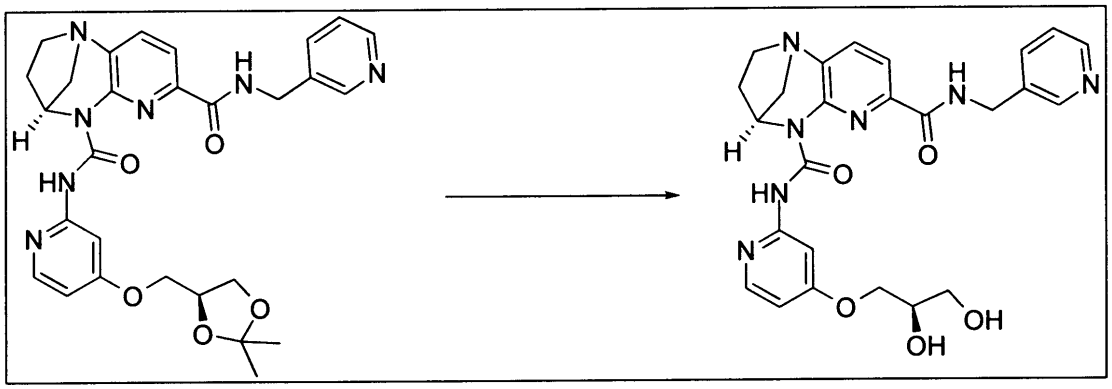
１Ｈ），１３．１４（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｄｑ，Ｊ＝１５．８４，７．６５Ｈｚ，１Ｈ），３．２３－３．０６（ｍ，３Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８６４】

実施例２２６

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化５３４】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中溶液に、室温でＨＣＬ水溶液（０．０８０ｍＬ、０．９１６ｍｍｏｌ）を添加し、２時間撹拌した。（ＴＬＣ系：１００％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．２）。反応混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）とＤＣＭ（５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をジエチルエーテル（２×３０ｍＬ）を用いて研和し、得られた固体を濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（ピリジン－３－イルメチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２６０ｍｇ、０．５０６ｍｍｏｌ、収率５５．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．１３分。

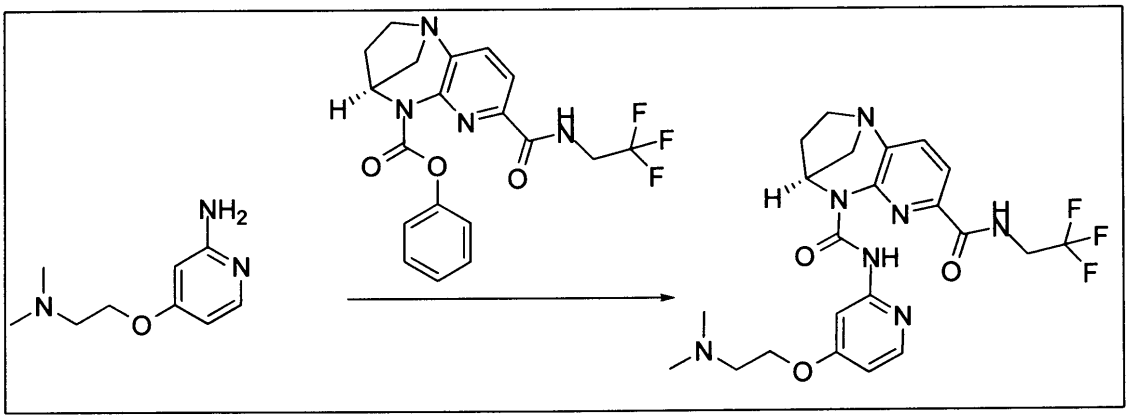
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．６７（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．６９（ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄｄ，Ｊ＝４．８２，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝７．８９，４．８２Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８０－４．７４（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．０９（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９９（ｍ，２Ｈ）．

【０８６５】

実施例２２７

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

【化５３５】



４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、２．２０７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（４．４１ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）の溶液を窒素雰囲気下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。反応混合物に、（４Ｓ）－フェニル７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（８９７ｍｇ、２．２０７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液を－７８℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製し、引き続いてこれを分取ＨＰＬＣ（分取ＨＰＬＣ条件：ＭＰ－Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｓｕｎ　Ｆｉｒｅ　Ｃ１８（１５０×１９ｍｍ×１０ｕ）方法：０／１０、１／１０、７／２５、７．５／１００、１０／１００、１０．５／１０、１５／１０　溶解度：ＡＣＮ＋ＴＨＦ＋水＋ＦＡ　流量：１８ｍｌ／分）を通して精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３７０ｍｇ、０．７４８ｍｍｏｌ、収率３３．９％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９４．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．３２分。

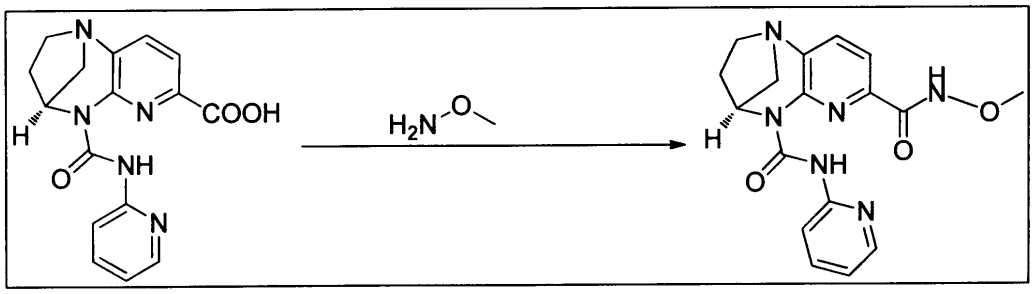
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１３．６５（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１-７．６３（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄｔ，Ｊ＝１３．９，５．７Ｈｚ，４Ｈ），３．３１-３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１８-３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，７Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８６６】

実施例２２８

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

【化５３６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中攪拌溶液に、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン（７２．３ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で８時間攪拌した。（ＴＬＣ５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ Ｒｆ：０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水（３０ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これをコンビフラッシュによって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－メトキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６７ｍｇ、０．４７１ｍｍｏｌ、収率３０．７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４２分。

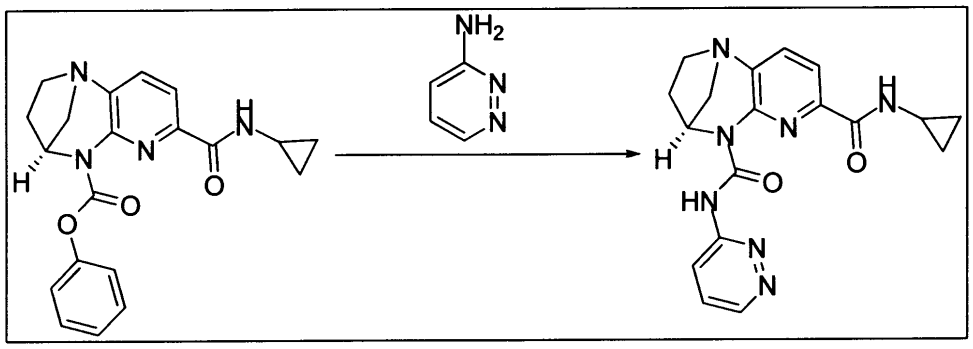
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ １２．９６（ｓ，１Ｈ），１１．５０（ｓ，１Ｈ），８．４４－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝７．８１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．５２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．８８，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．８（ｓ，３Ｈ），３．２１－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０８６７】

実施例２２９

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

【化５３７】



ピリダジン－３－アミン（１９６ｍｇ、２．０５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（２．７４ｍＬ、２．７４ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴加し、３０分間攪拌し、次いで、（４Ｓ）－フェニル７－（シクロプロピルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．３７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液を窒素下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物をNH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して所望の粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中０．５～２．５％ＭｅＯＨ）によって精製し、得られた化合物をペンタン（２×１０ｍＬ）を用いて研和し、高真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（ピリダジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３８０ｍｇ、１．０３９ｍｍｏｌ、収率７６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６６．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６５分。

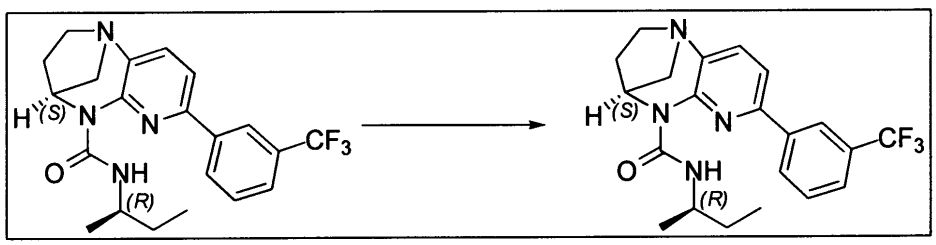
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１４．０（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄｄ，Ｊ＝４．８２，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，４．８２Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．０９－３．３１（ｍ，４Ｈ），２．９７－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１２（ｍ，１Ｈ），０．８７－１．１１（ｍ，４Ｈ）．

【０８６８】

実施例２３０

（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド、塩酸塩の合成

【化５３８】



（４Ｓ）－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル

）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中攪拌懸濁液に、窒素下０℃でジエチルエーテル中２．０Ｍ　ＨＣｌ（０．１８５ｍＬ、０．３７１ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f－０．２；ＵＶ活性）。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗生成物をジエチルエーテル（２×１０ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド、塩酸塩（１１５ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、収率６８．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０５．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．５８分。

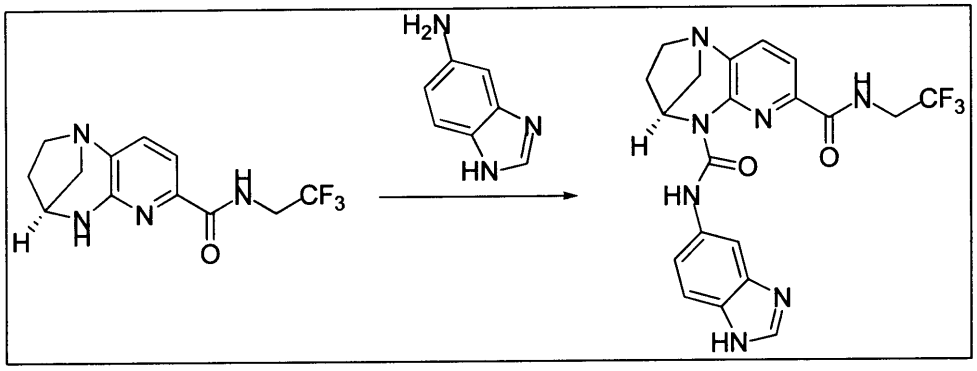
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　９．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ）８．１８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ）８．１３－８．０５（ｍ，１Ｈ）７．９９（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ）７．９５－７．７７（ｍ，１Ｈ）７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ）５．５４（ｄｄ，Ｊ＝５．５９，３．１８Ｈｚ，１Ｈ）３．８２－３．７６（ｍ，２Ｈ）３．６１-３．４１（ｍ，４Ｈ）２．４２－２．３８（ｍ，１Ｈ）２．１６－２．００（ｍ，１Ｈ）１．５２（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．１８Ｈｚ，２Ｈ）１．１５（ｄ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，３Ｈ）０．９２－０．８１（ｍ，３Ｈ）．

【０８６９】

実施例２３１

（４Ｓ）－Ｎ５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５３９】



（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．７４７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．２１７ｍＬ、８．７３ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（５１８ｍｇ、１．７４７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中溶液に、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－アミン（３４９ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）に分配した。合わせた有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗物質（６２５ｍｇ）を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（２５０×４．６ｍｍ、５μ）移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウムＢ：ＡＣＮ、勾配：時間／％Ｂ：０／１０、１／１０、１０／６０、１５／６０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０、カラム温度：周囲、流量：１．０ｍＬ／分、希釈液：ＡＣＮ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．１９９ｍ

ｍｏｌ、収率１１．３９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４６．０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．３４分。

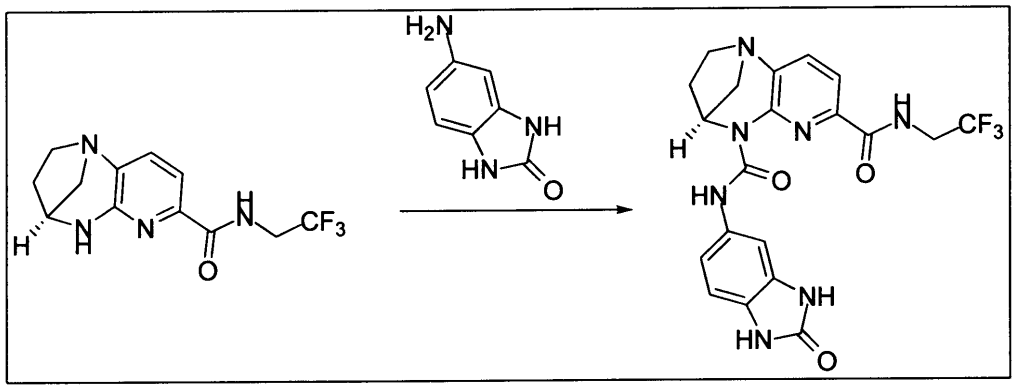
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．３５（ｍ，１Ｈ），１２．０６（ｓ，１Ｈ），９．００（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．２４（ｍ，２Ｈ），５．４８（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．００（ｍ，４Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，１Ｈ）．

【０８７０】

実施例２３２

（４Ｓ）－Ｎ５－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５４０】



（４Ｓ）－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．７４７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（１．７０４ｍＬ、１２．２３ｍｍｏｌ）およびトリホスゲン（５１８ｍｇ、１．７４７ｍｍｏｌ）を窒素下２８℃で３時間添加した。次いで、５－アミノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン（７８２ｍｇ、５．２４ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ：０．３）。反応混合物を室温に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて粗物質を得た。この粗物質を分取ＨＰＬＣ（条件：カラム：Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（７５×４．６ｍｍ、３．５μ）移動相：Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム　Ｂ：ＡＣＮ　勾配：時間／％Ｂ：０／５、０．８／５、５／５０、９／９８、１２／９８、１２．１／５、１５／５　カラム温度：周囲、流量：０．８ｍｌ／分、希釈液：ＣＡＮ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、収率１４．５３％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６２．０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．５０分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ：１２．３７（ｓ，１Ｈ），１０．５７（ｓ，１Ｈ），１０．４３（ｓ，１Ｈ），９．３１（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．３３，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ

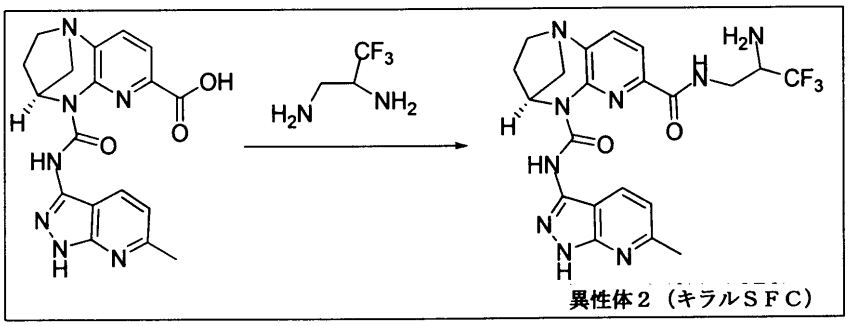
ｄ，Ｊ＝５．４８，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１５．２４，９．３２Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０８７１】

実施例２３３

（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５４１】



（４Ｓ）－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．００ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）中溶液に、ＨＡＴＵ（１．００２ｇ、２．６４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３８１ｍＬ、７．９１ｍｍｏｌ）および３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミン（０．４０５ｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を冷水（１００ｍＬ）で希釈し、室温で１５分間攪拌した。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドがジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマーを分取キラルＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、５μ、％CO_2：６０．０、％共溶媒：４０．０（メタノール中０．５％ＤＥＡ）、総流量：７０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２１６ｎｍ、スタック時間：４．０分、充填／注入：４．０ｍｇ、溶解度：メタノール；総注入回数：２００、機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。キラルＳＦＣから最も遅く溶出する分画を濃縮し、ジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ－［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８０ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ、収率５．９５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５３．９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δｐｐｍ　１２．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１２．７４（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２２（ｍ，５Ｈ），３．０６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．５７（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９５

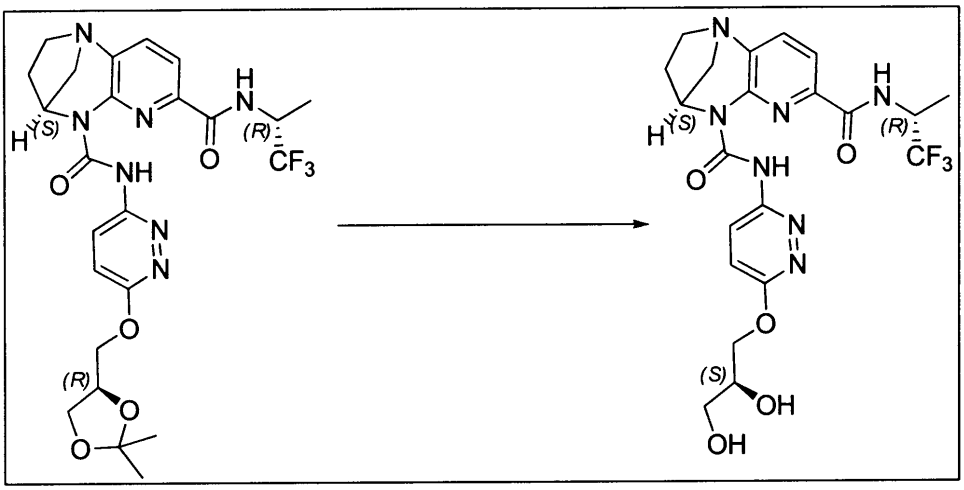
（ｄｔ，Ｊ＝１４．２０，７．２６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８７２】

実施例２３４

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

【化５４２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．５４４ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃で塩酸（０．０１７ｍＬ、０．５４４ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴加した。次いで、反応混合物を室温で１時間撹拌した（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{ｆ}$－０．１；ＵＶ活性）。反応混合物を蒸発させ、重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル（２０ｍｌ）およびペンタン（２０ｍｌ）で洗浄すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１００ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ、収率３５．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．６７分。

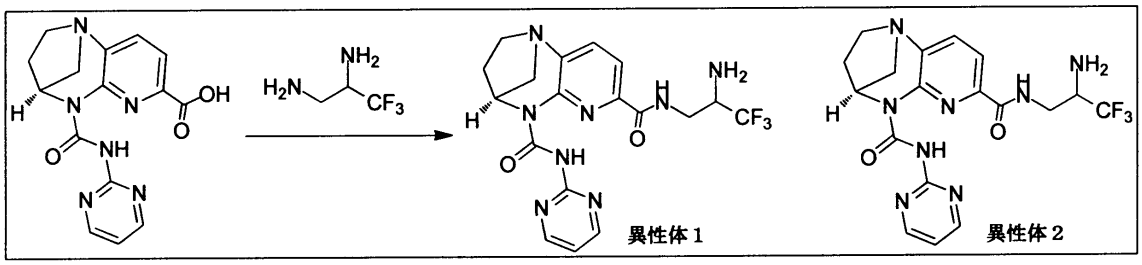
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．７８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９２（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．５２（ｍ，２Ｈ），４．１８－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．８２－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．３６，７．０７Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８７３】

実施例２３５

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

【化５４３】



（４Ｓ）－５－（ピリミジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４ｇ、１２．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温でＨＡＴＵ（６．９９ｇ、１８．３９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６．４２ｍＬ、３６．８ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌した。次いで、固体３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミン（１．８８４ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．３）。水（６０ｍＬ）を反応物に添加し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（ＧＲＡＣＥ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、生成物をＡ中３０％Ｂで溶出）によって精製した。回収した化合物分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、分離したＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて、ジアステレオマー混合物（１．５ｇ、ＬＣＭＳ－９２％）として得た。ジアステレオマーをキラルＳＦＣ精製（カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ－ＩＥ（２５０×３０）ｍｍ、５ｕ；移動相：Ａ：ｎ－ヘキサン中０．２％イパミンＢ：エタノール；イソクラティック：２０：８０（Ａ：Ｂ）；流料：４０ｍｌ／分；温度：周囲；波長：２６４ｎｍ；実行時間：３３分；スタッキング時間：１７分；溶解度：少量のＤＣＭを添加したエタノール；充填能力／注入：１３．２１ｍｇ／注入；総注入回数：１１４；機器の詳細：製造／モデル：ＹＭＣ　ｐｒｅｐ－０２）によって精製すると、未知の絶対立体化学を有する２種の単一異性体が得られた。ピーク２：キラルＳＦＣから遅く溶出する分画を濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２９５ｍｍｏｌ、収率２．４０７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。Ｒｔ＝１．２７分。

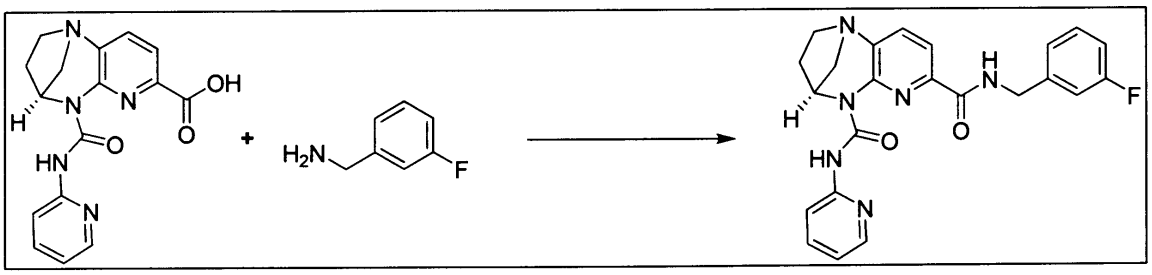
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１６－１３．５９（ｍ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，２Ｈ），８．４４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．８１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄｔ，Ｊ＝１３．１５，５．２６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．０３－３．２３（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０９，７．３２Ｈｚ，１Ｈ）

【０８７４】

実施例２３６

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

【化５４４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で（３－フルオロフェニル）メタンアミン（１１５ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．９６６ｍＬ、５．５３ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ；R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：アセトニトリル、溶離液Ａ中２８％Ｂを用いるＧＲＡＣＥ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、分離したＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（３－フルオロベンジル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１７０ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、収率４１．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３３．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．２６分。

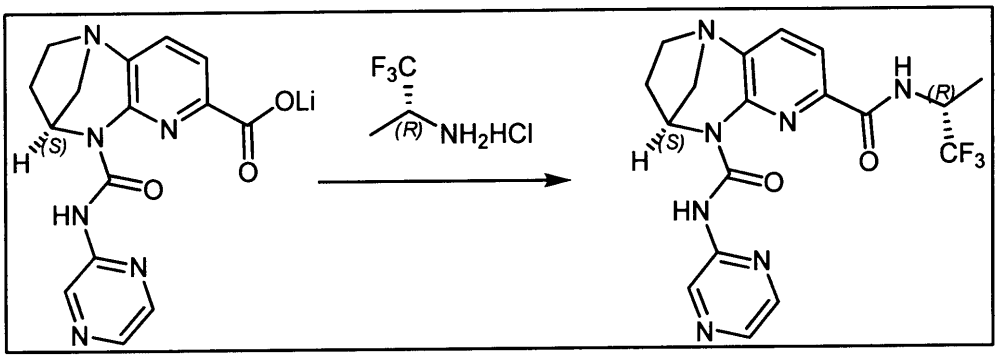
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．６８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．７４（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．３２－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．８５（ｍ，２Ｈ），５．６１（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．７７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，１Ｈ）．

【０８７５】

実施例２３７

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

【化５４５】



リチウム（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（４４０ｍｇ、１．３２４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（５９４ｍｇ、３．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．１５６ｍＬ、６．６２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１００７ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物溶媒を減圧によって除去し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍｌ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：ＫＩＮＥＴＥＸ　ＰＨＥＮＹＬ　ＨＥＸＹＬ（１５０×３０ＭＭ）×５ｕ　方法：－０／１０、１／１０、１０／５０、１５／６０、流量：３０ｍｌ／分　溶解度：ＭｅｏＨ＋アセトニトリル＋ＴＨＦ）によって精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９５ｍｇ、０．２２４ｍｍｏｌ、収率１６．９０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０２分。

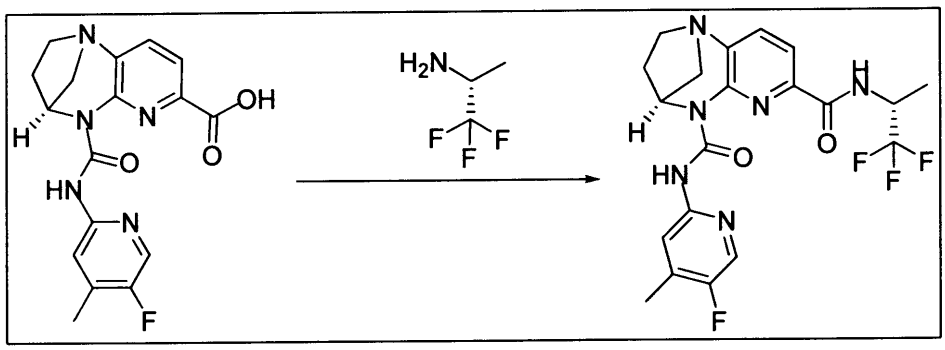
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３４（ｓ，１Ｈ），９．５３（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．４１，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，２Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｔ，Ｊ＝９．６５，７．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８７６】

実施例２３８

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

【化５４６】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．１１９ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＥＤＣ．ＨＣｌ（４２９ｍｇ、２．２３９ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間攪拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１５２ｍｇ、１．３４３ｍｍｏｌ）を添加し、攪拌を１６時間続けた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値＝０．５）。反応混合物を真空下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（ＧＲＡＣＥ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、生成物をＡ中９５％Ｂで溶出）によって精製し、回収した分画を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２１０ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、収率４１．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５３．１４、Ｒｔ＝２．５９分。

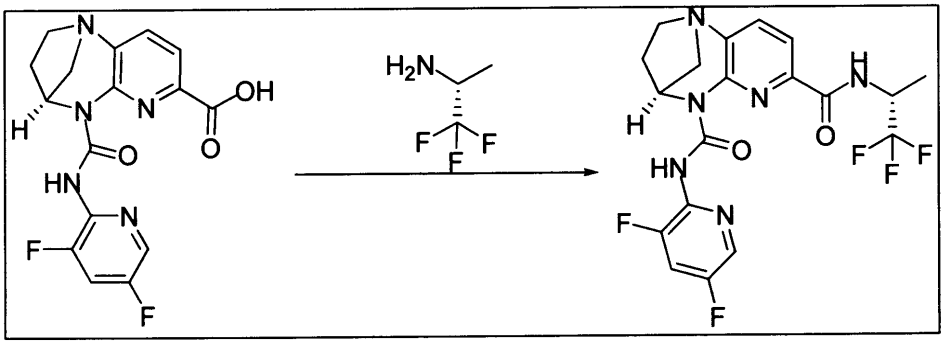
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．１７（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－５．１１（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．００－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．３７（ｍ，４Ｈ），２．００－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８７７】

実施例２３９

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

【化５４７】



（４Ｓ）－５－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＥＤＣ．ＨＣｌ（６３７ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１８８ｍｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を１６時間続けた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値＝０．５）。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（ＧＲＡＣＥ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、生成物をＡ中８０％Ｂで溶出）によって精製し、回収した分画を濃縮し、次いで、生成物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３６０ｍｇ、０．７８４ｍｍｏｌ、収率４７．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．１７、Ｒｔ＝１．９８分。

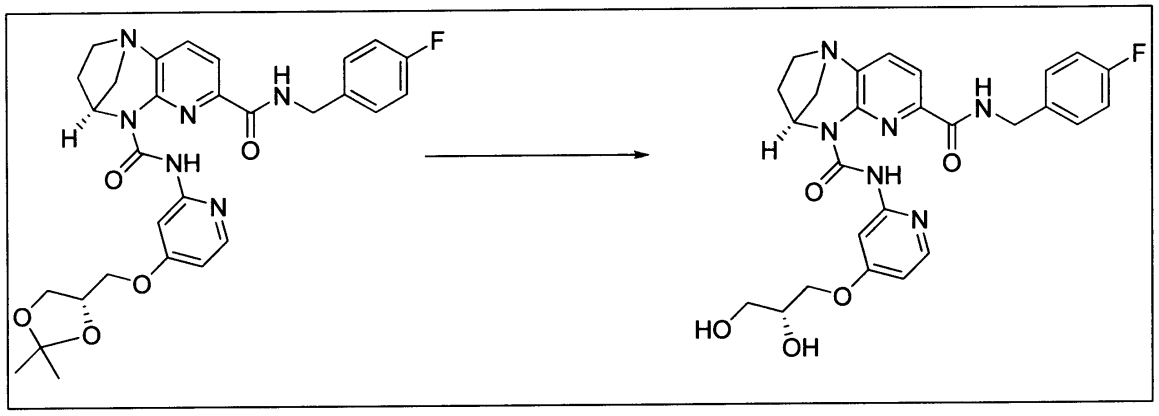
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．２９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４４（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．００－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８７８】

実施例２４０

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（４－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５４８】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（４－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３００ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）のメタノール（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ（０．０８１ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）で中和した。水層をＤＣＭ（２×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた固体をｎ－ペンタンおよびジエチルエーテルを用いて研和すると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（４－フルオロベンジル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２５ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ、収率４４．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２３．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。Ｒｔ＝１．６０分。

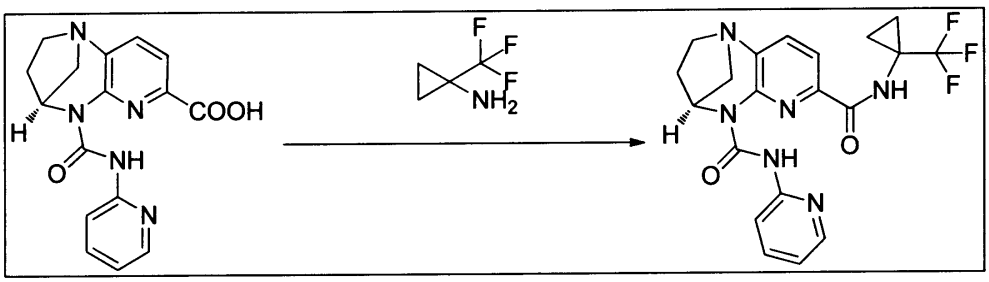
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．４８（ｓ，１Ｈ），８．８２（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８-７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８-７．３９（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．９，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｔｄ，Ｊ＝５．７，２．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１３-３．０４（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９４（ｄｔ，Ｊ＝１４．５，７．６Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８７９】

実施例２４１

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

【化５４９】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のピリジン（５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＥＤＣ（８８４ｍｇ、４．６１ｍｍｏｌ）を添加し、５０分間撹拌した。次いで、１－（トリフルオロメチル）シクロプロパンアミン（３８５ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ：ＤＣＭ中１０％メタノール、R_f値：０．３、ＵＶ活性）。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、化合物をＤＣＭ中２％メタノールで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４０ｍｇ、０．３１７ｍｍｏｌ、収率２０．６４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３３．０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．２３分。

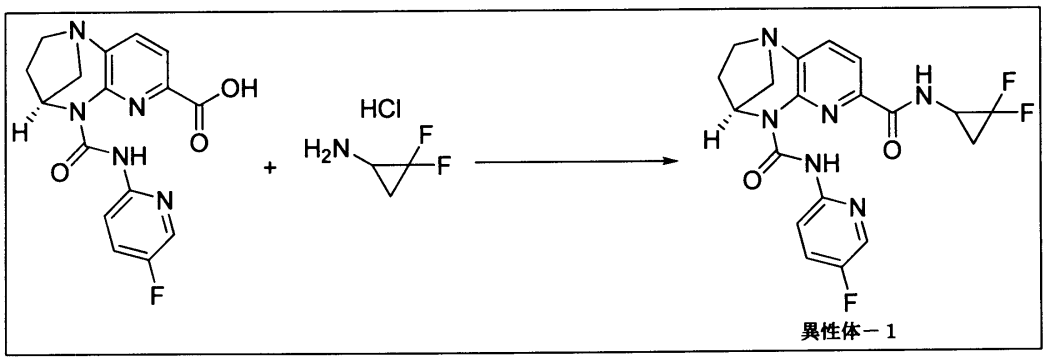
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１３．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．４０Ｈｚ，１Ｈ），３．３２－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．１７，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）．

【０８８０】

実施例２４２

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

【化５５０】



（４Ｓ）－５－（（５－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．４ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２．３２６ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．５６ｍＬ、２０．３９ｍｍｏｌ）、引き続いて２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．７９２ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水で希釈し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを使用するＧＲＡＣＥ機器、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中４５～５０％Ｂ）によって精製し、合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化した。化合物をＤＣＭに抽出し、ＤＣＭ層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ（カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、５μ；％CO_2：８０．０；％共溶媒：２０．０（１００％メタノール）；総流量：９０．０ｇ／分；背圧：１００．０ｂａｒ；ＵＶ：２６１ｎｍ、スタック時間：４．５分；充填／注入：１４．０ｍｇ；溶解度：メタノール＋ＤＣＭ；総注入回数：１００；機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００２）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。異性体－１：キラルＳＦＣから最も速く溶出する分画を濃縮し、固体をペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．７６４ｍｍｏｌ、収率１８．７４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１９．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１６分。

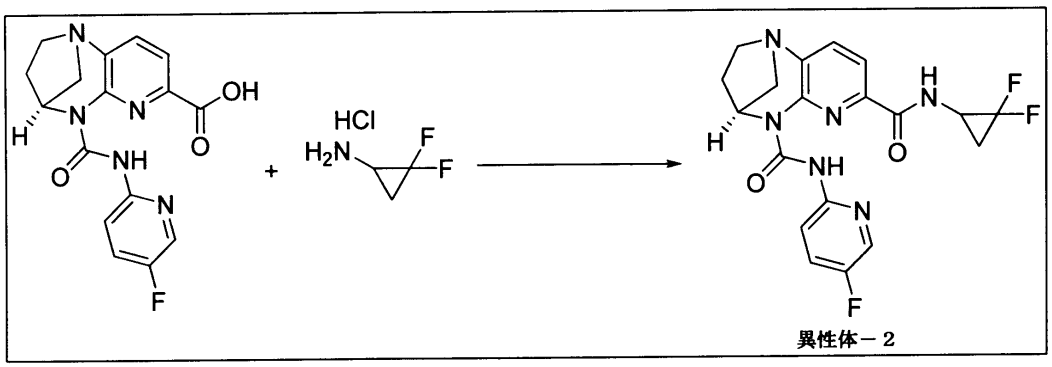
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３５（ｓ，１Ｈ），８．１９-８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１，７．６，３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６０-３．４８（ｍ，１Ｈ），３．３２-３．１５（ｍ，３Ｈ），３．１６-３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３９-２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１-１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７１（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．０，８．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８８１】

実施例２４３

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

【化５５１】



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

ルボン酸（１．４ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（２．３２６ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．５６ｍＬ、２０．３９ｍｍｏｌ）、引き続いて２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．７９２ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で４時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水で希釈し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを使用するＧＲＡＣＥ機器、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中４５～５０％Ｂ）によって精製し、合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化した。化合物をＤＣＭに抽出し、ＤＣＭ層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ（カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、５μ；%CO_2：８０．０；％共溶媒：２０．０（１００％メタノール）；総流量：９０．０ｇ／分；背圧：１００．０ｂａｒ；ＵＶ：２６１ｎｍ、スタック時間：４．５分；充填／注入：１４．０ｍｇ；溶解度：メタノール＋ＤＣＭ；総注入回数：１００；機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００２）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。異性体－２：キラルＳＦＣから最も遅く溶出する分画を濃縮し、固体をペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．７６４ｍｍｏｌ、収率１８．７４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１９．１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１５分。

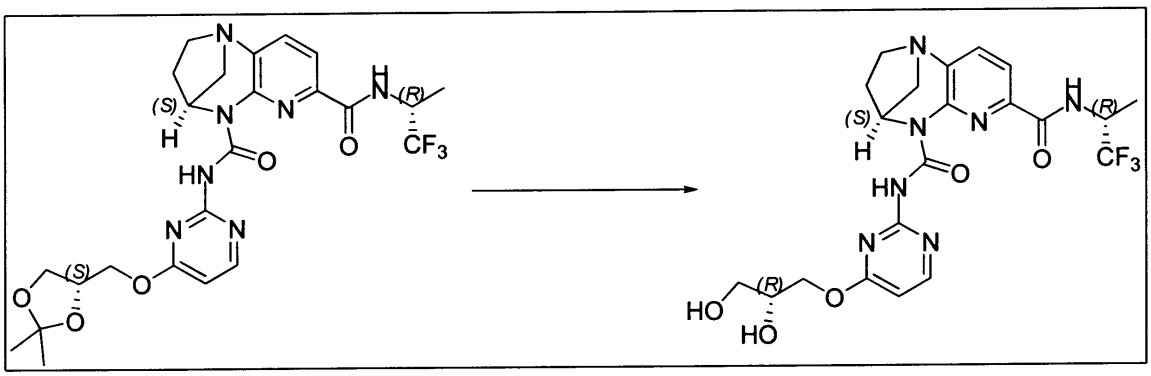
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３７（ｓ，１Ｈ），８．１９-８．０９（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，７．７，３．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），３．６１-３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３１-３．１５（ｍ，３Ｈ），３．１６-３．０７（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．３，６．０，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１１-１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７６-１．６３（ｍ，１Ｈ）．

【０８８２】

実施例２４４

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

【化５５２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，

４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．９０７ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中撹拌溶液に、塩酸（２ｍｌ、２３．７０ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した（ＴＬＣ系：ＥｔｏＡｃ、Ｒｆ値：０．１）。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで抽出し、減圧下で濃縮し、ｎ－ペンタン（２×２０ｍＬ）を用いて研和すると、純粋な生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３８０ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ、収率７９％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６０分。

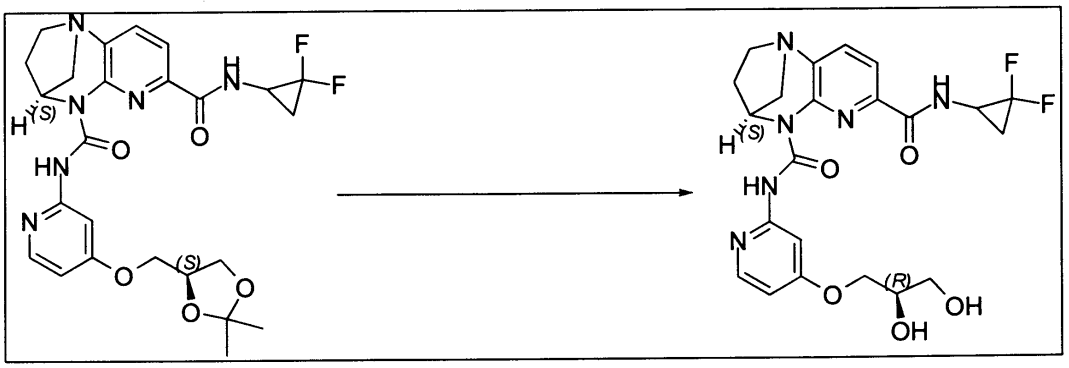
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．８０（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－４．９９（ｍ，１Ｈ），４．７３（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｔ，Ｊ＝５．９，４．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．４３（ｄｄ，Ｊ＝７．５，６．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．６，９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝１５．２，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ）．

【０８８３】

実施例２４５

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５５３】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３０２ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、塩酸（０．０１８ｍＬ、０．６０３ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．１；ＵＶ活性）、次いで、溶媒を蒸発させた。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過して固体を得て、ジエチルエーテル（２０ｍｌ）およびｎ－ペンタン（２０ｍｌ）を用いて研和すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシ

プロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、収率３３．７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９１．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．３３分。

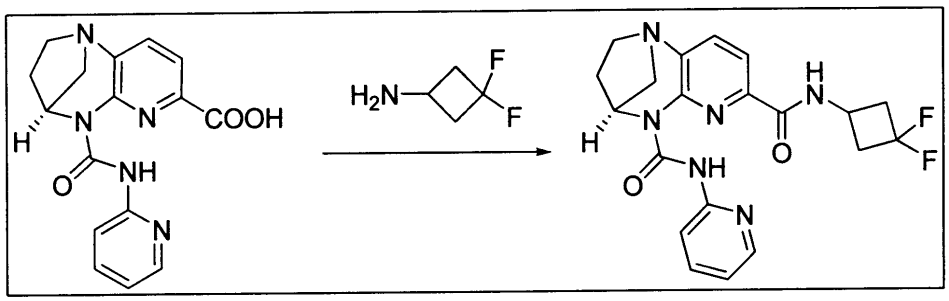
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１３．４４（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．９，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１５．５，４．７Ｈｚ，３Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄｔ，Ｊ＝９．３，５．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５４（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３，９．８，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．８７（ｍ，３Ｈ）．

【０８８４】

実施例２４６

（４Ｓ）－Ｎ７－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５５４】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２２ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、窒素雰囲気下室温で攪拌した。この反応混合物に、３，３－ジフルオロシクロブタンアミン（１４８ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒ$_{f}$－０．２５；ＵＶ活性）。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、石油エーテル中７０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７０ｍｇ、０．６４０ｍｍｏｌ、収率６９．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１５．０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒ$_{t}$＝２．１分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１８（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｄｔ，Ｊ＝８．４４，０．９３Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５０，７．２９，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．４０，４．９９，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６１（ｍ，１

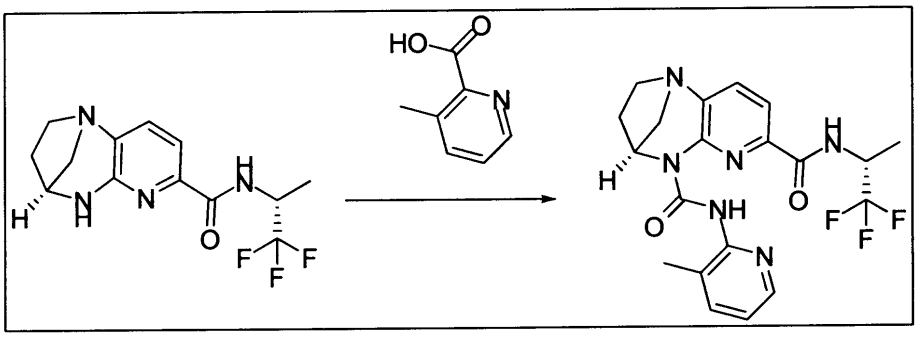
Ｈ），３．３０－２．８３（ｍ，８Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９９（ｍ，１Ｈ）．

【０８８５】

実施例２４７

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

【化５５５】



３－メチルピコリン酸（４１１ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１００ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（０．８３６ｍＬ、５．９９ｍｍｏｌ）、引き続いてジフェニルホスホロアジデート（１１００ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）を添加し、２５℃で１０時間攪拌した。次いで、（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、８０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ヘキサン中８０％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．２）。反応物を室温に冷却し、次いで、水（１００ｍＬ）を添加し、ＤＣＭ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μ；ＭＰ－Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル、方法（Ｔ／％Ｂ）：０／１０、１／１０、１０／６０、１５／６０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０；流量：１．０ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（３－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９２ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ、収率１０．５７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．５２分。

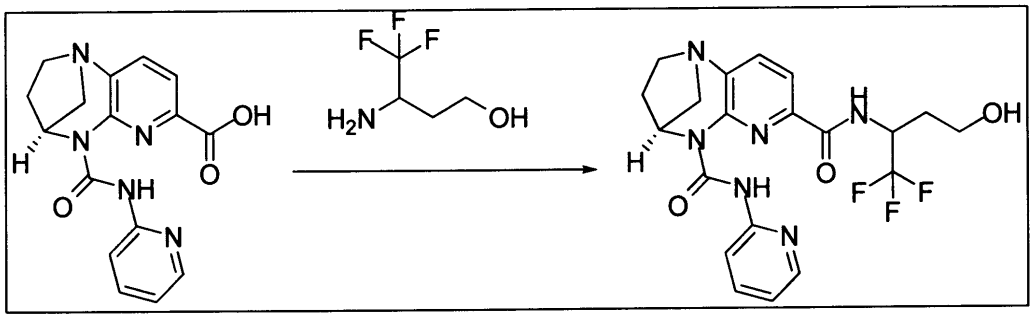
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１２．３３（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝４．８２，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝７．６７，４．８２Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．７９（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８８６】

実施例２４８

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

【化５５６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、３．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１．６１１ｍＬ、９．２２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（２．３３８ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌し、次いで、３－アミノ－４，４，４－トリフルオロブタン－１－オール（０．６６０ｇ、４．６１ｍｍｏｌ）を上記反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を氷冷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。合わせたＥｔＯＡｃ抽出物を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラムを使用し、ＤＣＭ中３％メタノールで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドのジアステレオマー混合物（１．１８ｇ、ＨＰＬＣ純度－９１％）が灰白色固体として得られた。このジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ（機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００；カラムＣｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ；CO_2－７５％、共溶媒（ＭｅＯＨ中０．５％ジエチルアミン）－２５％；流量：８０ｇ／分；スタック時間：３．０分；充填／注入：５ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ）によってさらに分離すると、２種の単一異性体が得られた。ピーク－２：ＳＦＣからの最も遅い分画を回収し、濃縮し、次いで、残渣をジエチルエーテル（５ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ、収率１６．９０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８３分。

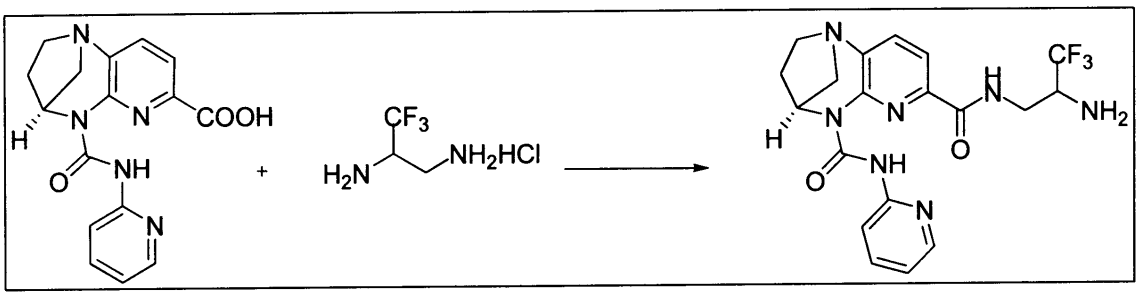
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δｐｐｍ　１２．６６－１３．１５（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．６７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．００－７．０８（ｍ，１Ｈ），５．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－５．２１（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．３０（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．４１（ｍ，２Ｈ），１．９８－２．１８（ｍ，２Ｈ）．

【０８８７】

実施例２４９

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

【化５５７】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１６９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間攪拌した。次いで、３，３，３－トリフルオロプロパン－１，２－ジアミンニ塩酸塩（３０９ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を冷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を食塩水（２０ｍＬ）溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中５％メタノールで溶出）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得た。ジアステレオマーをキラルＳＦＣ（カラム／寸法：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ－ＩＣ（２５０×３０）ｍｍ、５ｕ、移動相－Ａ：ｎ－ヘキサン、移動相－Ｂ：エタノール、イソクラティック：６５：３５、総流量：４１．０ｍｌ／分、温度：周囲、波長：２６２ｎｍ、溶解度：エタノール、充填性／注入：４１ｍｇ／注入、総注入回数：１０、機器の詳細：ＹＭＣ　ｐｒｅｐ－０１）によって分離すると、アミン中心について未知の絶対立体化学を有する２種の単一異性体が得られた。ピーク１：ＳＦＣから最も速く溶出する分画を濃縮し、コンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中５％メタノールで溶出）によってさらに精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０８ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ、収率１５．８３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。Ｒｔ＝１．５１分。

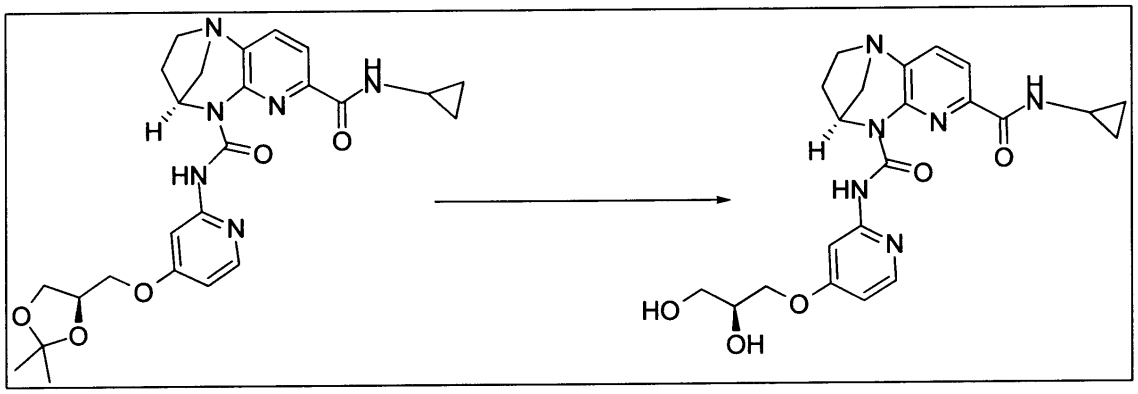
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４７（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０７－８．２８（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｔ，Ｊ＝７．８４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－７．１３（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．００－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１７（ｍ，１Ｈ）．

【０８８８】

実施例２５０

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

【化５５８】



（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）－ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］－ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９５０ｍｇ、１．９２１ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）中溶液に、窒素下０℃でＨＣｌ（３ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）を添加し、室温で５時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ。Ｒｆ値：０．２）。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（３ｍＬ）に溶解し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液で中和した。水層をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中１０％メタノールで溶出）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（４－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］－ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５１０ｍｇ、１．１１０ｍｍｏｌ、収率５７．８％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。Ｒｔ＝１．２４分。

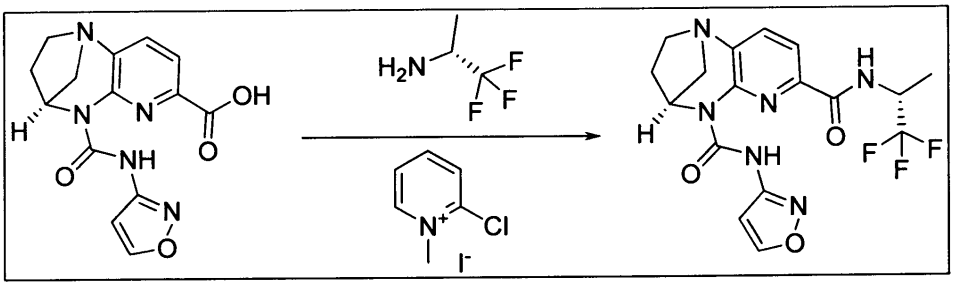
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．１２（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．７６，３．８４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９５Ｈｚ，２Ｈ），（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．２８Ｈｚ，３Ｈ），３．００－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１３．８７，７．２１Ｈｚ，１Ｈ），０．８７－０．７９（ｍ，２Ｈ），０．７７－０．７０（ｍ，２Ｈ）

【０８８９】

実施例２５１

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

【化５５９】



（４Ｓ）－５－（イソオキサゾール－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（９００ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（１．１９４ｍＬ、８．５６ｍｍｏｌ）、引き続いて２－クロロ－１－メチルピリジン－１－イウムヨージド（１４５９ｍｇ、５．７１ｍｍｏｌ）を添加し、１０分間攪拌し、次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（４８４ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ヘキサン中８０％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．３）。水（８０ｍｌ）を反応混合物に添加し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍｌ）で抽出し、分離した有機層を食塩水（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（Ｓｉｌｉｃａｇｅ、ヘキサン中６０％ＥｔＯＡｃで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（イソオキサゾール－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３９５ｍｇ、０．９５９ｍｍｏｌ、収率３３．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４１１．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９６分。

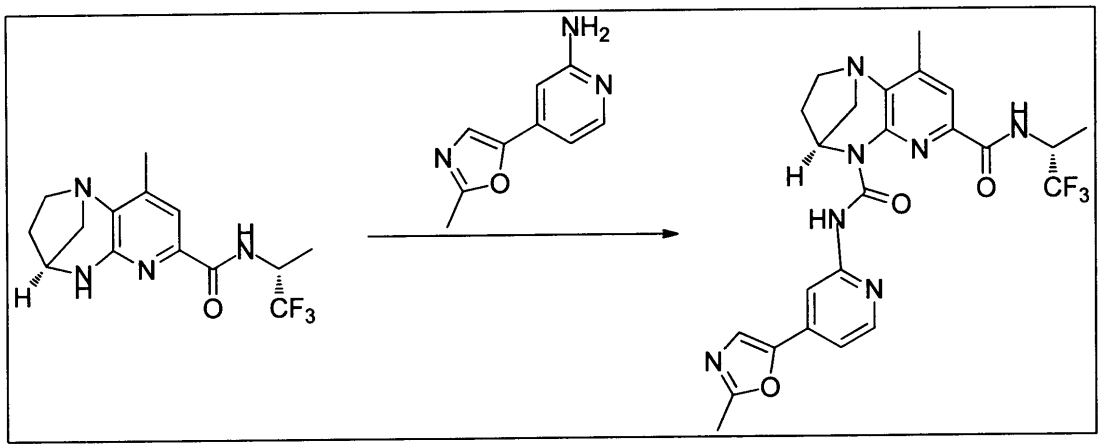
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．９９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝１．７５Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．８７（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８９０】

実施例２５２

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

【化５６０】



（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．５９１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（２８３ｍｇ、０．９５４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．３８９ｍＬ、７．９５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温に１時間攪拌した。その後、次いで、４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（４１８ｍｇ、２．３８６ｍｍｏｌ）を７５℃で１６時間添加した。（ＴＬＣ系；石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．４）。反応物を室温に冷却させ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中３０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．４４２ｍｍｏｌ、収率２７．８％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１６．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．５７分。

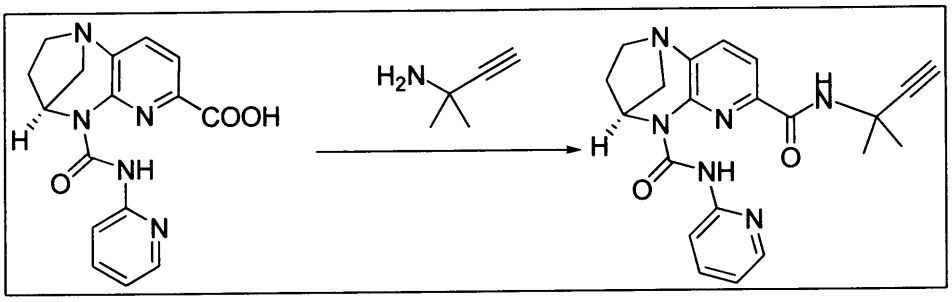
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ １３．２４（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．４９（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｄｑ，Ｊ＝１５．７０，７．７７Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８９１】

実施例２５３

（４Ｓ）－Ｎ７－（２－メチルブター３－イン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５６１】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．３４２ｍＬ、７．６８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）および２－メチルブター３－イン－２－アミン（１２８ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）を窒素下室温で添加した。反応混合物を室温で８時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（順相カラム１２ｇ、溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製して半純粋化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ（１５０×１９ｍｍ）５μ。方法：（Ｔ／％Ｂ）０／１０、１０／６０流量：１７ｍｌ／分。溶解度：ＴＨＦ＋ＡＣＮ＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（２－メチルブター３－イン－２－イル）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０６ｍｇ、０．５２４ｍｍｏｌ、収率３４．１％）が淡緑色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９１．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０２分。

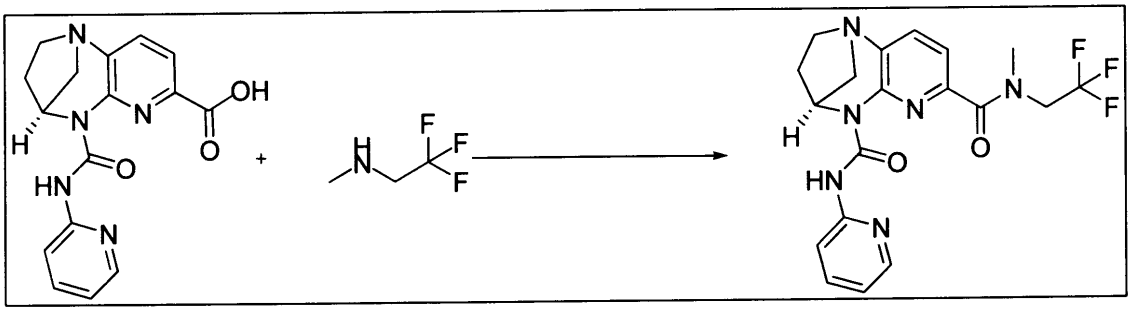
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．７５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝５．１１Ｈｚ，１Ｈ），８．１７-８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，１Ｈ），７．７７-７．６０（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－３．２０（ｍ，４Ｈ），２．７６－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３８-２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８-１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｓ，６Ｈ）．

【０８９２】

実施例２５４

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

【化５６２】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．５３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（８７７ｍｇ、２．３０５ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－メチルエタンアミン（２２６ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５、ＵＶ活性）。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機抽出物を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、酢酸エチルで溶出）によって精製して固体化合物を得た。固体をジエチルエーテルおよびペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－メチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０８ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、収率３２．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．８０分。

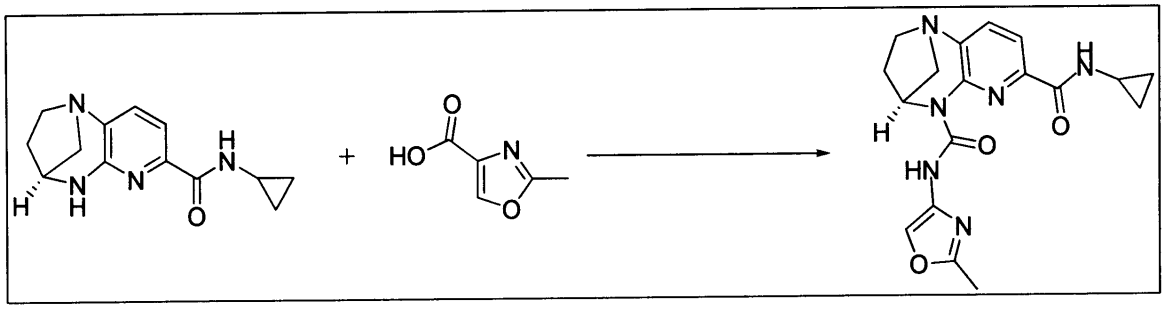
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．７９（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝３．７３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－７．０７（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｓ，１Ｈ），４．１２－４．５４（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．４９（ｍ，６Ｈ），２．９３－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．１２（ｍ，１Ｈ）

【０８９３】

実施例２５５

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

【化５６３】



２－メチルオキサゾール－４－カルボン酸（３７５ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（５０ｍＬ）中溶液に、ジフェニルホスホロアジデート（８１１ｍｇ、２．９５ｍｍ

ｏｌ）およびＴＥＡ（０．６８５ｍＬ、４．９１ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、反応混合物室温で１０時間攪拌した。次いで、（４Ｓ）－Ｎ－シクロプロピル－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド－［２，３－ｂ］［１，４］－ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、２．４５６ｍｍｏｌ）を上記反応物に添加し、６０℃で１２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ値：０．４）。水（５０ｍＬ）を反応物に添加し、ＤＣＭ（２ｘ５０ｍＬ）で抽出し、有機層を分離し、食塩水溶液（１０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（Ｓｉｌｉｃａｇｅｌ、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７－シクロプロピル－Ｎ５－（２－メチルオキサゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２３０ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、収率２４．９６％）が黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６９．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．７７分。

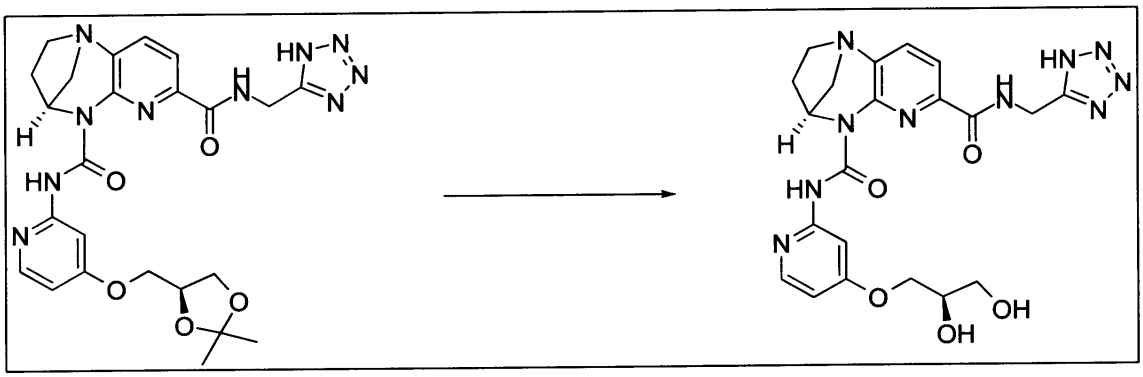
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１２．４５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．３０（ｍ，４Ｈ），２．９６－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．２４－２．３５（ｍ，１Ｈ），１．９４－２．０８（ｍ，１Ｈ），０．８５－１．０４（ｍ，４Ｈ）．

【０８９４】

実施例２５６

（４Ｓ）－Ｎ７－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成：

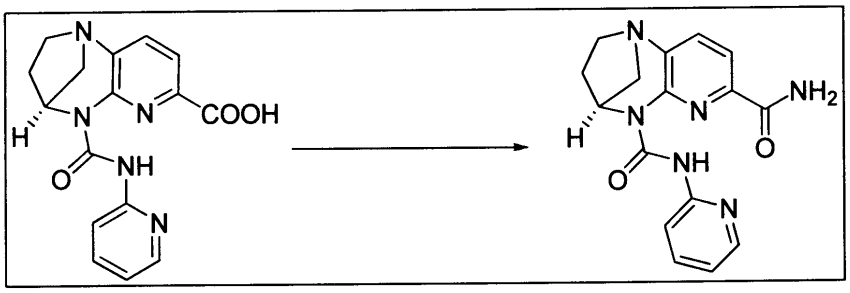
【化５６４】



（４Ｓ）－Ｎ７－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＣｌ水溶液（０．０５７ｍＬ、１．８６４ｍｍｏｌ）を添加し、４時間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ；Ｒ$_{f}$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液で塩基性化し、揮発性物質を真空下で除去した。粗製物をＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨに溶解し、得られた固体を濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ７－（（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ、収率６８．３％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。Ｒ$_{t}$＝２．４

５分。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δｐｐｍ　１３．５９－１３．５２（ｍ，１Ｈ），８．４９（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｔ，Ｊ＝２．６，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８３－４．６３（ｍ，３Ｈ），４．２２－３．５８（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝３．３，１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，１Ｈ）．

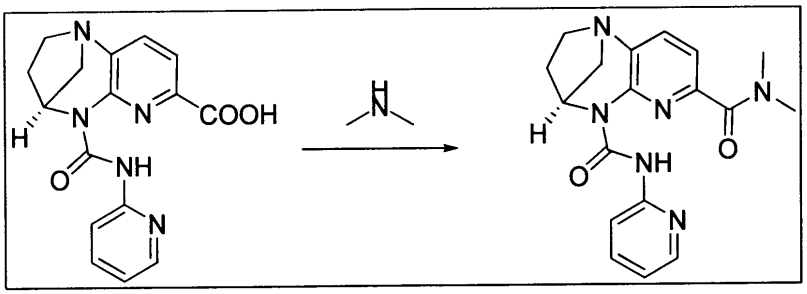
【０８９５】
実施例２５７
（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成
【化５６５】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．５３７ｍＬ、３．０７ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４６．８ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）、引き続いて塩化アンモニウム（３２．９ｍｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を冷水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、ＤＣＭ中５％メタノール）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９５ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ、収率４７．５％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３２５．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。Ｒｔ＝１．３１分。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．４０（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄｔ，Ｊ＝４．８８，０．９６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝７．８６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，０．６６Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．０５（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１３．７６，９．９２，５．９２，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｄｔ，Ｊ＝１３．８１，７．１３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８９６】
実施例２５８
（４Ｓ）－Ｎ７，Ｎ７－ジメチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカル

ボキサミドの合成
【化５６６】

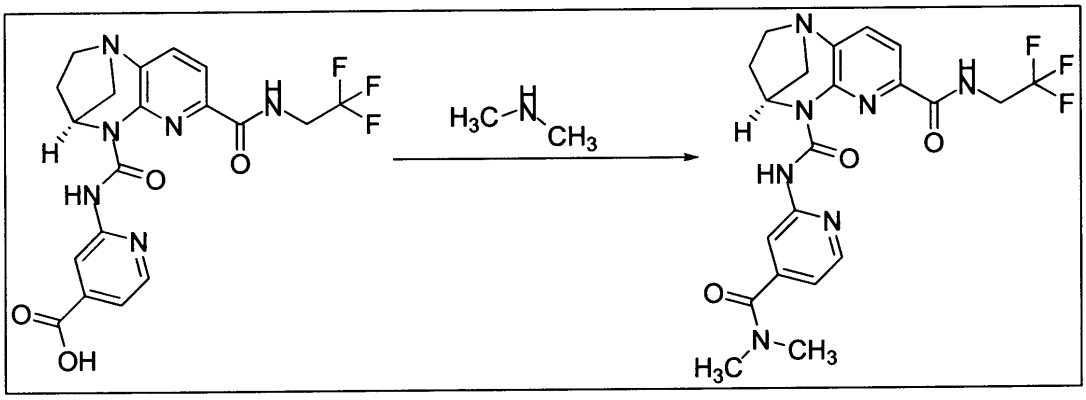


（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３２２ｍＬ、１．８４４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１時間攪拌した。次いで、ジメチルアミン（６２．４ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：酢酸エチル中２０％メタノール：R_f－０．６；ＵＶ活性）。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２％メタノールで溶出する１００～２００シリカゲル）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ７，Ｎ７－ジメチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．３６２ｍｍｏｌ、収率３９．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５３．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．３６分。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １２．９３（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２１（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．８８，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，９Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１２．０６，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．０９，９．９８，５．９７，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ）

【０８９７】
実施例２５９
合成（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド

【化５６７】



２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸（４００ｍｇ、０．８８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下０℃でＨＡＴＵ（３３８ｍｇ、０．８８８ｍｍｏｌ）、引き続いてＴＥＡ（０．１２４ｍＬ、０．８８８ｍｍｏｌ）ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間攪拌した。次いで、ジメチルアミン（４０．０ｍｇ、０．８８８ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．４）。水（２０ｍＬ）を反応混合物に添加し、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、収率４６．６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４７８．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。Ｒｔ＝１．８５分。

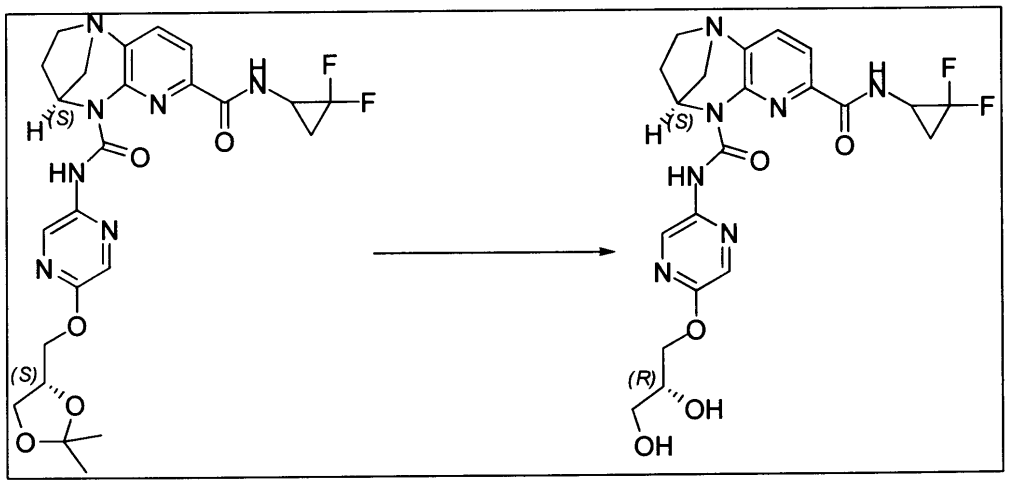
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．７３（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．２５Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝５．０４，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．３２（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．２８（ｍ，６Ｈ），２．９１－３．０９（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９３－２．１８（ｍ，１Ｈ）．

【０８９８】

実施例２６０

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５６８】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（５－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３７６ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中撹拌溶液に、塩酸（０．０２３ｍＬ、０．７５３ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって滴加した。次いで、反応混合物を室温で２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：Ｒ$_{f}$－０．１；ＵＶ活性）、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル（２０ｍｌ）およびｎ－ペンタン（２０ｍｌ）の混合物（１：１）を用いて研和すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（５－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２５ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、収率６７．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９２．２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒ$_{t}$＝１．５６分。

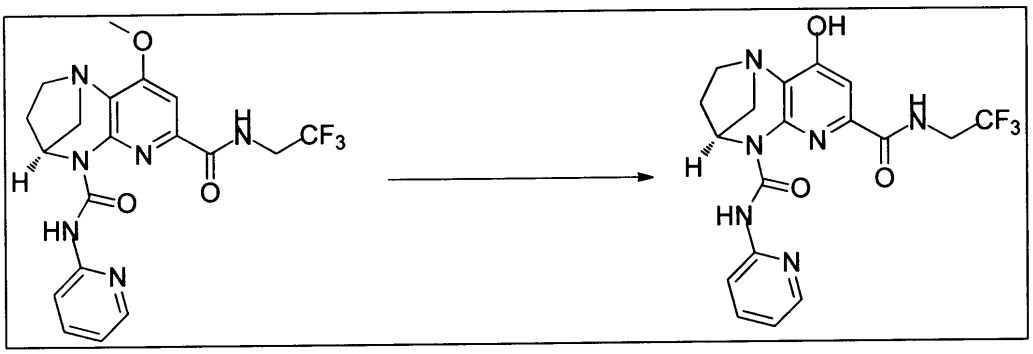
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１３．１９（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｑ，Ｊ＝５．６，４．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｑ，Ｊ＝６．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔｄ，Ｊ＝９．２，４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．２，８．９，５．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８９９】

実施例２６１

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

【化５６９】



（４Ｓ）－９－メトキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．４５８ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下－７５℃でＢＢｒ$_3$（０．２６０ｍＬ、２．７５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール。Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を１０℃に冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$溶液でクエンチし、ＤＣＭ中１０％メタノール（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨで溶出する中性アルミナを使用）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－９－ヒドロキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、収率２４．８５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２３．１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝１．９６分。

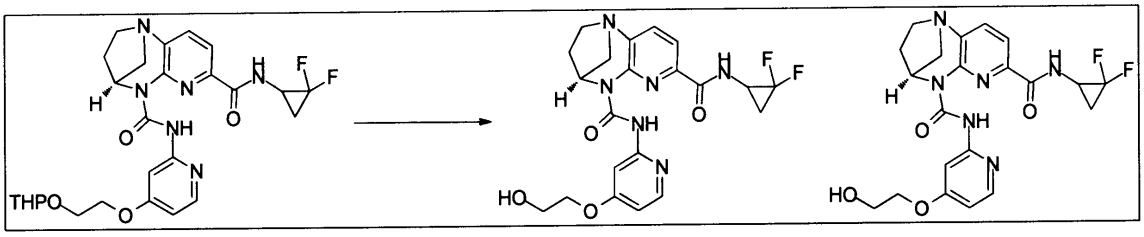
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．６５（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９００】

実施例２６２

ピーク－ＩＩ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５７０】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２

Ｈ）－ジカルボキサミド（５５０ｍｇ、１．０１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＣｌ（２．０ｍＬ、２４．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル、R_f－０．３、ＵＶ活性）。ＴＨＦを減圧下で濃縮して残渣を得て、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）で塩基性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を１：３のジエチルエーテルおよびペンタンを用いて研和すると、ラセミ混合物（３８０ｍｇ）が得られた。ラセミ混合物をキラルＳＦＣ（ＳＦＣ条件：カラム／寸法：カラム／寸法：（Ｒ，Ｒ）Ｗｈｅｌｋ－０１（２５０×３０）ｍｍ、５μ、％CO_2：５５．０％、共溶媒：４５．０％（１００％メタノール）、総流量：１００．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２６７ｎｍ、スタック時間：１１．０分、充填／注入：６．５ｍｇ、溶解度：メタノール、総注入回数：５０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００５）によってピークＩおよびピークＩＩとして分離した。ピーク－ＩＩ：灰白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４７ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ、収率９．６５％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４１分。

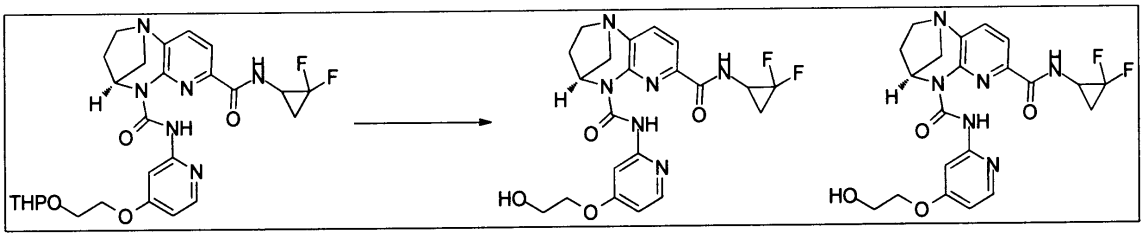
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４５（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．６７－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２８，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，３Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，１Ｈ）

【０９０１】

実施例２６３

ピーク－Ｉ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド

【化５７１】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５５０ｍｇ、１．０１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＣｌ（２．０ｍＬ、２４．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル、R_f－０．３、ＵＶ活性）。ＴＨＦを減圧下で濃縮して残渣を得て、これを飽和重炭酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）で塩基性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を１：３のジエチルエーテルおよびペンタンを用いて研和すると

、ラセミ混合物（３８０ｍｇ）が得られた。ラセミ混合物をキラルＳＦＣ（ＳＦＣ条件：カラム／寸法：カラム／寸法：（Ｒ，Ｒ）Ｗｈｅｌｋ－０１（２５０×３０）ｍｍ、５μ、％$ＣＯ_2$：５５．０％、共溶媒：４５．０％（１００％メタノール）、総流量：１００．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２６７ｎｍ、スタック時間：１１．０分、充填／注入：６．５ｍｇ、溶解度：メタノール、総注入回数：５０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００５）によってピークＩおよびピークＩＩとして分離した。ピーク－Ｉ：灰白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５１ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、収率１０．７８％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６１．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、$Ｒ_t$＝１．４１分。

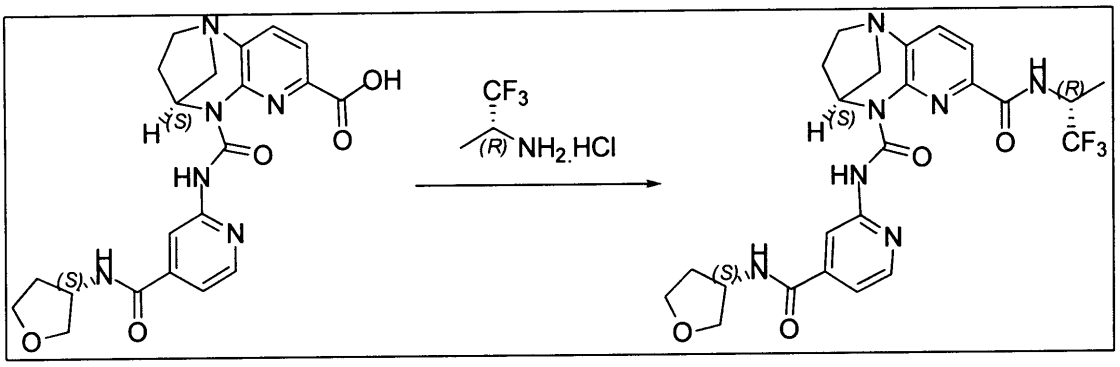
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_3$）：δｐｐｍ　１３．４３（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，１Ｈ），３．２７－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝３．０７Ｈｚ，１Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，１Ｈ）．

【０９０２】

実施例２６４

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

【化５７２】



（４Ｓ）－５－（（４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３９０ｍｇ、０．８９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌懸濁液に、ＨＡＴＵ（６７６ｍｇ、１．７７９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．４６６ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を室温で添加した。２分後、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（１６０ｍｇ、１．０６７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％メタノール、$Ｒ_f$－０．２；ＵＶ活性）。ＤＭＦを真空下で濃縮し、氷冷水で希釈し、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（６０～１２０

シリカゲル、ニート酢酸エチルで溶出）によって精製するとゴム状固体が得られ、これは純度８７％であった。逆相コンビフラッシュ（１２ｇシリカゲルカラム、ＭｅＯＨ中３５％水で溶出）によってさらに精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０１ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ、収率２１．０６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３４．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．９５分。

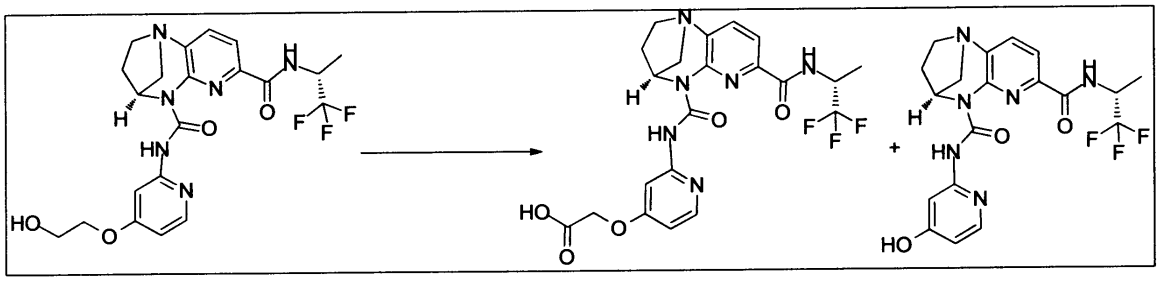
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４４（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３３（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．８７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－４．９８（ｍ，１Ｈ），４．７９-４．６７（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．６５，５．４８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．３４-３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０８-２．９９（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１６-１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０３】

実施例２６５

２－（（２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ピリジン－４－イル）オキシ）酢酸の合成

【化５７３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１ｇ、２．０８１ｍｍｏｌ）のアセトン（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、新たに調製したジョーンズ試薬４ｍＬを添加し、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．１（極性化合物）、R_f－０．３（非極性化合物）；ＵＶ活性）。アセトンを蒸発させ、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（分取ＨＰＬＣ条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ（２５０×２１．２ｍｍ）１０μ　方法％０．０１／３８、２．５／３８、８／８０、８．５／１００、１３／１００、１３．２／３８、溶解度：ＴＨＦ＋アセトニトリル＋メトナール（Ｍｅｔｈｏｎａｌ）　流量：２０ｍｌ／分、温度：周囲）によって精製し、２種の化合物を単離した。灰白色固体として、極性化合物（Ｎ３８１５２－４１－Ａ２）２－（（２－（（４Ｓ）－７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－２

，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）ピリジン－４－イル）オキシ）酢酸（１１７ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ、収率１１．２０％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．６７分。

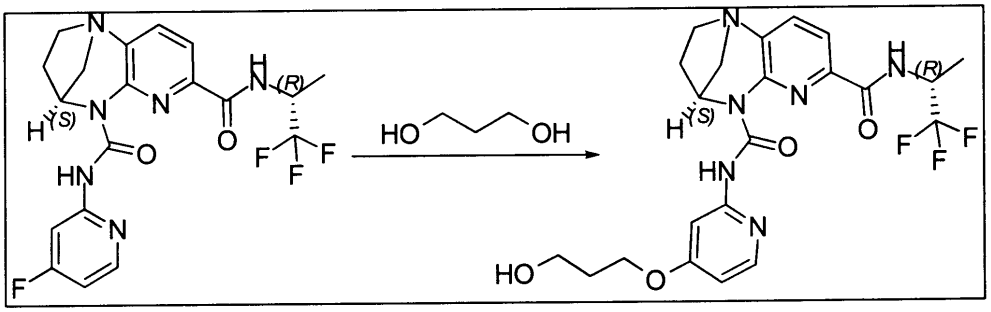
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１２．９８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｍ，Ｊ＝１５．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），３．２３－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９６（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｄｔ，Ｊ＝１４．６，７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０４】

実施例２６６

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

【化５７４】



ナトリウム３－ヒドロキシプロパン－１－オレートの攪拌溶液［インサイツで（６９７ｍｇ、２９．０）ＮａＨを１，３－ジヒドロキシプロパノール（１．１ｇ、１４．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に０℃で添加することによって調製］に、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－フルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６４０ｍｇ、１．４６０ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで密閉管中７０℃で３日間攪拌した（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、次いで、冷塩化アンモニウム溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをｎ－ヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６５ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ、収率８．８２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９５．２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．６９分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１３．２６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．７Ｈｚ，３Ｈ），７．９５（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．９，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ

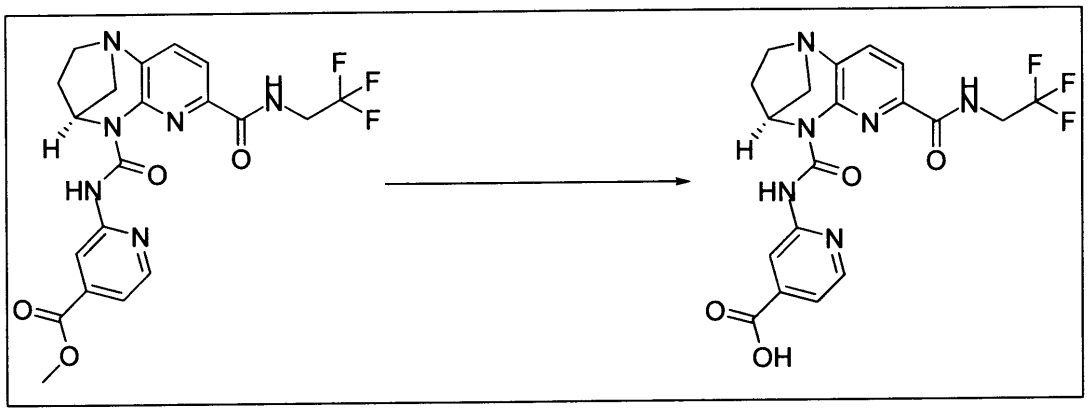
＝６．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｑ，Ｊ＝１５．６，７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．５，１０．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０５】

実施例２６７

合成２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸

【化５７５】



メチル２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチネート（１．５ｇ、３．２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）および水（５ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＬｉＯＨ（０．２３２ｇ、９．６９ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．１）。反応混合物を濃縮し、ＨＣｌ水溶液で酸性化した。得られた固体を濾過し、固体を分取ＨＰＬＣ（カラム：ｋｉｎｅｔｅｘ　Ｃ８（１５０×３０）ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）　移動相Ｂ：アセトニトリル；イソクラティック：６５：３５（Ａ：Ｂ）；流量：３０ｍＬ／分；溶解度：アセトニトリル＋ＭｅＯＨ＋ＴＨＦ＋水＋ギ酸）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を減圧下で蒸発させ、引き続いて凍結乾燥させると、２－（（４Ｓ）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５－カルボキサミド）イソニコチン酸（１１０ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ、収率７．５２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８５分。

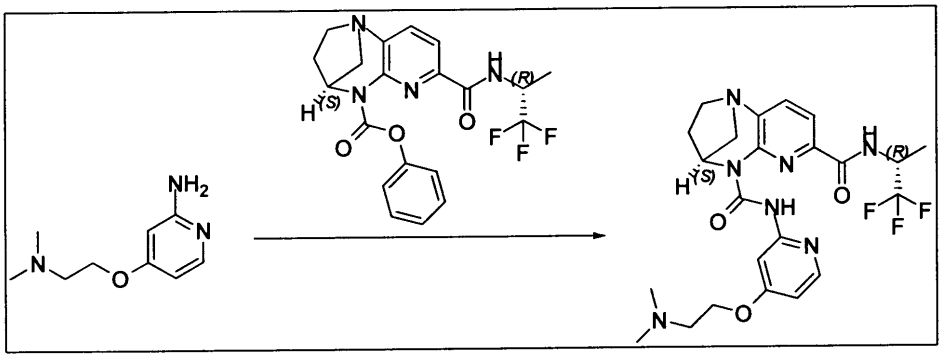
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１４．４５－１３．５０（ｂｒ，１Ｈ），１３．４５（ｓ，２Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．５６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．８４（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．３８（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．２６（ｍ，３Ｈ），２．７８－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１３．９８，７．１５Ｈｚ，１Ｈ）

【０９０６】

実施例２６８

（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボ

キサミドの合成：
【化５７６】

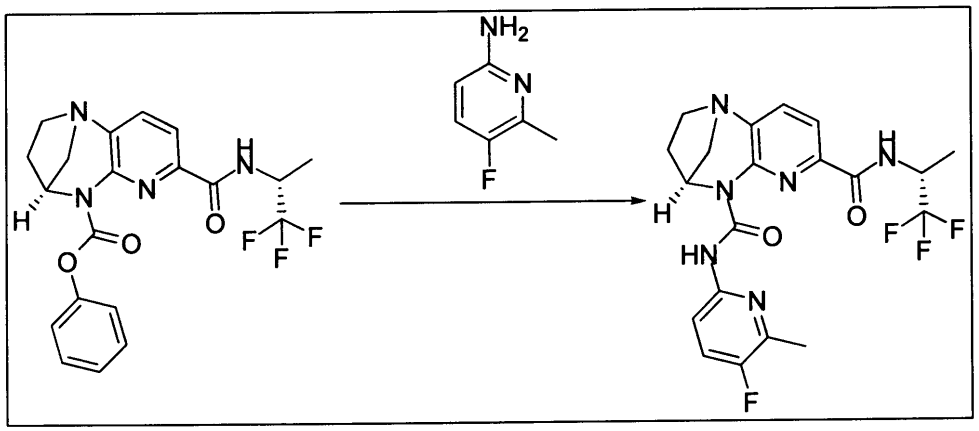


４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、２．２０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＴＨＦ中１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ（４．４１ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下－７８℃で添加した。得られた反応混合物を－７８℃で３０分間攪拌した。反応混合物に、（４Ｓ）－フェニル７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（９２８ｍｇ、２．２０７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）中溶液を－７８℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温し、６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）、飽和塩化アンモニウム溶液（４０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製し、得られた淡黄色半固体をｎ－ペンタン（１０ｍＬ）で洗浄すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．５４８ｍｍｏｌ、収率２４．８１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０８．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４５分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：ｐｐｍ　１３．２７（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．００（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９６（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｔ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１７，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｓ，６Ｈ），２．４０－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９０７】
実施例２６９
（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５７７】



５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－アミン（１８０ｍｇ、１．４２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下－７８℃で、ＬｉＨＭＤＳ（２．３７９ｍＬ、２．３７９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を滴加し、－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、（４Ｓ）－フェニル７－（（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．１８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５．００ｍＬ）中溶液を添加し、得られた反応混合物を－７８℃で１時間および室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{f}$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、溶離液ＤＣＭ中０．５～２．５％ＭｅＯＨ）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９０ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ、収率３５．３％）が淡褐色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５３．１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．３５分。

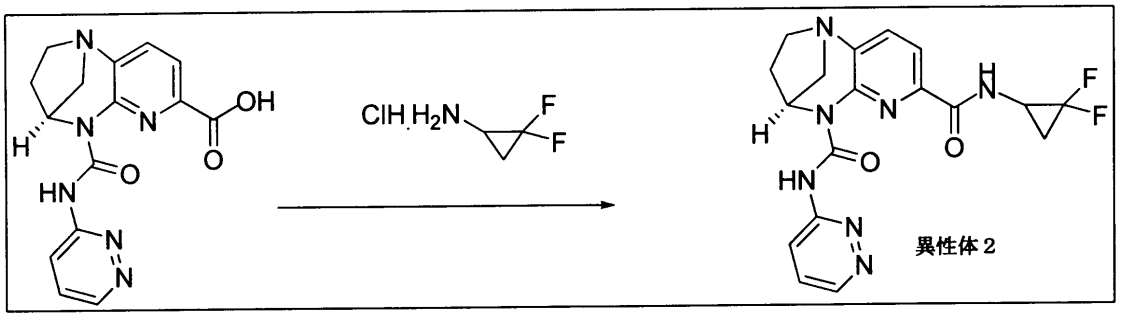
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δｐｐｍ　１１．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，３．５１Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｍ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．４２（ｍ，２Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄｑ，Ｊ＝１６．８８，７．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．０５－３．３１（ｍ，３Ｈ），２．９４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，３Ｈ），２．２０－２．３９（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．６０（ｍ，３Ｈ）．

【０９０８】

実施例２７０

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

【化５７８】



（４Ｓ）－５－（ピリダジン－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．１５ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、アルゴン下０℃でＨＡＴＵ（２．０１０ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（３．０８ｍＬ、１７．６２ｍｍｏｌ）を添加し、２０分間撹拌した。次いで、２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．８７８ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で５時間撹拌した。（ＴＬＣ系：Ｒｆ－０．６、ＥｔＯＡｃ）。反応混合物を水（８０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）に分配し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（ＧＲＡＣＥ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、生成物をＡ中３５～４０％Ｂで溶出）によって精製すると、所望の化合物（６５０ｍｇ）がジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマーをキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ３０）ｍｍ、５μ；$\%CO_2$：５５．０；％共溶媒［１００％ＭｅＯＨ］：４５；総流量：１００ｇ／分；背圧：１００ｂａｒ；ＵＶ：２６０ｎｍ；スタック時間：８．５分；充填／注入：１７．５ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ＋ＤＣＭ；総注入回数：４０；機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００５）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。ピーク－２：キラルＳＦＣから最も遅く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、ペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（ピリダジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９５ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ、収率１３．５９％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。Ｒｔ＝１．７４分。

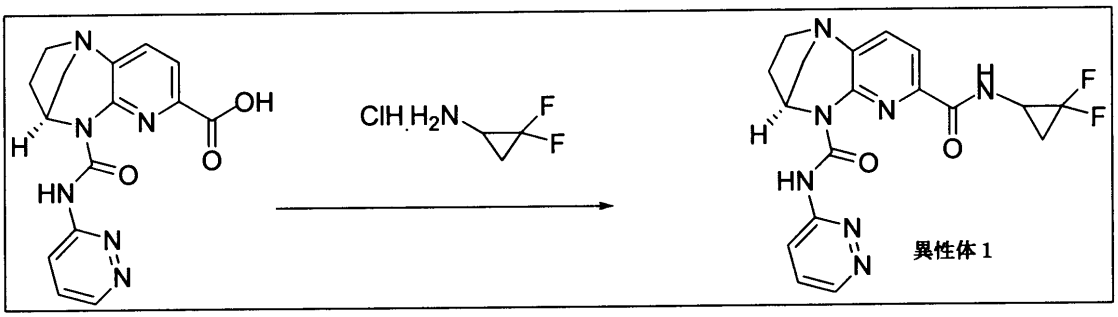
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１４．１３（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄｄ，Ｊ＝４．７１，１．４２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，１Ｈ）．

【０９０９】

実施例２７１

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

【化５７９】



（４Ｓ）－５－（ピリダジン－３－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．１５ｇ、３．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、アルゴン下０℃でＨＡＴＵ（２．０１０ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（３．０８ｍＬ、１７．６２ｍｍｏｌ）を添加し、２０分間攪拌した。次いで、２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．８７８ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で５時間攪拌した。（ＴＬＣ系：Ｒｆ－０．６、ＥｔＯＡｃ）。反応混合物を水（８０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（２×１５０ｍＬ）に分配し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（ＧＲＡＣＥ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、生成物をＡ中３５～４０％Ｂで溶出）によって精製すると、所望の化合物（６５０ｍｇ）がジアステレオマー混合物として得られた。ジアステレオマーをキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ（２５０ｘ３０）ｍｍ、５μ；$\%CO_2$：５５．０；％共溶媒［１００％ＭｅＯＨ］：４５；総流量：１００ｇ／分；背圧：１００ｂａｒ；ＵＶ：２６０ｎｍ；スタック時間：８．５分；充填／注入：１７．５ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ＋ＤＣＭ；総注入回数：４０；機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－２００－００５）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。ピーク－１：キラルＳＦＣから最も速く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、ペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（ピリダジン－３－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２６５ｍｇ、０．６５７ｍｍｏｌ、収率１８．６３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。Ｒｔ＝１．７４分。

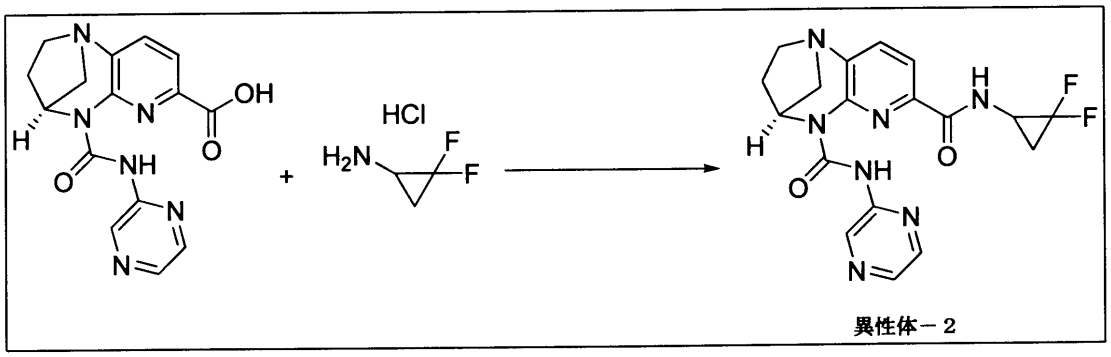
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１４．１３（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄｄ，Ｊ＝４．７１，１．４２Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，１．３２Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４４（ｍ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），３．７９－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０９１０】

実施例２７２

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

【化５８０】



（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．１ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１．９２３ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．９４ｍＬ、１６．８６ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．５２４ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＥｔＯＡｃ中２％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水で希釈し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中３５～４０％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物をキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、５μ；％CO_2：６５．０；％共溶媒［１００％ＭｅＯＨ］：３５；総流量：６０ｇ／分；背圧：１００ｂａｒ；ＵＶ：２５８ｎｍ；スタック時間：２．６分；充填／注入：１２．３ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ；総注入回数：１００；機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。異性体－２：キラルＳＦＣから最も遅く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、ペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２０ｍｇ、０．７７０ｍｍｏｌ、収率２２．８５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．８７分。

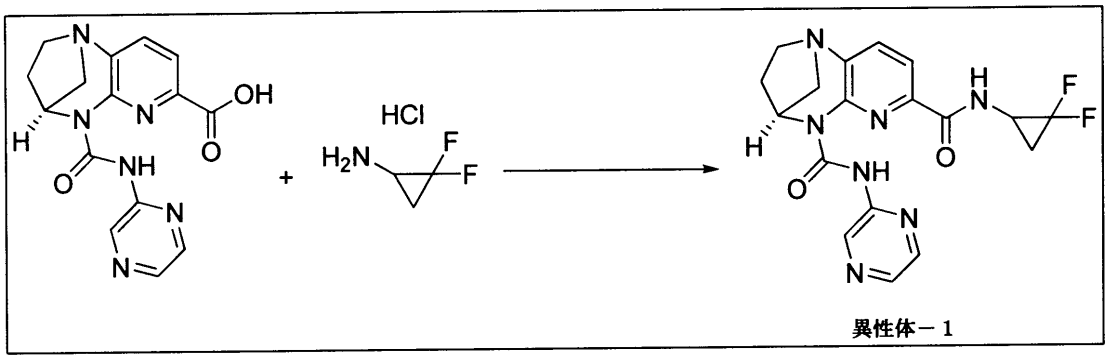
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４５（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．４１，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．４９－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０１－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．８９－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．７６（ｍ，１Ｈ）．

【０９１１】

実施例２７３

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

【化５８１】



（４Ｓ）－５－（ピラジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．１ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＨＡＴＵ（１．９２３ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２．９４ｍＬ、１６．８６ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．５２４ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）を添加し、室温で４時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＥｔＯＡｃ中２％ＭｅＯＨ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水で希釈し、ＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを用いるＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中３５～４０％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$水溶液で塩基性化した。水層をＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて、所望の化合物のジアステレオマー混合物を得た。ジアステレオマー混合物をキラルＳＦＣ（Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、５μ；％CO_2：６５．０；％共溶媒［１００％ＭｅＯＨ］：３５；総流量：６０ｇ／分；背圧：１００ｂａｒ；ＵＶ：２５８ｎｍ；スタック時間：２．６分；充填／注入：１２．３ｍｇ；溶解度：ＭｅＯＨ；総注入回数：１００；機器の詳細：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）によって分離すると、２種の単一異性体が得られた。異性体－１：キラルＳＦＣから最も速く溶出する異性体の合わせた分画を濃縮し、ペンタンを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（ピラジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３４０ｍｇ、０．８４１ｍｍｏｌ、収率２４．９５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０２．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．８７分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４２（ｓ，１Ｈ），９．５０（ｄ，Ｊ＝１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝２．４１，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．９９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．８９－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．７６（ｍ，１Ｈ）．

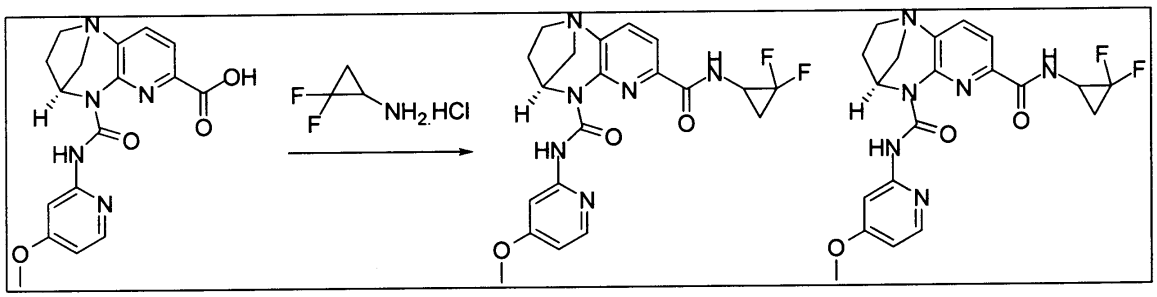
【０９１２】

実施例２７４

ピークＩ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－メトキシピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

ピークＩＩ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－メトキシピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５８２】



（４Ｓ）－５－（（４－メトキシピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．５０ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ、１２４ｍｍｏｌ）中撹拌溶液に、窒素雰囲気下、室温でＥＤＣ．ＨＣｌ（２．４２８ｇ、１２．６６ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間撹拌した。次いで、２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（０．５４７ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）を添加し、１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４、ＵＶ活性）。ピリジンを減圧下で蒸発させ、氷水で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１％ＭｅＯＨで溶出する中性アルミナを使用）によって精製すると、化合物の混合物（５５０ｍｇ）が得られた。混合物をキラルＳＦＣによってピークＩおよびピークＩＩとして分離した。

ＳＦＣ条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×３０）ｍｍ、５μ、％ＣＯ２：５０．０％、共溶媒：５０．０％（１００％メタノール）、総流量：７０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２６７ｎｍ、スタック時間：６．６分、充填／注入：１６．０ｍｇ、溶解度：メタノール、総注入回数：３５、装置の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０。

ピーク－Ｉ：灰白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－メトキシピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１９９ｍｇ、０．４６０ｍｍｏｌ、収率１０．８９％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７２分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．４２（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝５．９，２．４，０．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ，３Ｈ），３．２３（ｄｔ，Ｊ＝９．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．１，９．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．０，８．７，５．５Ｈｚ，１Ｈ）．

ピーク－ＩＩ：灰白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－メトキシピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８６ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ、収率１０．１４％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３１．１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．７３分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．４４（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６３（ｍ，２Ｈ），６．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３

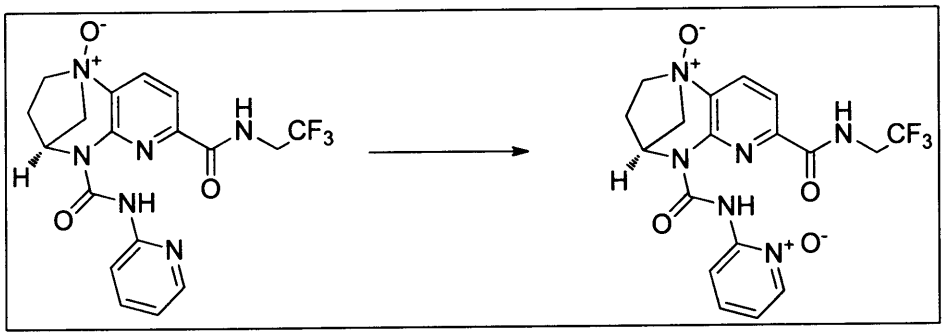
．５１（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．３，７．０Ｈｚ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４，９．９，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９３（ｓ，１Ｈ），１．８３－１．６９（ｍ，１Ｈ）．

【０９１３】

実施例２７５

（４Ｓ）－５－（（１－オキシドピリジン－２－イル）カルバモイル）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン１－オキシドの合成

【化５８３】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン１－オキシド（１００ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）のクロロホルム（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（１２３ｍｇ、０．７１０ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間にわたって滴加し、次いで、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ：R_f－０．１；ＵＶ活性）。反応混合物を水に注ぎ入れ、ＤＣＭ（２×２５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５％メタノールで溶出する１００～２００シリカゲル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－５－（（１－オキシドピリジン－２－イル）カルバモイル）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン１－オキシド（４５ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、収率４２．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３９．０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４５分。

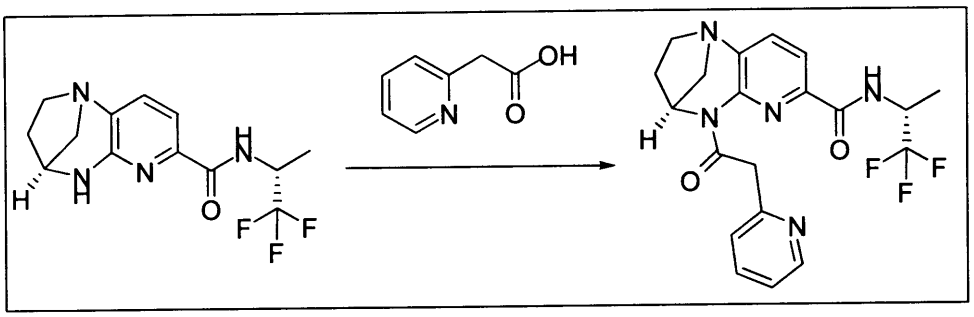
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１３．０５（ｓ，１Ｈ），１０．０９（ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．９８（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．４７，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．５５，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．５８，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝１１．０７，３．８４Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１１．１８Ｈｚ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，１Ｈ）．

【０９１４】

実施例２７６

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

【化５８４】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６００ｍｇ、１．９９８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）中溶液に、２－（ピリジン－２－イル）酢酸（４１１ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ）、引き続いて三塩化リン（０．３５０ｍＬ、４．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を密閉管中１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ヘキサン中８０％酢酸エチル、Ｒｆ値：０．１）。反応混合物を室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化し、ＤＣＭ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（２５０×４．６ｍｍ、５μ）；ＭＰ－Ａ：５ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、ＭＰ－Ｂ：ＡＣＮ；方法（Ｔ／％Ｂ）：０／１０、１／１０、１０／６０、１５／６０、１８／９８、２０／９８、２０．１／１０、２５／１０；流量：１．０ｍｌ／分；溶解度：アセトニトリル）によって精製すると、（４Ｓ）－５－（２－（ピリジン－２－イル）アセチル）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．４６７ｍｍｏｌ、収率２３．３６％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２０．０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．６０分。

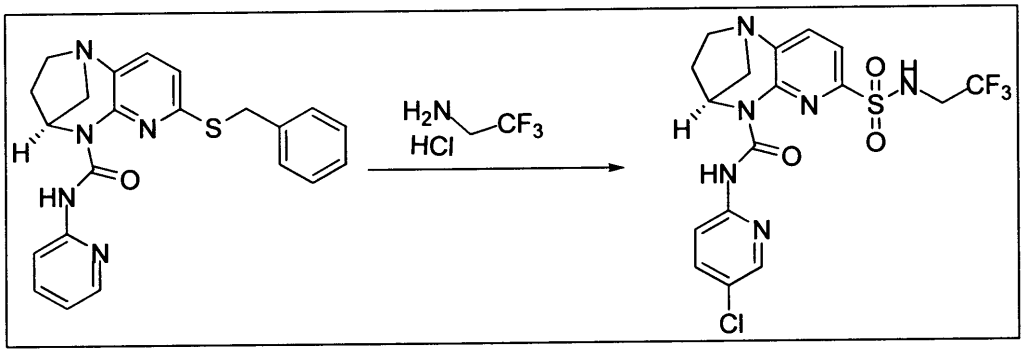
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ：９．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．５３（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔｄ，Ｊ＝７．６７，１．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝６．２５，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－５．００（ｍ，３Ｈ），３．０６－３．２５（ｍ，２Ｈ），２．８７－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９１５】

実施例２７７

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

【化５８５】



（４Ｓ）－７－（ベンジルチオ）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（１ｇ、２．４７８ｍｍｏｌ）の水（２５ｍＬ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＨＣｌ水溶液（０．４ｍＬ、１３．１６ｍｍｏｌ）中撹拌混合物に、０℃で次亜塩素酸ナトリウム溶液（１２ｍＬ、２．４７８ｍｍｏｌ、９％水溶液）を添加し、３０分間攪拌した。（ＴＬＣ溶出系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ；R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２×２０ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を褐色液体として得た。得られた褐色液体をＴＨＦ（３０ｍＬ）に溶解し、ＤＩＰＥＡ（０．４３３ｍＬ、２．４７８ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１．００８ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を７５℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）に抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を淡褐色液体として得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘ－Ｂｒｉｄｇｅ　Ｃ－１８（１５０×４．６ｍｍ、３．５μｍ）；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウム、Ｂ：１００％アセトニトリル；勾配：時間／％Ｂ：０／５、１．５／５、３／１５、７／５５、１０／９５、１５／９５、１７／５、２０／５；カラム温度：周囲；流量：１．０ｍｌ／分；希釈液：７０：３０アセトニトリル：H_2O）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－７－（Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）スルファモイル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５（２Ｈ）－カルボキサミド（５７ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、収率４．７５％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７７．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．３５分。

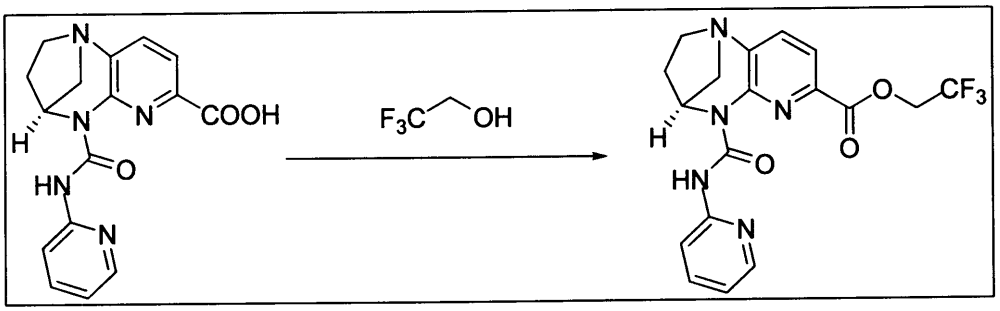
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．７１（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．５２（ｍ，１Ｈ），５．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），３．５９－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．３１（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０２－２．１５（ｍ，１Ｈ）．

【０９１６】

実施例２７８

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

【化５８６】



（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．９２２ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタノール（１３８ｍｇ、１．３８３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．８０５ｍＬ、４．６１ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７０１ｍｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：酢酸エチル中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．５；ＵＶ活性）。反応混合物を冷水で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、酢酸エチル中１％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－２，２，２－トリフルオロエチル５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキシレート（１１５ｍｇ、０．２８１ｍｍｏｌ、収率３０．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０８．０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．８７分。

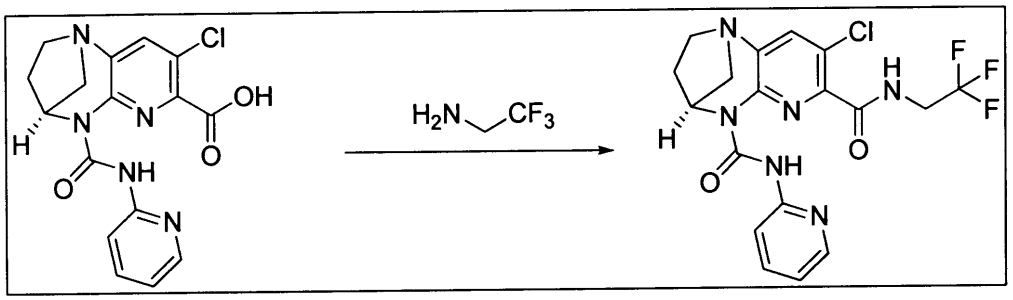
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．０８（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．２９（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．８８，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．８３（ｑ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ）．

【０９１７】

実施例２７９

（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化５８７】



（４Ｓ）－８－クロロ－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（５００ｍｇ、１．３９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ

（１０５７ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．４８５ｍＬ、２．７８ｍｍｏｌ）および２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（２８３ｍｇ、２．０８５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル；Ｒｆ：０．２３）。反応混合物を氷冷水で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍｌ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：石油エーテル中７０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２８０ｍｇ、０．６２６ｍｍｏｌ、収率４５．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４１．０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９８分。

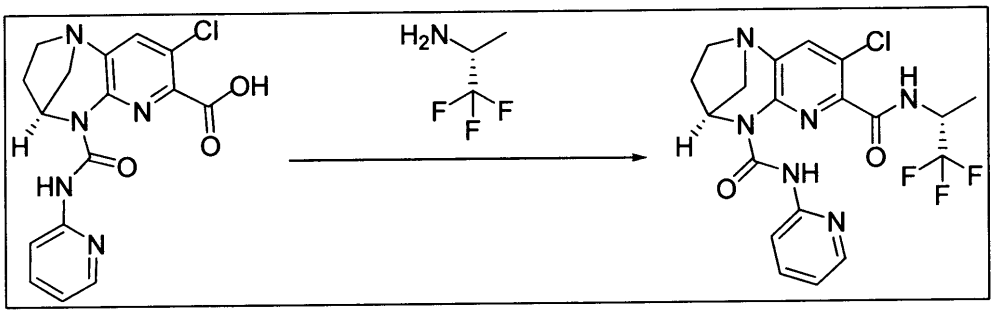
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．９３（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），６．９３－７．１１（ｍ，１Ｈ），５．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９５－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ）．

【０９１８】

実施例２８０

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

【化５８８】



（４Ｓ）－８－クロロ－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．６９５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＤＩＰＥＡ（０．３６４ｍＬ、２．０８５ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５２８ｍｇ、１．３９０ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（９４ｍｇ、０．８３４ｍｍｏｌ）を添加し、次いで、得られた反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール。R_f値：０．３０）。反応塊を氷冷水（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュ（シリカゲルカラム、ヘキサン中８５％ＥｔＯＡｃを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮して９３％の純度の所望の化合物を得て、これを分取ＨＰＬＣ（カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１５０ｘ１９）ｍｍ５μ、移動相Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相Ｂ：アセトニトリル、方法：イソクラティック（Ａ：Ｂ）＝６５：３５、流量：１８ｍｌ／分　溶解度：ＴＨＦ＋ＡＣ

Ｎ）によってさらに精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、収率２０．５１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．０６分。

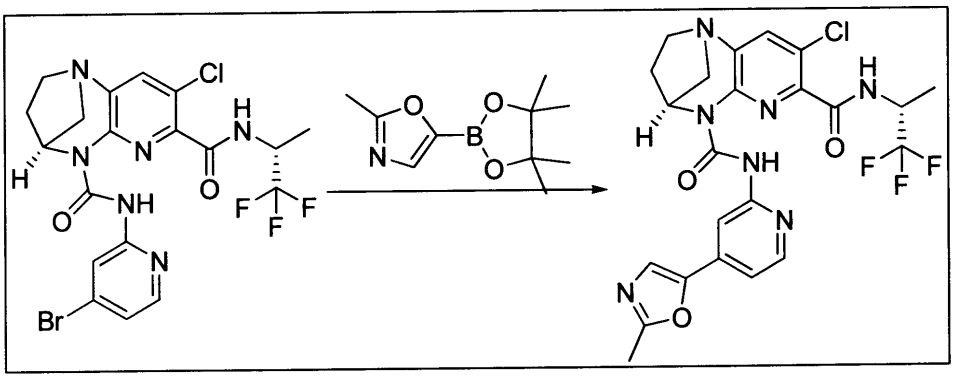
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１２．４４（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄｔ，Ｊ＝４．９３，０．９３Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄｔ，Ｊ＝８．３９，０．９６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔｄ，Ｊ＝７．８４，１．６４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝７．４０，４．９９，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．０７－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．９８－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９１９】

実施例２８１

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

【化５８９】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－８－クロロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（２．５ｍＬ）中溶液に、酢酸カリウム（１８４ｍｇ、１．８７４ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２１５ｍｇ、１．０３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンで３０分間パージした。次いで、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（３８．３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を添加し、９０℃で５時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒ$_{f}$値：０．３０）。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水（４０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中１％メタノールを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６

０ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ、収率１１．５６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３６．１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝２．１５分。

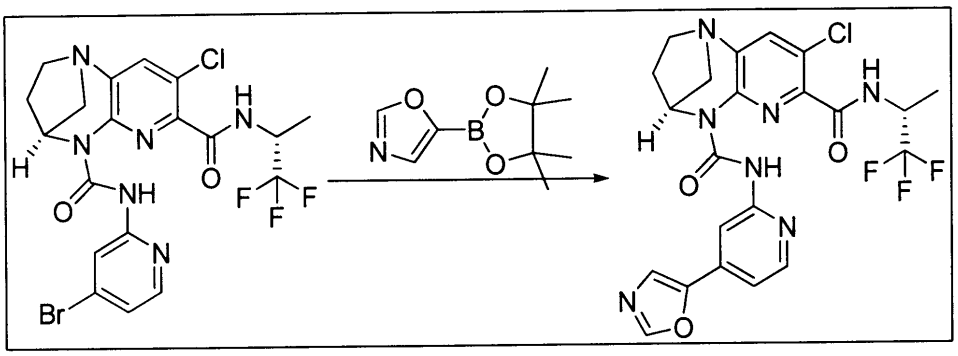
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１２．４２－１２．６７（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｑ，Ｊ＝１６．８０，７．４８Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９３－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．０３－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．６４（ｍ，３Ｈ）．

【０９２０】

実施例２８２

（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成。

【化５９０】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－８－クロロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．１２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１２ｍＬ）および水（３ｍＬ）中溶液に、酢酸カリウム（２７６ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２６３ｍｇ、１．３４９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴンで３０分間パージした。次いで、ＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（５５．１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を添加し、９０℃で５時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒ$_{f}$値：０．３０）。反応混合物を室温に冷却し、真空中で濃縮し、残渣を水（５０ｍＬ）とＥｔＯＡｃ（９０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲルカラム、ＤＣＭ中２％メタノールを使用）によって精製した。純粋な化合物を含有する分画を合わせ、濃縮すると、所望の化合物（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（４－（オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、収率１２．７０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２２．１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝４．７８分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１２．４５－１２．７７（ｍ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．２４－７

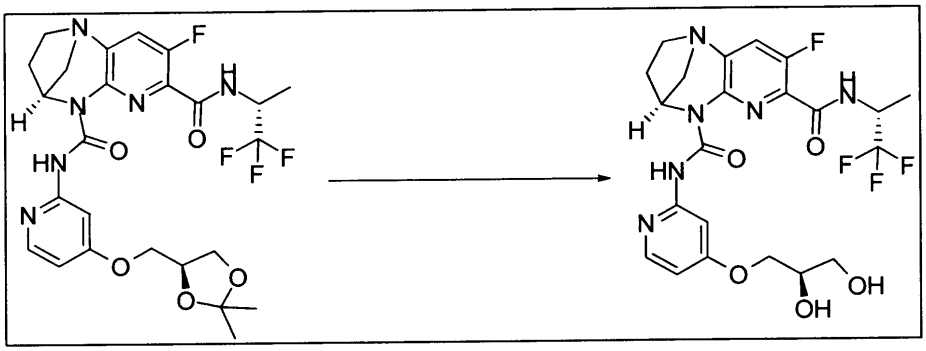
．３４（ｍ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－５．１７（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．９９－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｂｒ，３Ｈ）．

【０９２１】

実施例２８３

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

【化５９１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－８－フルオロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１３０ｍｇ、０．２２９ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で２Ｍ　ＨＣｌ（０．６ｍＬ、１．２００ｍｍｏｌ）を添加し、３時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ：０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、残渣を飽和ＮａＨＣＯ３溶液（３ｍＬ）を用いて塩基性化した。得られた固体を濾過し、乾燥させ、石油エーテル（１０ｍＬ）を用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－８－フルオロ－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１０５ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、収率８６％）が灰白色固体として得られた。ＬＣ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２９．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．４０分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１２．４３（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．７７Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．８４（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），５．４７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１５．４６，７．５６Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝５．４８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．６５，３．５１Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０４－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．９８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．８７Ｈｚ，１Ｈ），２．２５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１３．９２，６．９１Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

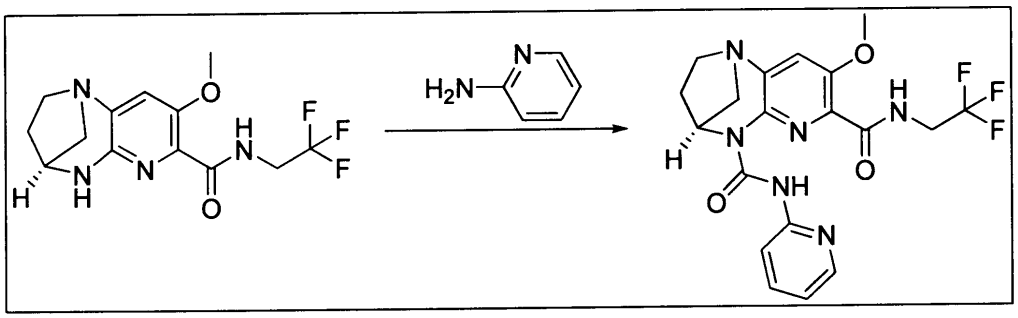
【０９２２】

実施例２８４

（４Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリ

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

【化５９２】



（４Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（６９０ｍｇ、２．１８２ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ、３０ｍＬ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（６４７ｍｇ、２．１８２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．９０５ｍＬ、１０．９１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。次いで、ピリジン－２－アミン（２４６ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：Ｒｆ：０．４、ＥｔＯＡｃ）。反応混合物を室温に冷却させ、水（１００ｍｌ）でクエンチし、酢酸エチル（２×２５０ｍｌ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ：溶離液：ニート酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ－５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ－７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４２３ｍｇ、０．９５２ｍｍｏｌ、収率４３．６％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝１．５１分。

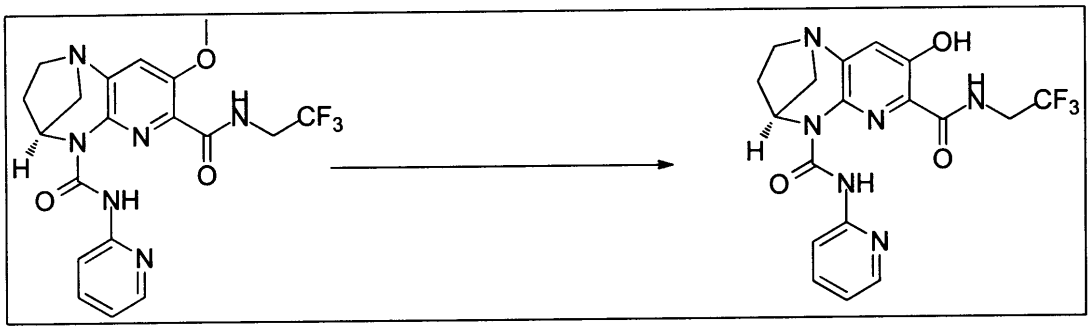
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δｐｐｍ　１２．７０（ｓ，１Ｈ），８．８１（ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．８２，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．００（ｍ，１Ｈ），５．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．１９（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．７９（ｍ，１Ｈ）．

【０９２３】

実施例２８５

（４Ｓ）－８－ヒドロキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５９３】



（４Ｓ）－８－メトキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２７０ｍｇ、０．６１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下－７８℃で、BBr_3（０．１７５ｍＬ、１．８５６ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ：Ｒｆ値：０．５、ＥｔＯＡｃ、ＵＶ活性）。反応混合物を$NaHCO_3$（１００ｍＬ）水溶液でクエンチし、ＤＣＭ（２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、石油エーテル中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－８－ヒドロキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６９ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ、収率６３．５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２３．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．４８分。

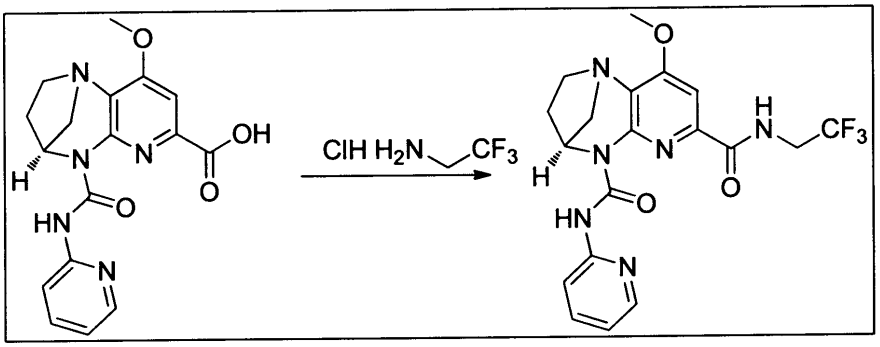
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４８（ｓ，１Ｈ），１１．６９（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｂｒ ｔ，Ｊ＝６．４７Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄｄ，Ｊ＝４．９３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｔ，Ｊ＝８．３３，０．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｔｄ，Ｊ＝７．８９，１．９７Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，１．１０Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑｄ，Ｊ＝８．９２，６．８０Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１２．０６Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．２８，３．２９Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．１７，８．５８，５．７３，５．７３Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．９６（ｍ，１Ｈ）

【０９２４】

実施例２８６

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

【化５９４】



（４Ｓ）－９－メトキシ－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．８４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（０．７３７ｍＬ、４．２２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（４８２ｍｇ、１．２６６ｍｍｏｌ）を添加し、３０分間攪拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（１７２ｍｇ、１．２６６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２８℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を冷水（２５ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ２ＳＯ４で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル：溶離液：１％ＭｅＯＨ／ＣＨ２Ｃｌ２）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－９－メトキシ－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、収率３２．４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．００分。

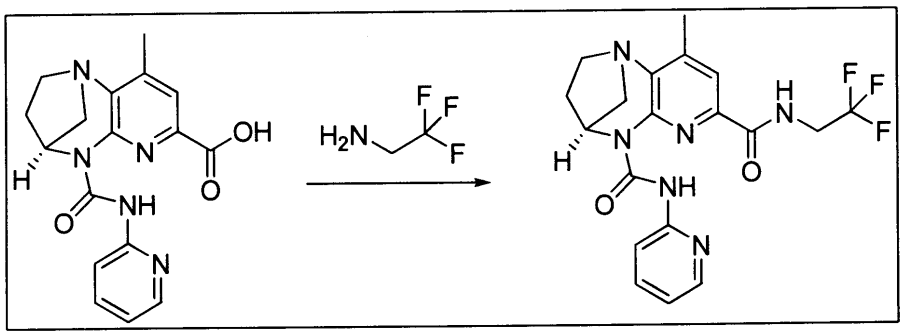
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．７２（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝７．３４，４．９３Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｄｄｄｄ，Ｊ＝１４．０３，９．８７，５．９２，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，１Ｈ）．

【０９２５】

実施例２８７

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

【化５９５】



（４Ｓ）－９－メチル－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．５４４ｍＬ、８．８４ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１．６８１ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１時間攪拌した。次いで、２，２，２－トリフルオロエタンアミン塩酸塩（０．５９９ｇ、４．４２ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＥｔｏＡｃ、Ｒｆ：０．６）。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナカラム、溶離液：石油エーテル中１０％ＥｔｏＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６２０ｍｇ、１．４６５ｍｍｏｌ、収率４９．７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．３３分。

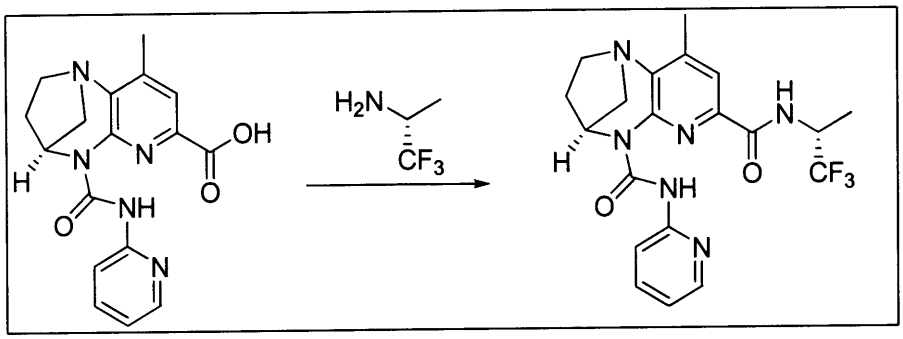
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．８０（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｔ，Ｊ＝６．３６Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄｄｄ，Ｊ＝７．２９，４．９９，０．８８Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．５２Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１４．７４，７．４３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９２６】

実施例２８８

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

【化５９６】



（４Ｓ）－９－メチル－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２３０ｍｇ、０．６７８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＨＡＴＵ（３８７ｍｇ、１．０１７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．３５５ｍＬ、２．０３３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、室温で１時間攪拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（１５２ｍｇ、１．０１７ｍｍｏｌ）を添加し、２７℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＥｔｏＡｃ、Ｒｆ：０．５）。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。得られた粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナカラム、溶離液：石油エーテル中１０％ＥｔｏＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（９０ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ、収率３０．５％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、R_t＝２．５４分。

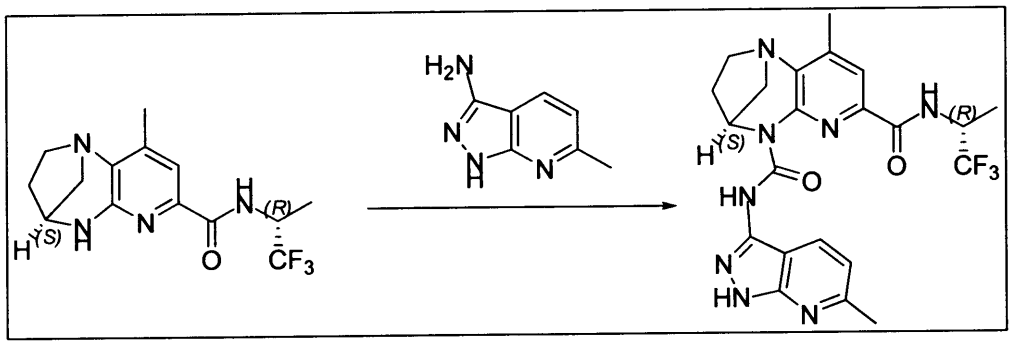
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４０（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝６．４７，５．１５Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．００（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１４．４７，７．４５Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９２７】

実施例２８９

（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化５９７】



（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．５９１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５０ｍｌ）中攪拌溶液に、トリホスゲン（２８３ｍｇ、０．９５４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．３８９ｍＬ、７．９５ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を室温で４時間攪拌した。４時間後、６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３５４ｍｇ、２．３８６ｍｍｏｌ）を添加し、７５℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニートＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．５）。次いで、反応混合物を室温に冷却させ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中３０％ＥｔｏＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３５０ｍｇ、０．７１６ｍｍｏｌ、収率４５．０％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８９．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝２．１６分。

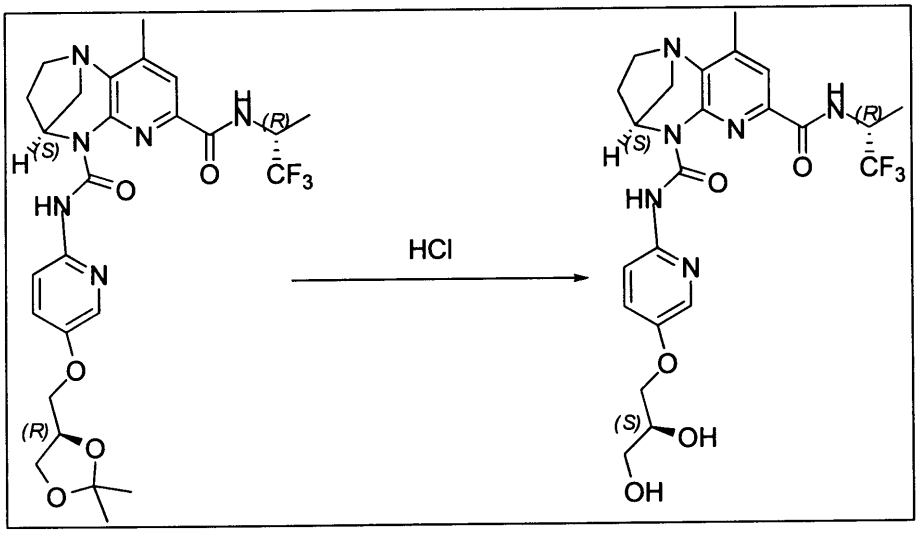
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．２４（ｓ，１Ｈ），１０．３１－１０．１１（ｍ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝９．２１Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝６．１４，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｑ，Ｊ＝１６．７２，７．３６Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９２８】

実施例２９０

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

【化５９８】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（（Ｒ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、０．８８６ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、室温で塩酸（２ｍｌ、２３．７０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニートＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．３）。１時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、これを$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して半固体を得て、これをペンタン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（５－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３６０ｍｇ、０．６８３ｍｍｏｌ、収率７７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２５．２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９５分。

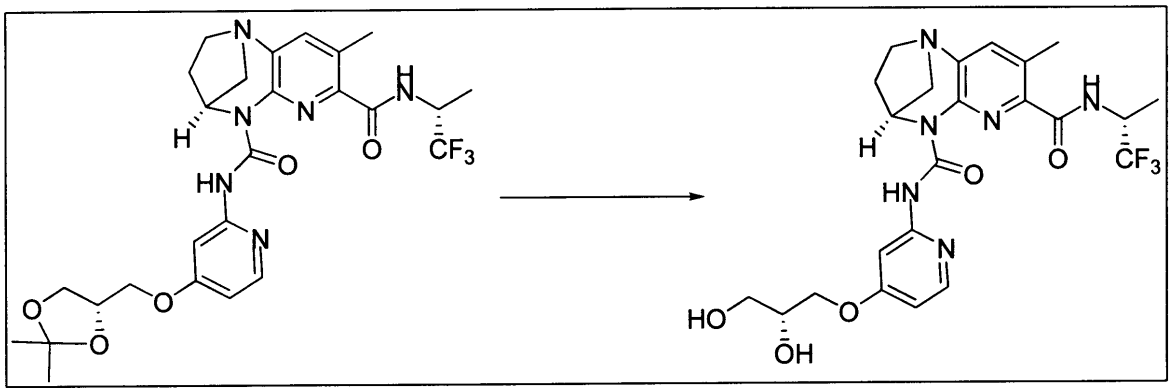
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．２６（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝２．８５Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｄｄ，Ｊ＝８．９９，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｑ，Ｊ＝１６．７４，７．２８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．９４－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｔ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９２９】

実施例２９１

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

【化５９９】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－８－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）（２５０ｍｇ、０．４４３ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に、０℃で、ＨＣｌ（１．５０ｍＬ、１８．００ｍｍｏｌ）を加え、窒素下、室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ　R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を０℃で飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し（ｐＨ８～９まで）、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣を水で希釈し、沈殿した固体を濾過して粗生成物を得た。粗生成物をジエチルエーテルを用いて研和すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－８－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３０５ｍｍｏｌ、収率６８．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２５．５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．４８分。

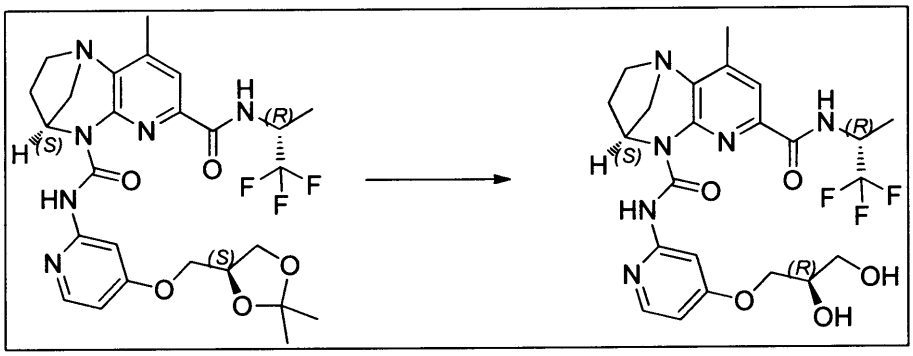
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．８７（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．８７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，３．１８Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．０２－４．２７（ｍ，３Ｈ），３．６９－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９６－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，４Ｈ），２．２４－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．４６（ｓ，３Ｈ）．

【０９３０】

実施例２９２

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

【化６００】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２５０ｍｇ、０．４４３ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、塩酸（１ｍｌ、１１．８５ｍｍｏｌ）を５分間にわたって滴加し、得られた反応混合物を室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ値：０．３）。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を飽和$NaHCO_3$溶液で中和し、ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨで抽出し、減圧下で濃縮し、ｎ－パンタン（ｎ－ｐａｎｔａｎｅ）（２×２０ｍＬ）を用いて研和すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１８０ｍｇ、０．３４２ｍｍｏｌ、収率７７％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２５．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．７０分。

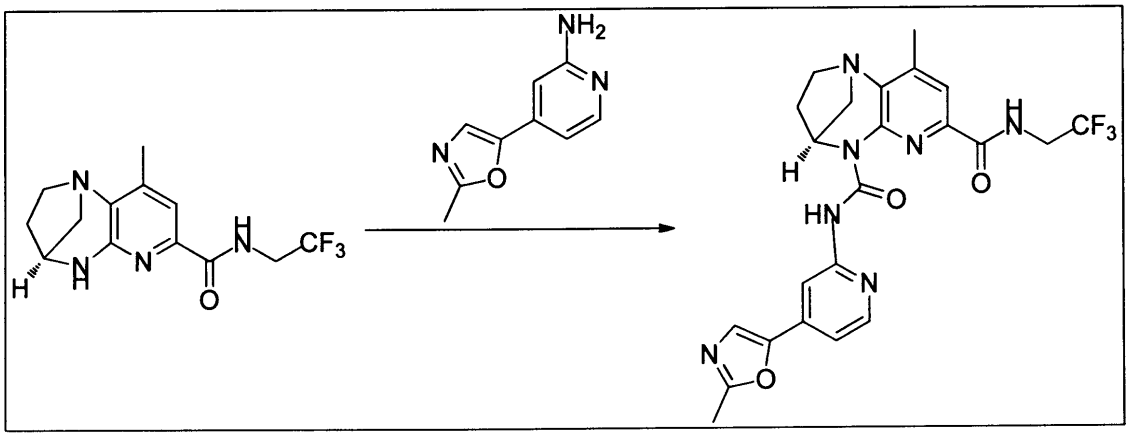
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，２Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．４１Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝３．２９Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－５．０２（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，３Ｈ），３．７０－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｑｄ，Ｊ＝９．７６，４．４９Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｄｔ，Ｊ＝１４．６３，７．４８Ｈｚ，３Ｈ），１．５７（ｓ，３Ｈ）．

【０９３１】

実施例２９３

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

【化６０１】



（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（５００ｍｇ、１．６６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）中攪拌溶液に、０℃でトリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．４５４ｍＬ、８．３３ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１時間攪拌した。次いで、４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（４３８ｍｇ、２．４９８ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を７５℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：１００％ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．４）。反応混合物を室温に冷却させ、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗物質を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナを使用し、石油エーテル中３０％酢酸エチルで溶出した）によって精製した。回収した分画を蒸発させると、所望の生成物（４Ｓ）－９－メチル－Ｎ５－（４－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３２９ｍｇ、０．６５６ｍｍｏｌ、収率３９．４％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０２．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．４１分。

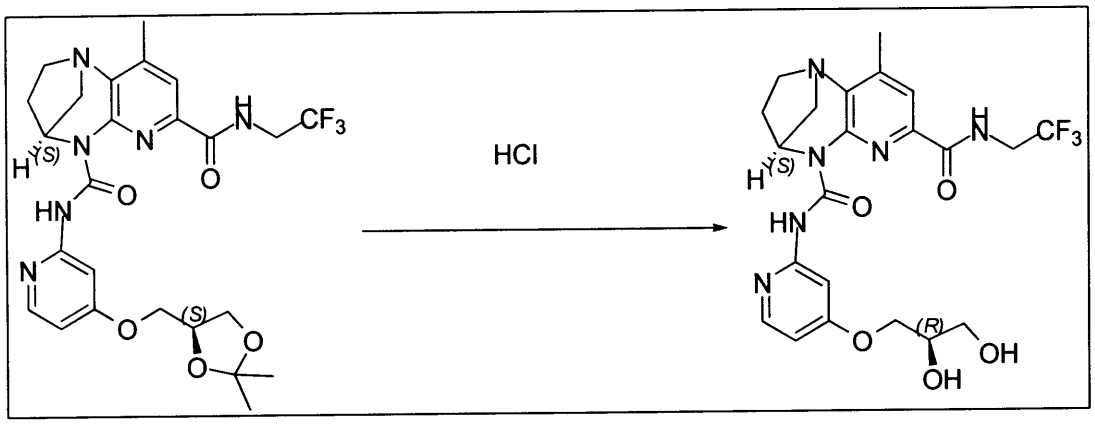
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．９０（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｔ，Ｊ＝６．６９Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝０．６６Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝５．２６，１．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．５２Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．２４－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ）．

【０９３２】

実施例２９４

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

【化６０２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、室温で塩酸（１．５ｍｌ、１７．７７ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ニートＥｔＯＡｃ、Ｒｆ：０．２）。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＮａＨＣＯ$_3$（３０ｍＬ）溶液でクエンチし、引き続いてＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して半固体を得て、これをｎ－ペンタン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－９－メチル－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．２９３ｍｍｏｌ、収率８１％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝１．５９分。

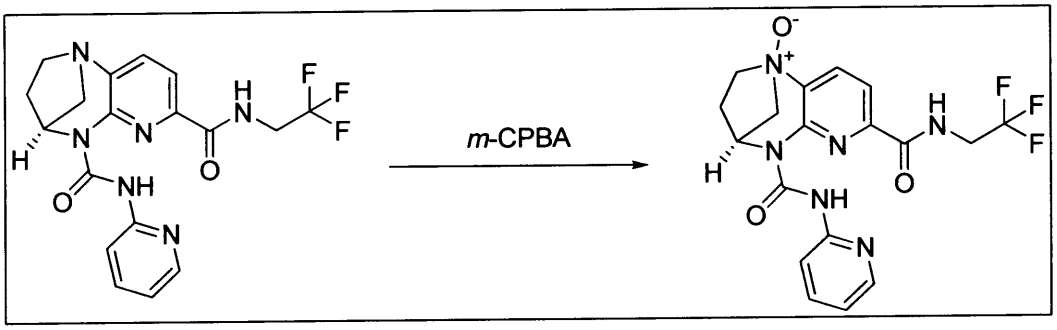
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．８５（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｔ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝２．１９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．０６（ｍ，５Ｈ），３．９１－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２２－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．５８（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｑｄ，Ｊ＝９．５７，５．０４Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．９６（ｍ，２Ｈ）．

【０９３３】

実施例２９５

（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン１－オキシドの合成。

【化６０３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）のクロロホルム（２０ｍＬ）中撹拌溶液に、ｍ－ＣＰＢＡ（２１２ｍｇ、１．２３０ｍｍｏｌ）を０℃で１０分間にわたって少しずつ添加し、次いで、反応混合物を２８℃で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．５）。反応混合物を氷水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲル、溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－５－（ピリジン－２－イルカルバモイル）－７－（（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン１－オキシド（３５０ｍｇ、０．８２９ｍｍｏｌ、収率６７．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２３．１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．５９分。

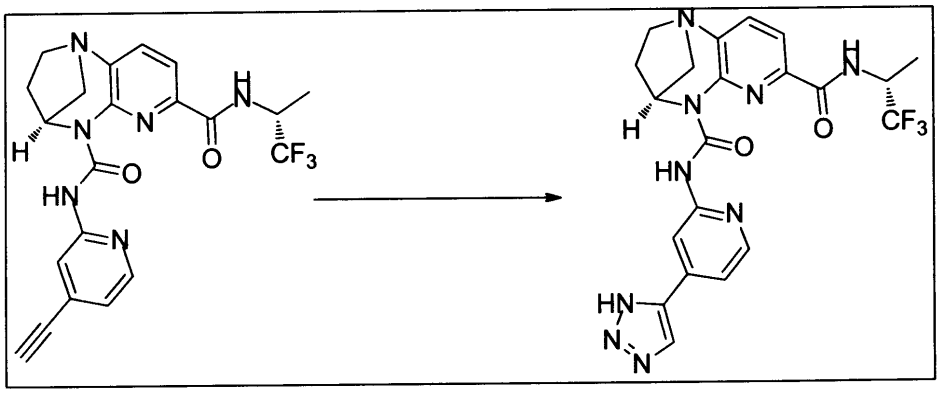
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ　１３．１５（ｓ，１Ｈ），９．０９（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｔ，Ｊ＝６．６９Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝４．１７Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．１１Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．８２（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），４．３７－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｄｄ，Ｊ＝１１．４０，３．９５Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．７９（ｄ，Ｊ＝１１．６２Ｈｚ，１Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．２１（ｍ，１Ｈ）．

【０９３４】

実施例２９６

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

【化６０４】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－エチニルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．３５０ｍｍｏｌ）のＴＭＳＮ$_3$（５ｍＬ、３７．７ｍｍｏｌ）中懸濁液をマイクロ波中８０℃で３０分間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を減圧下で濃縮し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）で希釈し、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して（ＬＣＭＳ２６０ｍｇの３６％）の粗生成物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（分取ＨＰＬＣ条件．方法：ＭＰ－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８（１５０×１９）ｍｍ、５ｕ方法：－ｔ／％Ｂ）：０／１０、１／１０、９／４５、流量：　１５ｍｌ／分　溶解度：アセトニトリル＋ＴＨＦ＋ＭｅＯＨ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、収率６．０７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝２．００。

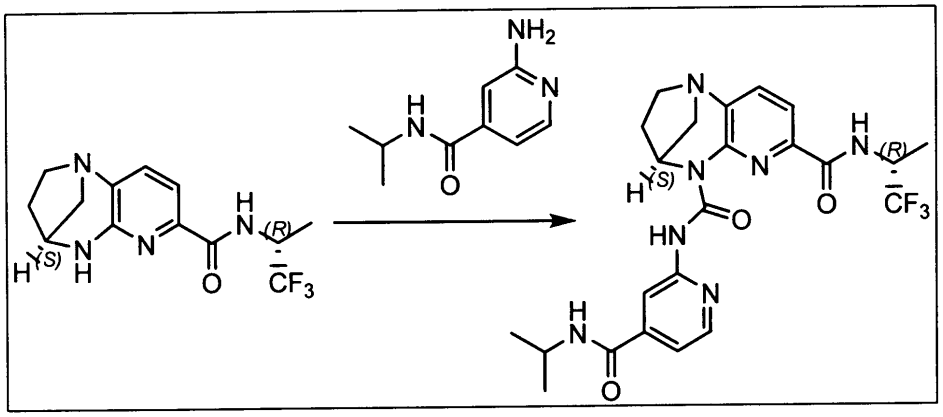
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，１Ｈ），５．６８（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．１３（ｍ，３Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｄｔ，Ｊ＝１４．２５，７．１３Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９３５】

実施例２９７

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

【化６０５】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、トリホスゲン（２９６ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．８３６ｍＬ、５．９９ｍｍｏｌ）を１０℃で添加し、室温で３０分間攪拌し、次いで、２－アミノ－Ｎ－イソプロピルイソニコチンアミド（２６９ｍｇ、１．４９９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を８０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル、R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、石油エーテル中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（イソプロピルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３９ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、収率７．７０％収率）が得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．１５分。

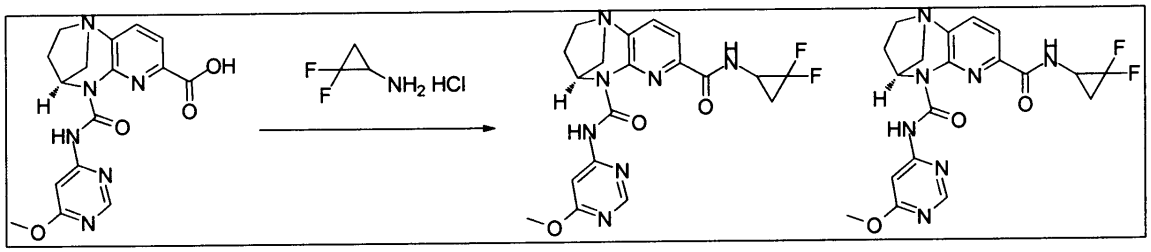
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．４３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝２．４１Ｈｚ，２Ｈ），８．０５－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．３９（ｍ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．３７－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．４８－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．５８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０９３６】

実施例２９８

ピークＩＩ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６０６】



（４Ｓ）－５－（（６－メトキシピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（ＤＭＦ（１０ｍＬ）中６００ｍｇ、１．６８４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．４７０ｍＬ、８．４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２８０ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（２１８ｍｇ、１．６８４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f：０．１、ＵＶ活性）。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２％メタノールで溶出する１００～２００シリカゲルを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得て、キラルＳＦＣ（キラルＳＦＣ条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、５μ、％共溶媒：４０．０％、CO_2溶媒：６０．０％（１００％メタノール）、総流量：６０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２１０ｎｍ、スタック時間：５．８分、充填／注入：５．０ｍｇ、溶解度：メタノール＋ＤＣＭ、総注入回数：６０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）に供してピークＩおよびピークＩＩとして分離した。

ピーク－Ｉ（Ｎ３８２４１－４８－Ａ２）：白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７９ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、収率１０．７３％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３２．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．０８分。

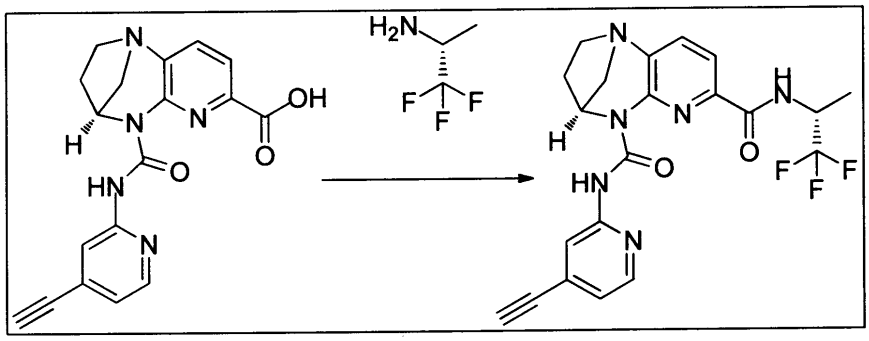
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．４９（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），５．６８－５．５１（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．６１－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｔ，Ｊ＝７．５６Ｈｚ，３Ｈ），３．１９－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６３（ｍ，１Ｈ）．

【０９３７】

実施例２９９

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

【化６０７】



（４Ｓ）－５－（（４－エチニルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（１．８ｇ、５．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、ＤＩＥＡ（４．５０ｍＬ、２５．８ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３．９２ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いて（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１．１６５ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を真空下で除去した。これを水と酢酸エチル（２×２０ｍＬ）に分配した。合わせた有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、次いで、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、カラムをｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出によって精製し、分取ＨＰＬＣ（ＨＰＬＣ条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）　ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｘｔｅｒｒａ　ＲＰ１８（１９×２５０ｍｍ）１０μ方法：Ｂ：０／１０、１／１０、１０／５５、１１／５、１３／５　流量：１９ｍｌ／分　温度：周囲　溶解度：ＴＨＦ＋ＭｅＯＨ）によって再び精製すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－エチニルピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（７２０ｍｇ、１．６０４ｍｍｏｌ、収率３１．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．５分。

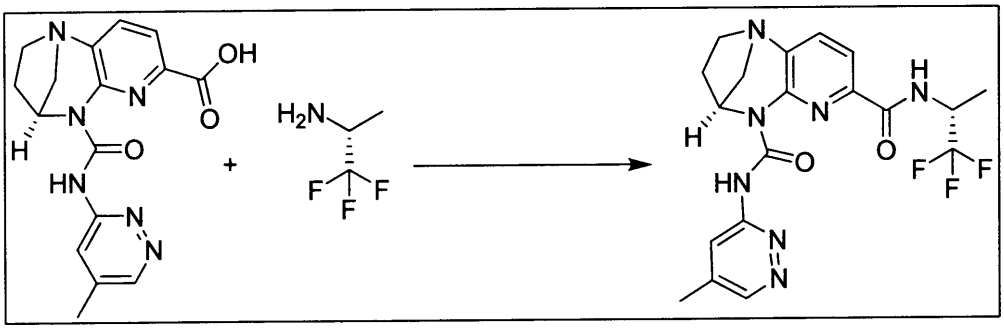
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．２８（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２５（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．１８（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．４，７．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９３８】

実施例３００

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

【化６０８】



（４Ｓ）－５－（（５－メチルピリダジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（２００ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中攪拌溶液に、窒素下室温で（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（６６．５ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（３３５ｍｇ、０．８８１ｍｍｏｌ）、引き続いてＤＩＰＥＡ（０．６１６ｍＬ、３．５３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：１０％ＭｅＯＨおよびＤＣＭ、R_f－０．３；ＵＶ活性）。水（１５ｍＬ）を反応混合物に添加し、ＥｔＯＡｃ（２×１５ｍＬ）に抽出した。合わせた有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得て、粗化合物をクロマトグラフィー（Ｃ－１８逆相カラムを使用するＧＲＡＣＥ、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸；Ｂ：ＡＣＮ、溶離液Ａ中２８％Ｂ）によって精製した。合わせた分画を濃縮し、飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化し、次いで、ＤＣＭで抽出し、ＤＣＭ層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させると、（４Ｓ）－Ｎ５－（５－メチルピリダジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４４ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、収率１６．９５％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３６．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０８分。

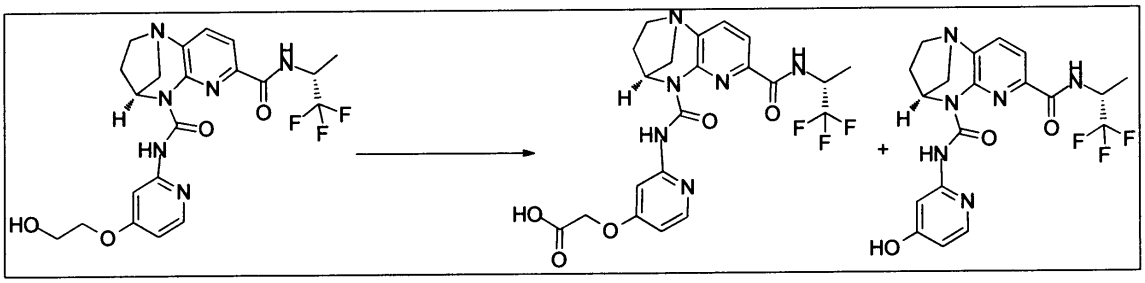
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．９０（ｓ，１Ｈ），８．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．６４（ｄｄ，Ｊ＝６．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄｔ，Ｊ＝１６．１，７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄｑ，Ｊ＝１０．０，５．７，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｄｔ，Ｊ＝１４．８，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｓ，１Ｈ）．

【０９３９】

実施例３０１

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

【化６０９】



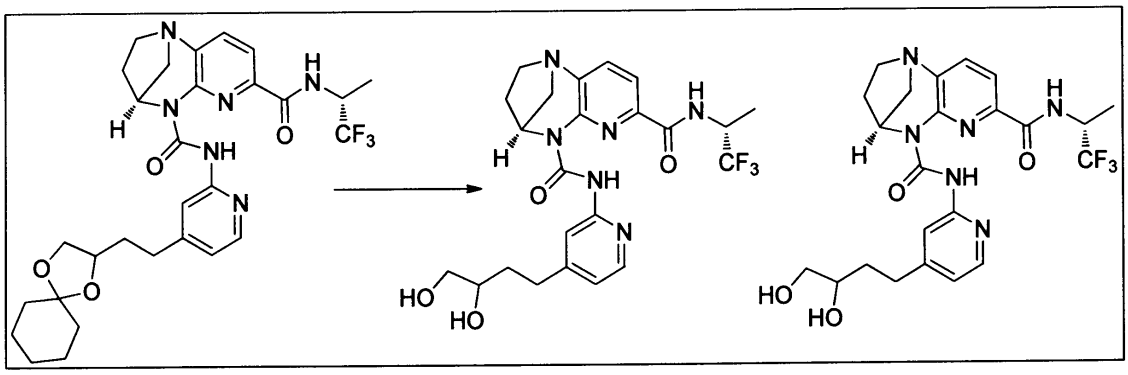
（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１ｇ、２．０８１ｍｍｏｌ）のアセトン（２５ｍＬ）中攪拌溶液に、新たに調製したジョーンズ試薬４ｍＬを添加し、室温で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：R_f－０．１（極性化合物）、R_f－０．３（非極性化合物）；ＵＶ活性）。アセトンを蒸発させ、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（分取ＨＰＬＣ条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル　カラム：Ｋｒｏｍａｓｉｌ（２５０×２１．２ｍｍ）１０μ　方法％０．０１／３８、２．５／３８、８／８０、８．５／１００、１３／１００、１３．２／３８、溶解度：ＴＨＦ＋アセトニトリル＋メトナール（Ｍｅｔｈｏｎａｌ）　流量：２０ｍｌ／分、温度：周囲）によって精製し、２種の化合物を単離した。灰白色固体として、非極性化合物（Ｎ３８１５２－４１－Ｂ２）（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ヒドロキシピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１２１ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、収率１３．２８％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．５３分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．３８（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－５．０１（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．９Ｈｚ，３Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｔｔ，Ｊ＝９．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４０】

実施例３０２

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

【化６１０】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－２－イル）エチル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．０１９ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＣｌ（２ｍＬ、２４．００ｍｍｏｌ）を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、$Ｒ_{f}$：０．５）。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中６％ＭｅＯＨで溶出する１００～２００シリカゲルを使用）によって精製すると、ラセミ化合物（５００ｍｇ）が得られた。ラセミ化合物をキラルＳＦＣ（キラルＳＦＣ条件：カラム／寸法：Ｌｕｘアミロース－２（２５０×３０）ｍｍ、５μ％ＣＯ２：５０．０％、％共溶媒：５０．０％、（１００％ＩＰＡ）、総流量：６０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２６３ｎｍ、スタック時間：３．９分、充填／注入：４．６ｍｇ、溶解度：ＩＰＡ、総注入回数：１２０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）に供して、ピークＩおよびピークＩＩとして分離した。

ピーク－Ｉ　灰白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（３，４－ジヒドロキシブチル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１４２ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ、収率２７．３％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０９．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$Ｒ_{t}$＝１．６５分。

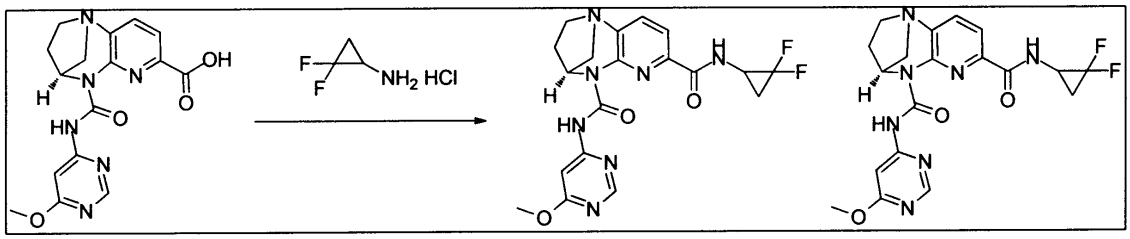
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δ１３．２３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｑ，Ｊ＝１５．１，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．５，９．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），２．０６（ｄｔ，Ｊ＝１４．５，７．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４１】

実施例３０３

ピークＩＩ：（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６１１】



（４Ｓ）－５－（（６－メトキシピリミジン－４－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（ＤＭＦ（１０ｍＬ）中６００ｍｇ、１．６８４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．４７０ｍＬ、８．４２ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１２８０ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）および２，２－ジフルオロシクロプロパンアミン塩酸塩（２１８ｍｇ、１．６８４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、R_f：０．１、ＵＶ活性）。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２％メタノールで溶出する１００～２００シリカゲルを使用）によって精製して、所望の化合物をジアステレオマー混合物として得て、キラルＳＦＣ（キラルＳＦＣ条件：カラム／寸法：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×２１）ｍｍ、５μ、％共溶媒：４０．０％、CO_2溶媒：６０．０％（１００％メタノール）、総流量：６０．０ｇ／分、背圧：１００．０ｂａｒ、ＵＶ：２１０ｎｍ、スタック時間：５．８分、充填／注入：５．０ｍｇ、溶解度：メタノール＋ＤＣＭ、総注入回数：６０、機器の詳細：製造／モデル：Ｔｈａｒ　ＳＦＣ－８０）に供してピークＩおよびピークＩＩとして分離した。

ピーク－ＩＩ（Ｎ３８２４１－４８－Ｂ２）：白色固体として、（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８６ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ、収率１１．７８％）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３２．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０７分。

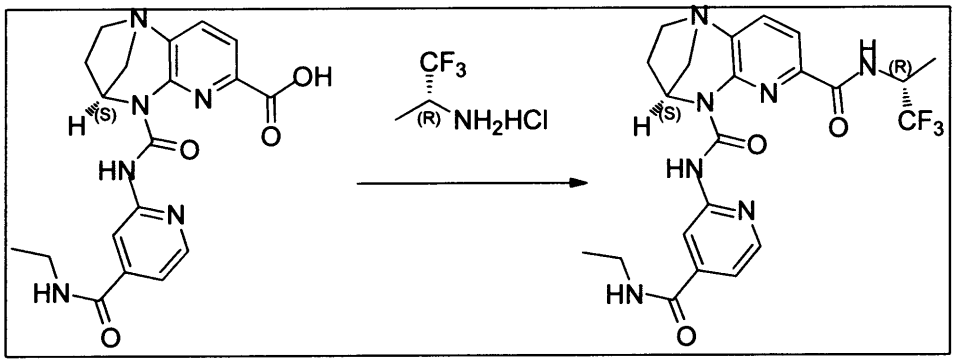
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．６５－１３．３３（ｍ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，１Ｈ），５．６５－５．５６（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３１－２．９０（ｍ，３Ｈ），３－２．８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．５１（ｍ，１Ｈ）．

【０９４２】

実施例３０４

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

【化６１２】



（４Ｓ）－５－（（４－（エチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．００９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＴＥＡ（０．７０３ｍＬ、５．０５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７６７ｍｇ、２．０１８ｍｍｏｌ）、引き続いて（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（４５３ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで、室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル：Ｒｆ：０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を真空下で蒸発させ、水と酢酸エチル（２×１０ｍＬ）に分配した。合わせた有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をｎ－ペンタン（１５ｍｌ）を用いて研和すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（エチルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．４７４ｍｍｏｌ、収率４７．０％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９２．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０３分。

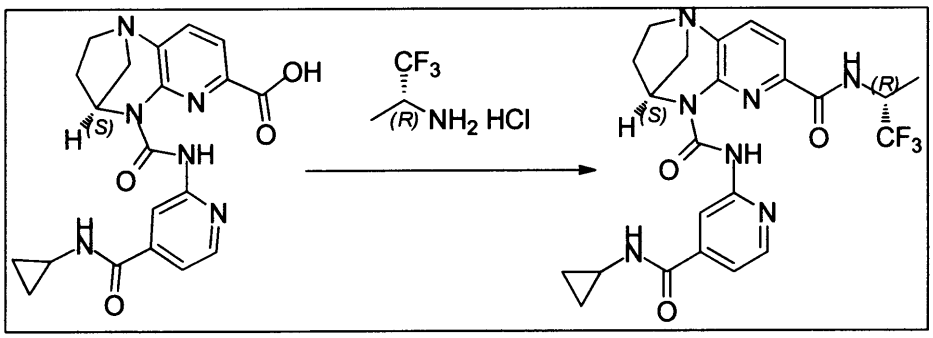
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１３．４４（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．３３（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｓ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－４．９８（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．３，９．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１４．７，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６５－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４３】

実施例３０５

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

【化６１３】



（４Ｓ）－５－（（４－（シクロプロピルカルバモイル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．４６９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（８３８ｍｇ、２．２０４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．７７０ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、３０分間撹拌した。これに、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（３３０ｍｇ、２．２０４ｍｍｏｌ）を添加し、室温で１６時間撹拌した（ＴＬＣ溶離液：ニート酢酸エチル、R_f：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を氷水で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶離する１００～２００シリカゲルを使用）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（シクロプロピルカルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６０ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ、収率８．１０％）が得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０４．１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０７分。

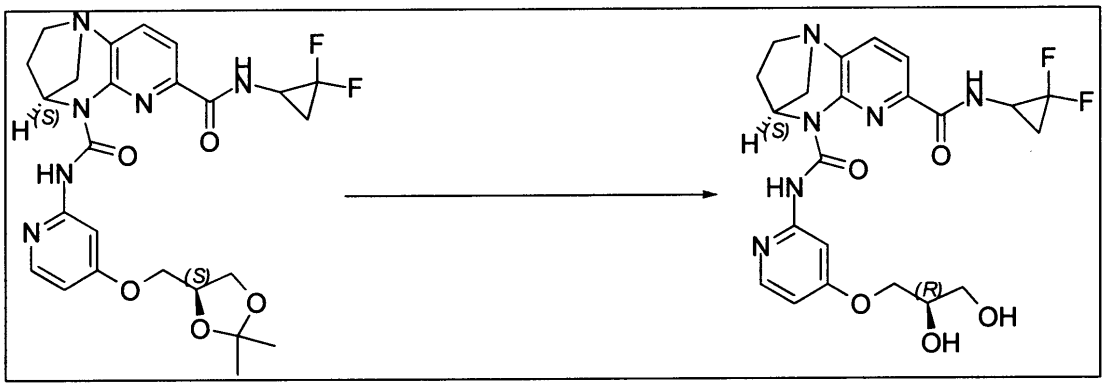
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ１３．４３（ｓ，１Ｈ），８．３９－８．３０（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．９，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄｔ，Ｊ＝７．１，３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），０．６７（ｓ，２Ｈ）．

【０９４４】

実施例３０６

（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６１４】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２０ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中攪拌溶液に、塩酸（０．０２５ｍＬ、０．８２９ｍｍｏｌ）を０℃で５分間にわたって滴加し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{ｆ}$－０．１；ＵＶ活性）、次いで、溶媒を蒸発させた。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で中和し、得られた固体を濾過し、ジエチルエーテル（２０ｍｌ）およびｎ－ペンタン（２０ｍｌ）を用いて研和すると、純粋な化合物（４Ｓ）－Ｎ７－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１００ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ、収率４９．１％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９１．２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．３３分。

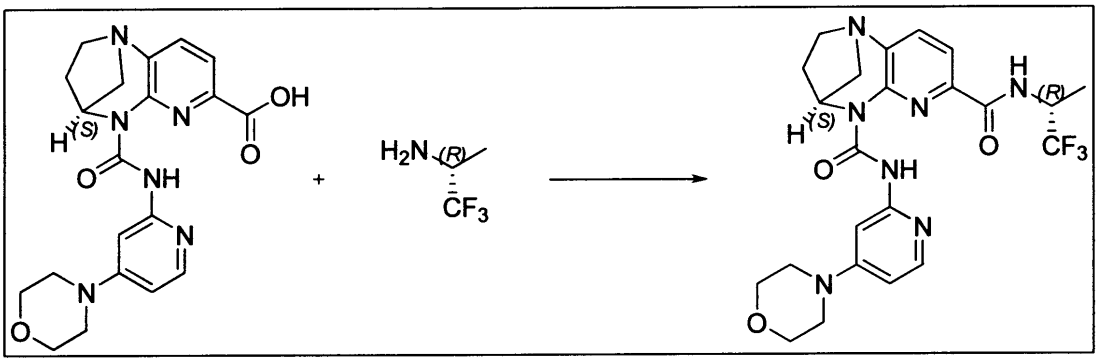
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１３．４２（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝６．０，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄｄ，Ｊ＝６．１，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．２８－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４，１０．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．８７（ｍ，１Ｈ）．

【０９４５】

実施例３０７

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

【化６１５】



（４Ｓ）－５－（（４－モルホリノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１７ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．５１１ｍＬ、２．９２ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いて（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（１６４ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に添加した。反応混合物を２８℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{f}$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－モルホリノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２１５ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ、収率５７．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$Ｒ_{t}$＝１．６５分。

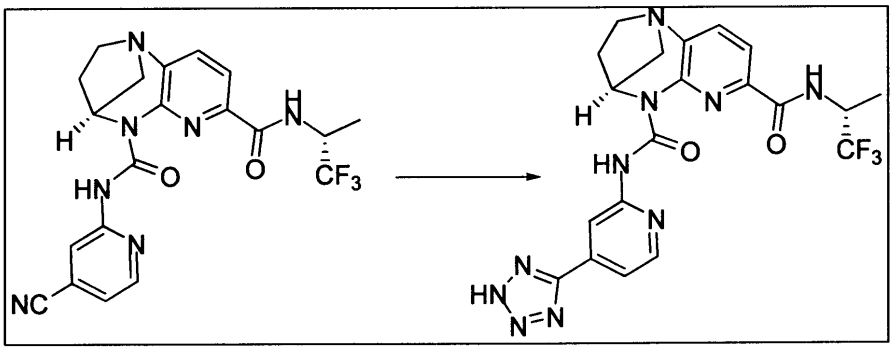
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１３．１８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｐ，Ｊ＝９．２，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，４．０Ｈｚ，４Ｈ），３．３０－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ）．

【０９４６】

実施例３０８

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

【化６１６】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－シアノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でアジドトリブチルスタナン（２．４６５ｍＬ、８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、密閉管中１１０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（１５ｍＬ）およびペンタン（２×２５ｍｌ）を用いて研和した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ　Ｃ－１８：１％重炭酸アンモニウム水溶液中５０％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、収率１１．２８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８９．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。Ｒｔ＝１．９５分。

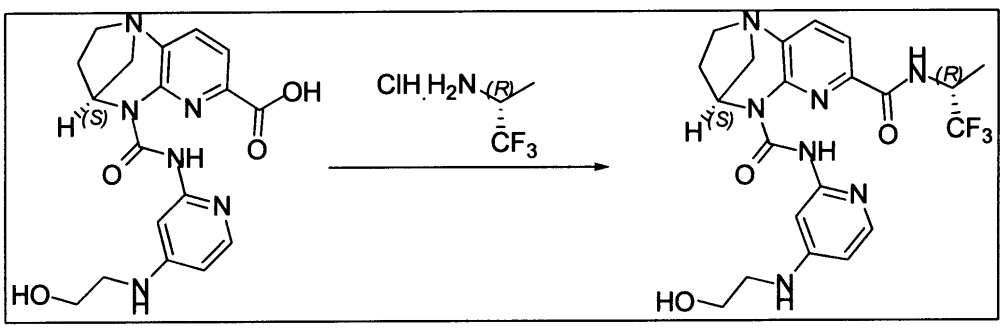
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．１７（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．８０（ｍ，３Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．１６－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９４７】

実施例３０９

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

【化６１７】



（４Ｓ）－５－（（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリジン－２－イル）カ

ルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０４１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５９４ｍｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５４５ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（２３３ｍｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ：ニート酢酸エチル、$Ｒ_ｆ$値：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_２ＳＯ_４$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、化合物をｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、収率９．７７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０．２１$［Ｍ＋Ｈ］^＋$、Ｒｔ＝１．４５分。

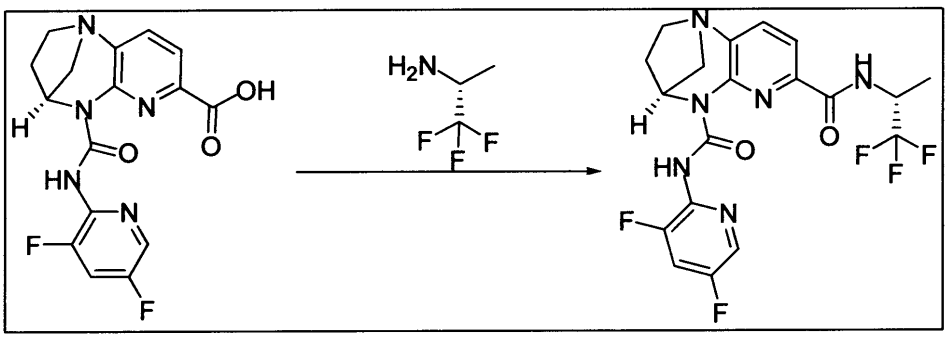
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_６$）：δｐｐｍ １２．８７（ｓ，１Ｈ），８．２－８．１（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝５．３７Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４８】

実施例３１０

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

【化６１８】



（４Ｓ）－５－（（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（６００ｍｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）のピリジン（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下室温でＥＤＣ．ＨＣｌ（６３７ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）を添加し、１５分間撹拌した。次いで、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（１８８ｍｇ、１．６６１ｍｍｏｌ）を添加し、撹拌を１６時間続けた。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値＝０．５）。反応混合物を真空下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をクロマトグラフィー（ＧＲＡＣＥ機器、Ｃ－１８逆相カラム、移動相Ａ：水中０．１％ギ酸、Ｂ：アセトニトリル、生成物をＡ中８０％Ｂで溶出）によって精製し、回収した分

画を濃縮し、次いで、生成物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、純粋な（４Ｓ）－Ｎ５－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（３６０ｍｇ、０．７８４ｍｍｏｌ、収率４７．２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．１７、Ｒｔ＝１．９８分。

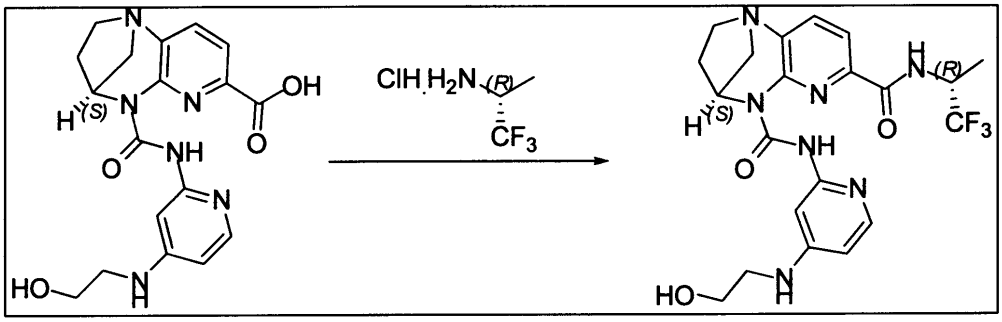
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１２．２９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．４４（ｍ，２Ｈ），５．６２（ｄｄ，Ｊ＝５．９２，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－５．０３（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．００－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．０１－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９４９】

実施例３１１

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

【化６１９】



（４Ｓ）－５－（（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０４１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５９４ｍｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５４５ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（２３３ｍｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ：ニート酢酸エチル、Ｒ$_f$値：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、化合物をｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、収率９．７７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４５分。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１２．８７（ｓ，１Ｈ）

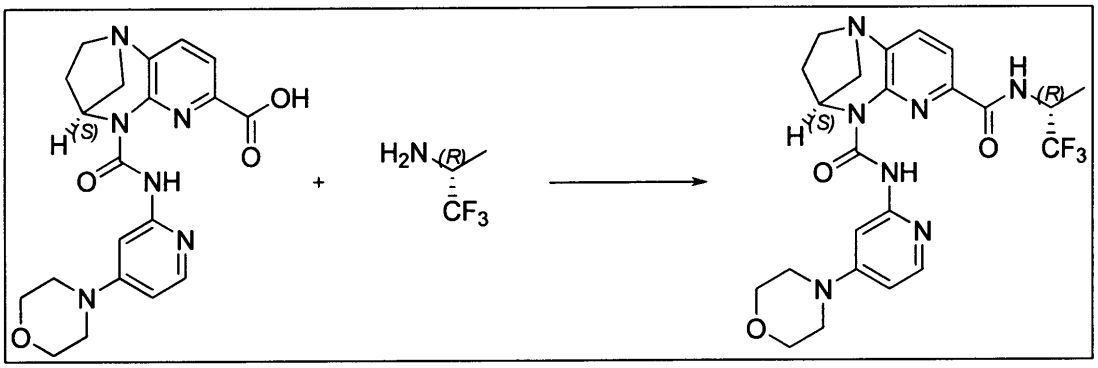
，８．２－８．１（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝５．３７Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９５０】

実施例３１２

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

【化６２０】



（４Ｓ）－５－（（４－モルホリノピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（３００ｍｇ、０．７３１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４１７ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（０．５１１ｍＬ、２．９２ｍｍｏｌ）を添加し、引き続いて（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（１６４ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に添加した。反応混合物を２８℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ：$Ｒ_{ｆ}$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：中性アルミナ、溶離液：石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－モルホリノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２１５ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ、収率５７．３％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$Ｒ_{ｔ}$＝１．６５分。

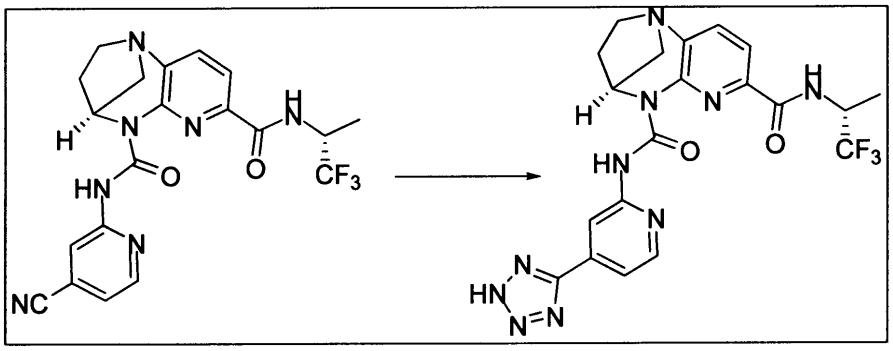
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１３．１８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９９－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，２Ｈ），６．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｄｐ，Ｊ＝９．２，７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，４．０Ｈｚ，４Ｈ），３．３０－３．０７（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｓ，３Ｈ）．

【０９５１】

実施例３１３

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

【化６２１】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－シアノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でアジドトリブチルスタナン（２．４６５ｍＬ、８．９８ｍｍｏｌ）を添加し、密閉管中１１０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中２０％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．５）。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、残渣をジエチルエーテル（１５ｍＬ）およびペンタン（２×２５ｍｌ）を用いて研和した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（Ｇｒａｃｅ　Ｃ－１８：１％重炭酸アンモニウム水溶液中５０％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、収率１１．２８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８９．２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。Ｒｔ＝１．９５分。

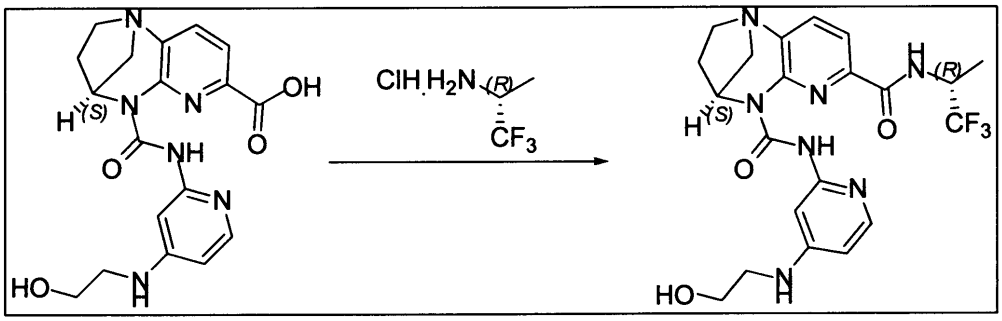
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ　１３．１７（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．８０（ｍ，３Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１－５．０４（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．１６－２．４４（ｍ，１Ｈ），１．９１－２．１６（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９５２】

実施例３１４

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

【化６２２】



（４Ｓ）－５－（（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（４００ｍｇ、１．０４１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５９４ｍｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．５４５ｍＬ、３．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン塩酸塩（２３３ｍｇ、１．５６１ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。（ＴＬＣ：ニート酢酸エチル、$Ｒ_f$値：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカゲルを使用、化合物をｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、収率９．７７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０．２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．４５分。

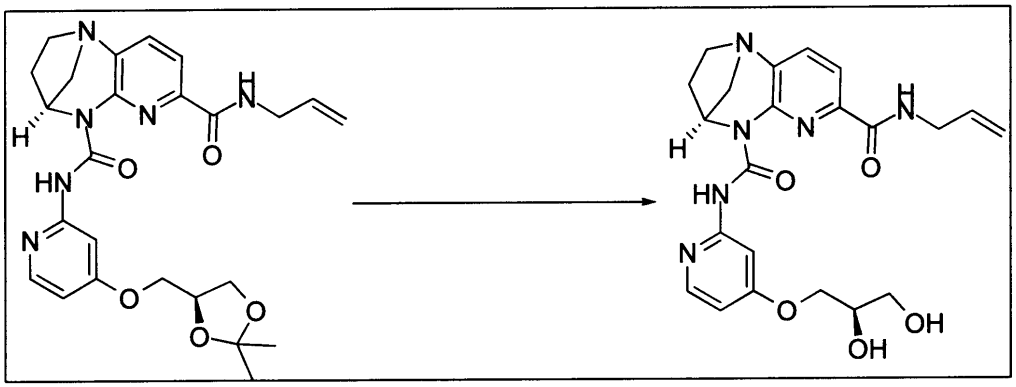
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δｐｐｍ　１２．８７（ｓ，１Ｈ），８．２－８．１（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，２．８５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝５．３７Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｑ，Ｊ＝５．９９Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９５３】

実施例３１５

（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６２３】



（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．０１１ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で２ＭＨＣｌ（０．７５ｍＬ、１．５００ｍｍｏｌ）を添加し、３時間撹拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒｆ値：０．２）。反応混合物を濃縮してメタノールを完全に除去し、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ３（１５ｍＬ）溶液で塩基性化した。得られた固体を濾過し、水（２０ｍＬ）で洗浄し、高真空下で乾燥させて、粗化合物を固体として得た。固体生成物をジエチルエーテル（１０ｍＬ）を用いて研和し、濾過し、乾燥させると、（４Ｓ）－Ｎ７－アリル－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（４００ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ、収率８７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５５．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、Ｒｔ＝１．２４分。

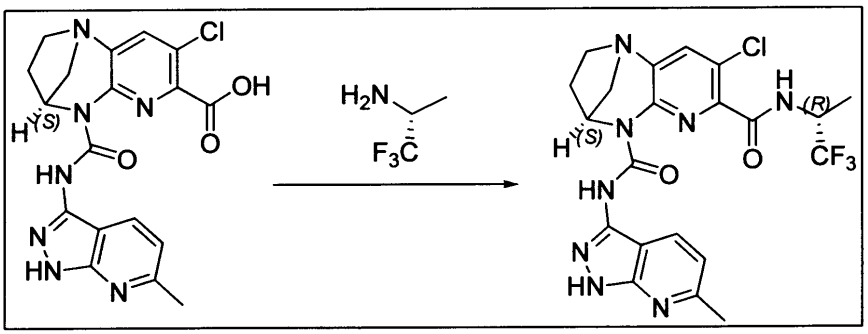
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δｐｐｍ １３．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝５．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．７９（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．８４－６．１１（ｍ，１Ｈ），５．５７（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－５．４３（ｍ，１Ｈ），５．１７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－４．２７（ｍ，５Ｈ），３．８５（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１０．０８Ｈｚ，１Ｈ），３．０８－３．３２（ｍ，３Ｈ），２．８６－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．３２（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４７，９．４８，５．０１，５．０１Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．３６，７．２９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０９５４】

実施例３１６

（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６２４】



（４Ｓ）－８－クロロ－５－（（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバモイル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボン酸（８５０ｍｇ、２．０５４ｍｍｏｌ）のピリジン（２５ｍＬ）中撹拌溶液に、窒素下０℃でＥＤＣ（１１８１ｍｇ、６．１６ｍｍｏｌ）、引き続いて（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－アミン（４６５ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加し、２時間撹拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、$Ｒ_{f}$－０．３；ＵＶ活性）。水（１００ｍｌ）を反応混合物に添加し、化合物を酢酸エチル（２×５０ｍｌ）で抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００メッシュ、溶離液ＤＣＭ中３．５％ＭｅＯＨ）によって精製すると、純粋な（４Ｓ）－８－クロロ－Ｎ５－（６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２２３ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ、収率２１．１２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$、$Ｒ_{t}$＝１．８８分。

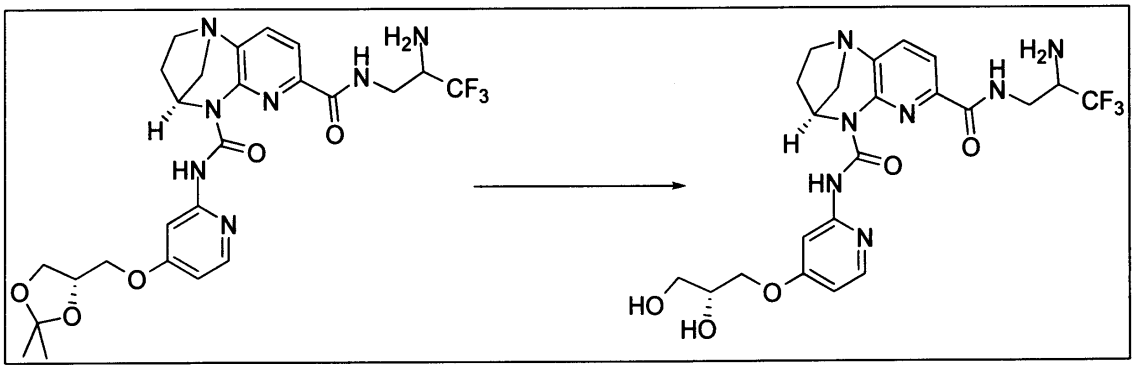
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δｐｐｍ　１２．９７（ｓ，１Ｈ），１２．２７（ｓ，１Ｈ），９．２６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．９９Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝８．３３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．５５Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．８５（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．８４－３．０５（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．３６（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄｔ，Ｊ＝１４．０９，７．３２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９５５】

実施例３１７

（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドの合成

【化６２５】



（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（（Ｓ）－２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メトキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミドのキラルＳＦＣで最も遅く溶出する異性体（５００ｍｇ、０．８８４ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中溶液に、室温でＨＣｌ水溶液（０．０７７ｍＬ、０．８８４ｍｍｏｌ）を添加し、２時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％メタノール、Ｒｆ値：０．１）。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）とＤＣＭ（５０ｍＬ）に分配した。有機層を分離し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、ＤＣＭ中１０％メタノール）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ７－（２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル）－Ｎ５－（４－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２４０ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ、収率５０．９％）が白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２６．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．２１分。

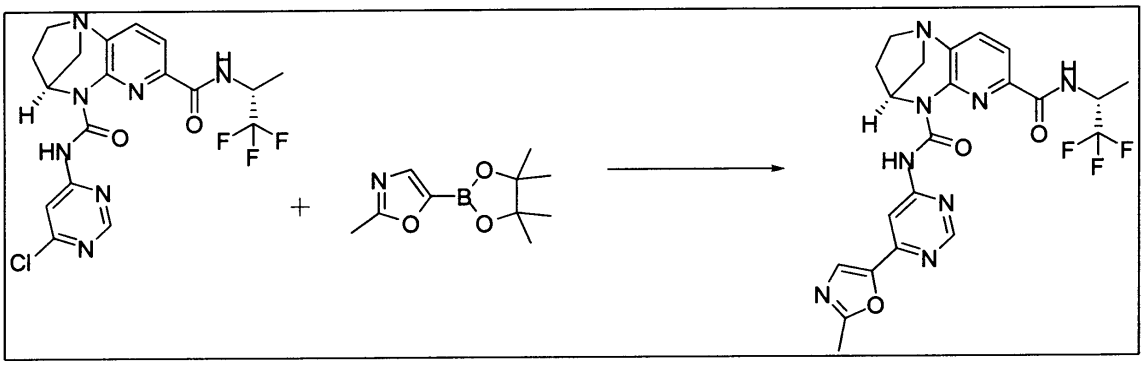
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ １３．１８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｂｒ ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６４（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．３０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｔ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，３．７３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．８７，６．１４Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｂｒ ｄｄ，Ｊ＝９．６５，５．４８Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．０２（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０９５６】

実施例３１８

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

【化６２６】



（４Ｓ）－Ｎ５－（６－クロロピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５００ｍｇ、１．０９７ｍｍｏｌ）、２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（２７５ｍｇ、１．３１６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）、水（２．５００ｍＬ）中溶液に、窒素下室温でリン酸三カリウム（６９９ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、窒素をパージすることによって１５分間脱気し、次いで、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（９０ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で２時間加熱した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中５％メタノール、Ｒｆ値：０．３）。反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）を添加し、１０分間攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥させて、粗化合物を灰白色固体として得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｋｉｎｅｔｅｘフェニルヘキシル（１５０×３０ｍｍ）５ｕ；移動相－Ａ：１０Ｍｍ重炭酸アンモニウム（水溶液）、移動相－Ｂ：アセトニトリル；方法：０／１０、１／１０、８／５０、１１．５／５０；流量：３０ｍｌ／分；溶解度：ＭｅＯＨ＋アセトニトリル＋ＴＨＦ＋ＤＭＳＯ）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（６－（２－メチルオキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、収率９．９７％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０３．２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝２．１４分。

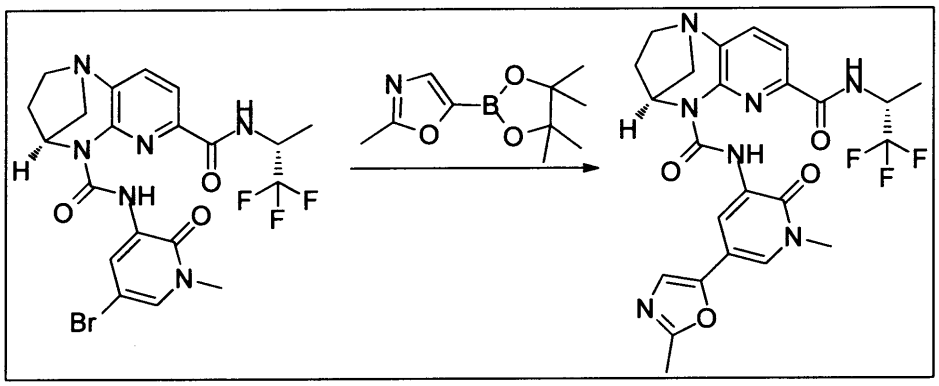
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＴＦＡ－ｄ）：δ９．２１（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．５６－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．１９－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．００（ｍ，４Ｈ），３．３３－２．８６（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．６２（ｍ，１Ｈ），１．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９５７】

実施例３１９

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

【化６２７】



（４Ｓ）－Ｎ５－（５－ブロモ－１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８００ｍｇ、１．５１１ｍｍｏｌ）および２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）オキサゾール（４７４ｍｇ、２．２６７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２４ｍＬ）および水（６ｍＬ）中攪拌溶液に、K_3PO_4（９６２ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を窒素で１５分間脱気した。次いで、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１１１ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加し、再び５分間脱気した。得られた反応混合物を１００℃で１８時間攪拌した。（ＴＬＣ系：ＤＣＭ中１０％ＭｅＯＨ、R_f：０．６）。１８時間後、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ）、食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ＤＣＭ中４％ＭｅＯＨ）によって精製し、得られた固体をジエチルエーテル（１０ｍＬ）およびｎ－ペンタン（２０ｍＬ）の混合物で洗浄し、濾過し、十分乾燥させると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（１－メチル－５－（２－メチルオキサゾール－５－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２０４ｍｇ、０．３７２ｍｍｏｌ、収率２４．６４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３２．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．２２分。

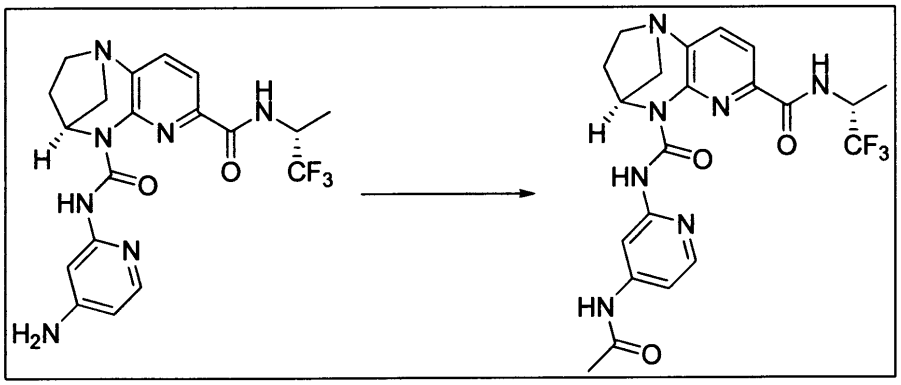
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ１２．３０（ｓ，１Ｈ），９．６５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｑ，Ｊ＝１５．４，７．７Ｈｚ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．２８-３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７-３．０７（ｍ，１Ｈ），３．００（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄｄｔ，Ｊ＝１４．４，９．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｔ，Ｊ＝１４．６，７．７Ｈｚ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９５８】

実施例３２０

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

【化６２８】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アミノピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（６００ｍｇ、１．３７８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）中攪拌溶液に、Ac_2O（０．７８０ｍＬ、８．２７ｍｍｏｌ）およびEt_3N（１．１５２ｍＬ、８．２７ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下０℃で添加し、反応混合物を室温で６５時間攪拌した。（ＴＬＣ：ニート酢酸エチル、Ｒｆ値：０．２、ＵＶ活性）。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ｎ－ヘキサン中６０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－アセトアミドピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１６０ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ、収率２４．０４％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．８７分。

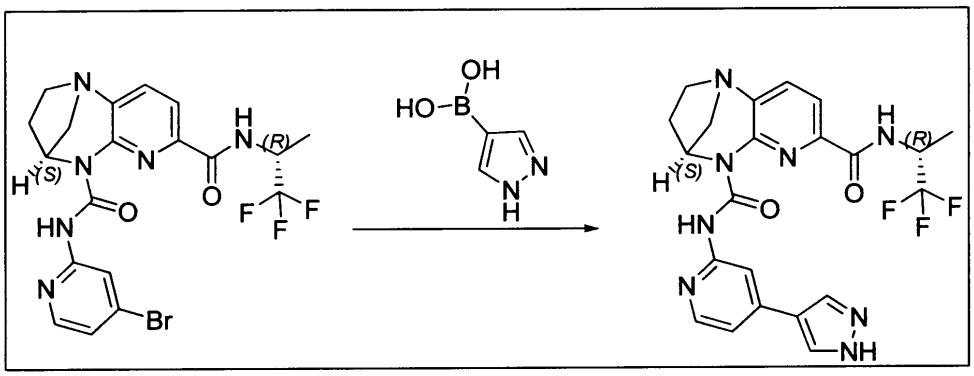
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．２８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝４．６０Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｓ，１Ｈ），５．６３（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｄ，Ｊ＝７．２３Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．３０－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝７．４５Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．１４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９５９】

実施例３２１

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

【化６２９】



密閉管中、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．３ｇ、０．６０１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ボロン酸（０．１３４ｇ、１．２０２ｍｍｏｌ）およびリン酸三カリウム（０．２５５ｇ、１．２０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を４分間脱気した。次いで、$Pd_2(dba)_3$（０．０５５ｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、引き続いてＸ－ｐｈｏｓ（０．０２９ｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ：R_f－０．２；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナを使用およびヘキサン中５０％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．１ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ、収率３３．９％）が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝１．９０分。

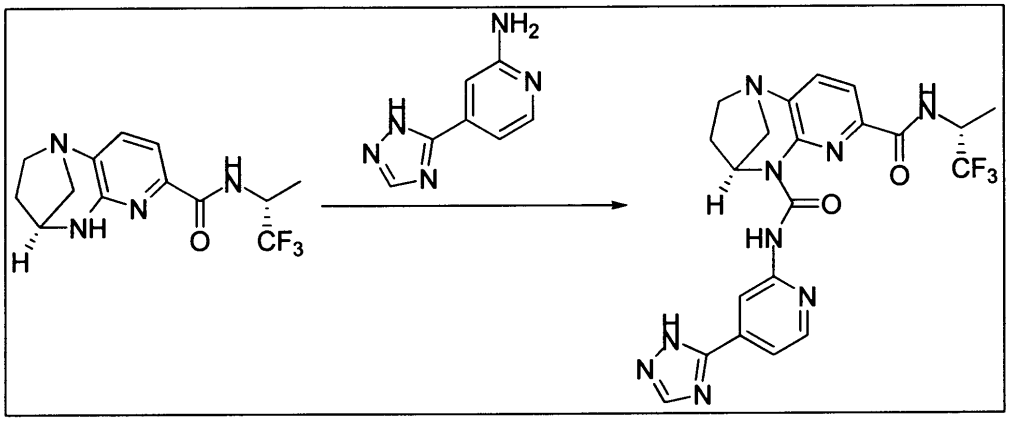
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３０（ｓ，１Ｈ），１０．４９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－７．９２（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），５．６５（ｄｄ，Ｊ＝３．１，５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２１－４．９９（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），２．４２－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．６９－１．６９（ｍ，３Ｈ）．

【０９６０】

実施例３２２

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

【化６３０】



（４Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－２，３，４，５－テトラヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－カルボキサミド（７００ｍｇ、２．３３１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）中攪拌溶液に、室温でＴＥＡ（１．６２５ｍＬ、１１．６６ｍｍｏｌ）および引き続いてトリホスゲン（６９２ｍｇ、２．３３１ｍｍｏｌ）を添加し、４５分間攪拌した。次いで、４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（４５１ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）を２８℃で反応混合物に添加し、８０℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ系：５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ。Ｒ$_f$値：０．３、ＵＶ）、反応混合物を室温に冷却させ、水（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を食塩水溶液（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗化合物を得た。粗化合物を分取ＨＰＬＣ（条件：ＭＰ－Ａ：１０ｍＭ重炭酸アンモニウム（水溶液）、ＭＰ－Ｂ：アセトニトリル、カラム：ｋｒｏｍａｓｉｌ　Ｃ１８（２５０ｘ２１．２ｍｍ）１０ｕ、流量：２０ｍｌ／分、方法：Ｂの％／時間０／３５、１５／３５、１５．１／１００、２０／１００、２０．１／３５、２４／３５　溶解度：ＭＥＯＨ＋ＡＣＮ＋ＴＨＦ）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキシアミド（４７ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、収率４．１２％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝１．９２分。

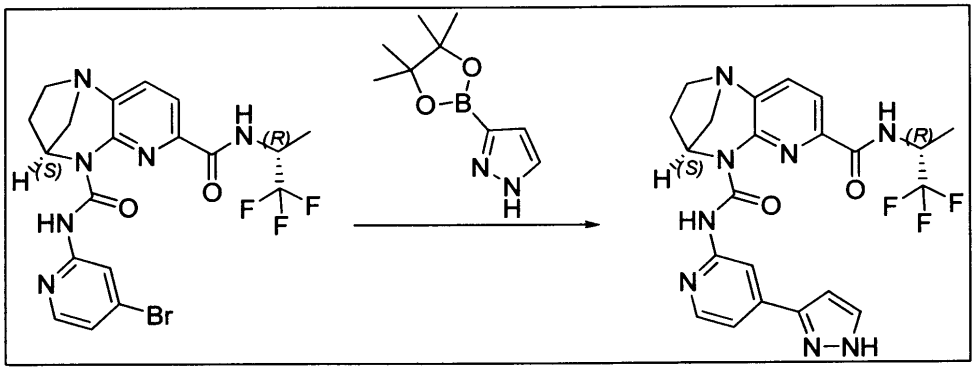
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δｐｐｍ　１４．５１（ｓ，１Ｈ），１３．１２（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝４．８２Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝９．４３Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，２Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），５．５０（ｄｄ，Ｊ＝６．０３，２．７４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄｄ，Ｊ＝１６．１１，７．３４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２－３．０４（ｍ，３Ｈ），３．０３-２．９５（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝９．６５Ｈｚ，１Ｈ），２．０３-１．９５（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９６１】

実施例３２３

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

【化６３１】



密閉管中、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．３４ｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）および水（２ｍＬ）中攪拌溶液に、室温で３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（０．２６４ｇ、１．３６２ｍｍｏｌ）およびリン酸三カリウム（０．３６１ｇ、１．７０２ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を４分間脱気した。次いで、$Pd_2(dba)_3$（０．０６２ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）、引き続いてＸ－ｐｈｏｓ（０．０３２ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を添加し、１００℃で１６時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：１００％ＥｔＯＡｃ：R_f－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（中性アルミナを使用およびヘキサン中７５％酢酸エチルで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（０．０９ｇ、０．１８２ｍｍｏｌ、収率２６．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８７．２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、R_t＝２．０７分。

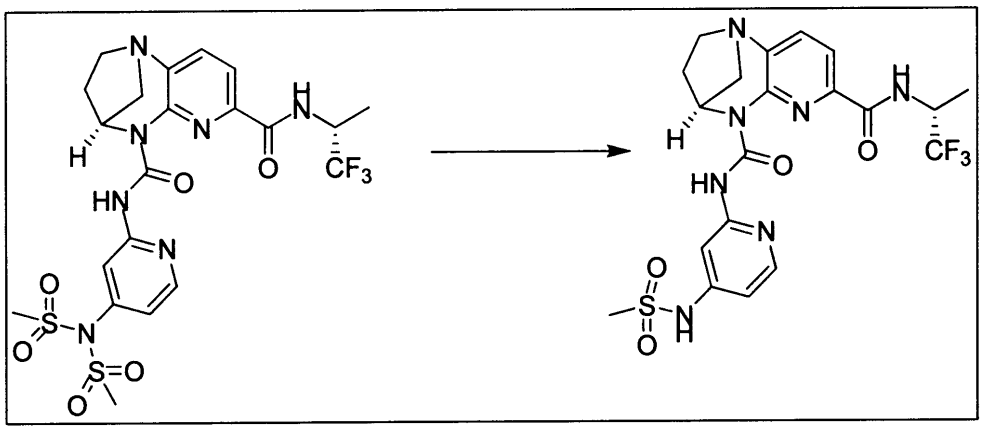
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．３１（ｓ，１Ｈ），１０．５０（ｓ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０９－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－５．０２（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１０（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｔｄ，Ｊ＝４．９，９．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｔｄ，Ｊ＝７．１，１４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０９６２】

実施例３２４

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

【化６３２】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（Ｎ－（メチルスルホニル）メチルスルホンアミド）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（２００ｍｇ、０．３３８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中攪拌溶液に、０℃で２Ｎ　ＮａＯＨ溶液（５ｍＬ、１０．００ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で５時間攪拌した。（ＴＬＣ：ニート酢酸エチル、$Ｒ_f$値：０．３、ＵＶ活性）。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、濾液を蒸発させて粗化合物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：１００～２００メッシュ、溶離液：ｎ－ヘキサン中８０％酢酸エチル）によって精製すると、所望の生成物（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（メチルスルホンアミド）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（５０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、収率２７．８％）が灰白色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１４．１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒｔ＝１．９分。

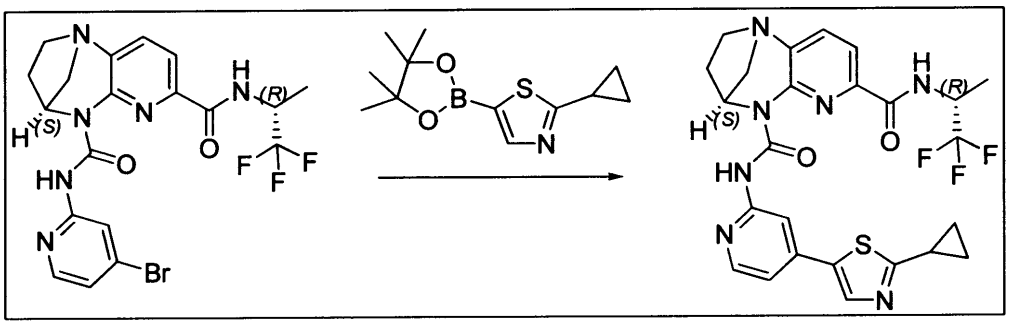
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ　１３．３７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝５．７０Ｈｚ，１Ｈ），８．０７－７．７６（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．７７（ｍ，２Ｈ），５．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．８１，２．９６Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０７－３．０６（ｄ，１Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，３Ｈ）．

【０９６３】

実施例３２５

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

【化６３３】



（４Ｓ）－Ｎ５－（４－ブロモピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３００ｍｍｏｌ）および２－シクロプロピル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）チアゾール（１１３ｍｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中攪拌溶液に、炭酸カリウム（１２５ｍｇ、０．９０１ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２’，４’，６’－トリイソプロピル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（１４．３２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物をアルゴンをパージすることによって４５分間脱気した。次いで、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３３．７ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）を添加し、ＭＷ－１５０ｍＷ中１００℃で１時間攪拌した。（ＴＬＣ溶離液：ＤＣＭ中５％ＭｅＯＨ、Ｒ$_f$－０．３；ＵＶ活性）。反応混合物を室温に冷却し、次いで、水（８０ｍＬ）を反応物に添加し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をクロマトグラフィー（シリカゲル１００～２００、ＤＣＭ中２％ＭｅＯＨで溶出）によって精製すると、（４Ｓ）－Ｎ５－（４－（２－シクロプロピルチアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ７－（（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１，４－メタノピリド［２，３－ｂ］［１，４］ジアゼピン－５，７（２Ｈ）－ジカルボキサミド（８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率４．８１％）化合物が淡黄色固体として得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５４４．１．１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$、Ｒ$_t$＝２．６８分。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δｐｐｍ １３．３３（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝５．２６Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－８．０４（ｍ，３Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝７．８９Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝５．３７，１．４３Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５．７０，３．０７Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－５．１６（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．１７（ｍ，１Ｈ），２．９９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｄｔ，Ｊ＝１４．３１，７．４３Ｈｚ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－１．２９（ｍ，４Ｈ）

【０９６４】

実施例３２６

全長ＳＩＲＴ１製造

全長ヒトＳＩＲＴ１（ｈＳＩＲＴ１）タンパク質をＨｕｂｂａｒｄら（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３９、１２１６に記載されているようにＣ末端Ｈｉｓ$_6$を用いて発現させ、精製した。各細胞ペーストを、氷上で完全なＥＤＴＡフリープロテアーゼ阻害剤カクテル錠剤（Ｒｏｃｈｅ）を補足した１０００ＵのＢｅｎｚｏｎａｓｅヌクレアーゼ（Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ）を含む緩衝液Ａ（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ７．５、２５０ｍＭ ＮａＣｌ、２５ｍＭイミダゾールおよび０．１ｍＭ ＴＣＥＰ）に再懸濁した。４０Ｗで合計１２分間の５０％ｏｎおよび５０％ｏｆｆのパルス超音波処理により、細

胞を破壊した。不溶性破片を遠心分離により除去した。清澄化した上清を１ｍＬのＨｉｓＴｒａｐ ＦＦ Ｃｒｕｄｅカラム（ＧＥ Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ）に直接ロードした。緩衝液Ａで洗浄した後、ＳＩＲＴ１を緩衝液Ｂ（５０ｍＭ Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ７．５、２５０ｍＭ ＮａＣｌ、５００ｍＭイミダゾールおよび０．１ｍＭ ＴＣＥＰ）で溶出した。Ｈｉ－ｌｏａｄ Ｓｕｐｅｒｄｅｘ ２００ １６／６０カラム（ＧＥ Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて緩衝液Ｃ（５０ｍＭトリス－ＨＣｌ ｐＨ７．５、３００ｍＭ ＮａＣｌ、０．１ｍＭ ＴＣＥＰ）中でサイズ排除クロマトグラフィーによりタンパク質をさらに精製した。ＢＳＡを標準として使用してＢｒａｄｆｏｒｄアッセイによって酵素濃度を測定した。最終タンパク質純度をゲルデンシトメトリーによって評価した。タンパク質をＬＣ／ＭＳによって確認した。全てのタンパク質が純度９０％超であった。

【０９６５】

実施例３２７

ＳＩＲＴ１脱アセチル化反応

ＳＩＲＴ１脱アセチル化反応を、連続的ＰＮＣ１／ＧＤＨ結合アッセイ（Ｓｍｉｔｈ，Ｂ．Ｃ．ら（２００９）Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ ３９４、１０１）を用いてニコチンアミド産生または質量分析によりＯ－アセチルＡＤＰリボース（ＯＡｃＡＤＰｒ）産生（Ｈｕｂｂａｒｄら（２０１３）Ｓｃｉｅｎｃｅ ３３９、１２１６）のいずれかを監視して、２５℃で反応緩衝液（５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ－ＮａＯＨ、ｐＨ７．５、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＤＴＴおよび１％ＤＭＳＯ）中で行った。使用したＰＮＣ１／ＧＤＨカップリング系成分の最終濃度は、２０ユニット／ｍＬのウシＧＤＨ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、１μＭの酵母ＰＮＣ１、３．４ｍＭのα－ケトグルタル酸および２２０μＭのＮＡＤＨまたはＮＡＤＰＨであった。６．２２ｍＭ$^{-1}$ｃｍ$^{-1}$の減衰係数および０．８１ｃｍの経路長を使用して、３４０ｎｍにおける吸光度を、使用した１５０μＬ反応物についての生成物濃度に変換した。ＯＡｃＡＤＰｒ産生を監視するアッセイを、０．０５％ＢＳＡを含む反応緩衝液中で行い、最終濃度の１％ギ酸および５ｍＭニコチンアミドを与える停止溶液で脱アセチル化反応をクエンチすることによって時点を取った。クエンチした反応物を１：１アセトニトリル：メタノールで５倍希釈し、５０００×ｇで１０分間回転させてタンパク質を沈殿させた後、エレクトロスプレーイオン化源を取り付けたＡＢＳｃｉｅｘ ＡＰＩ ４０００質量分析計に結合したＡｇｉｌｅｎｔ ＲａｐｉｄＦｉｒｅ ２００ハイスループット質量分析システム（Ａｇｉｌｅｎｔ、Ｗａｋｅｆｉｅｌｄ、ＭＡ）で分析した。ｐ５３ベースのＡｃ－ｐ５３（Ｗ５）（Ａｃ－ＲＨＫＫ^{Ａｃ}Ｗ－ＮＨ$_2$）およびＴＡＭＲＡ（Ａｃ－ＥＥ－Ｋ（ビオチン）－ＧＱＳＴＳＳＨＳＫ（Ａｃ）ＮｌｅＳＴＥＧ－Ｋ（５ＴＭＲ）－ＥＥ－ＮＨ$_2$）ペプチドを、それぞれＡｍｅｒｉｃａｎ Ｃｅｎｔｕｒｙ ＰｅｐｔｉｄｅおよびＢｉｏｐｅｐｔｉｄｅ，Ｉｎｃから得た。第２の基質の固定した飽和濃度で１つの基質濃度を変化させることによって、基質$Ｋ_Ｍ$測定を行った。ＳＩＲＴ１活性化および阻害アッセイを、０．０５％ＢＳＡを含む反応緩衝液中、２５℃で実行し、ＯＡｃＡＤＰｒアッセイを用いて分析した。基質の添加前に、酵素および化合物を２０分間プレインキュベートした。全長ｈＳＩＲＴ１の活性化スクリーニングのために、化合物を用量反応で２連に試験した。$Ｋ_Ｍ$調節活性化因子に対して感受性であるために、その$Ｋ_Ｍ$値の約１／１０の基質濃度を使用した。５つの化合物の用量依存性を試験し、活性化倍率データを式１

【数１】

$$\frac{v_x}{v_0}=b+\frac{RV_{max}-b}{1+\frac{EC_{50}}{[X]_0}}$$ (式１)

（v_x/v_0は、活性化因子（Ｘ）の存在下（v_x）対非存在下（v_0）の反応速度の比であり、RV_{max}は、無限活性化因子濃度における相対速度であり、EC_{50}は、２分の１RV_{max}をもたらすのに要する活性化因子の濃度であり、ｂはv_x/v_0の最小値である）

によって記載した。

【０９６６】

実施例３２８

生化学的活性

質量分析に基づくアッセイを使用して、ＳＩＲＴ１活性の調節因子を同定した。ＴＡＭＲＡに基づくアッセイは、以下のような２０アミノ酸残基を有するペプチドを利用した：Ａｃ－ＥＥ－Ｋ（ビオチン）－ＧＱＳＴＳＳＨＳＫ（Ａｃ）ＮｌｅＳＴＥＧ－Ｋ（５ＴＭＲ）－ＥＥ－NH_2（配列番号１）（Ｋ（Ａｃ）はアセチル化リジン残基であり、Ｎｌｅはノルロイシンである）。ペプチドのＣ末端を発蛍光団５ＴＭＲ（励起５４０ｎｍ／発光５８０ｎｍ）で標識した。ペプチド基質の配列は、いくつかの改変を有するｐ５３に基づいていた。さらに、メチオニンが合成および精製中に酸化を受けやすいため、配列中に天然に存在するメチオニン残基をノルロイシンで置き換えた。Ｔｒｐに基づくアッセイは、以下のようなアミノ酸残基を有するペプチドを利用した：Ａｃ－Ｒ－Ｈ－Ｋ－Ｋ（Ａｃ）－Ｗ－ＮＨ２（配列番号２）。

【０９６７】

ＴＡＭＲＡに基づく質量分析アッセイを、以下のように行った：０．５μＭのペプチド基質および１２０μＭのβＮＡＤ$^+$を、反応緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－酢酸塩ｐＨ８、１３７ｍＭ　ＮａＣｌ、２．７ｍＭ　ＫＣｌ、１ｍＭ　$MgCl_2$、５ｍＭ　ＤＴＴ、０．０５％ＢＳＡ）中２５℃で２５分間、１０ｎＭ　ＳＩＲＴ１とインキュベートした。ＳＩＲＴ１タンパク質は、ＳｉｒＴ１遺伝子をＴ７プロモーターを含有するベクターにクローニングし、次いで、これをＢＬ２１（ＤＥ３）細菌細胞で形質転換し、発現させることによって得た。試験化合物を種々の濃度でこの反応混合物に添加し、得られた反応物を監視した。ＳＩＲＴ１との２５分間のインキュベーション後、１０％ギ酸１０μＬを添加して反応を停止させた。得られた反応物を密閉し、後の質量分析のために凍結した。サーチュイン媒介性のＮＡＤ依存性脱アセチル化反応によって形成された脱アセチル化基質ペプチドの量（あるいは、生成されたＯ－アセチル－ＡＤＰ－リボース（ＯＡＡＤＰＲ）の量）を決定することによって、試験化合物を欠く対照反応物に対する、種々の濃度の試験化合物の存在下での相対的ＳＩＲＴ１活性の正確な測定が可能になった。

【０９６８】

Ｔｒｐ質量分析アッセイを以下のように行った。０．５μＭのペプチド基質および１２０μＭのβＮＡＤ$^+$を、反応緩衝液（５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、１５００ｍＭ　ＮａＣｌ、１ｍＭ　ＤＴＴ、０．０５％ＢＳＡ）中２５℃で２５分間、１０ｎＭ　ＳＩＲＴ１とインキュベートした。ＳＩＲＴ１タンパク質は、ＳｉｒＴ１遺伝子をＴ７プロモーターを含有するベクターにクローニングし、次いで、これをＢＬ２１（ＤＥ３）細菌細胞で発現させ、さら以下に詳細に記載するように精製することによって得た。試験化合物を種々の濃度でこの反応混合物に添加し、得られた反応物を監視した。ＳＩＲＴ１との２５分間のインキュベーション後、１０％ギ酸１０μＬを添加して反応を停止させた。得られた反応物を密閉し、後の質量分析のために凍結した。次いで、試験化合物を欠く対照反応物に対する、種々の濃度の試験化合物の存在下で、ＮＡＤ依存性サーチュイン脱アセチル化反応によって形成されたＯ－アセチル－ＡＤＰ－リボース（ＯＡＡＤＰＲ）の量（あるいは、生成された脱アセチル化Ｔｒｐペプチドの量）を測定することによって、相対的ＳＩＲＴ１活性を測定した。試験薬剤がＳＩＲＴ１による脱アセチル化を活性化した程度を、$EC_{1.5}$（すなわち、試験化合物を欠く対照に対してＳＩＲＴ１活性を５０％増加させるのに必要な化合物の濃度）および最大活性化パーセント（すなわち、試験化合物について得られる対照（１００％）に対する最大活性）によって表した。

【０９６９】

サーチュイン活性の阻害についての対照は、反応の開始時に陰性対照として５００ｍＭニコチンアミド１μＬ（例えば、最大サーチュイン阻害の測定を可能にする）を添加することによって行った。サーチュイン活性の活性化についての対照は、アッセイの線形範囲内の所与の時点での基質の脱アセチル化の量を決定するために、化合物の代わりにＤＭＳＯ１μＬを含む１０ｎＭのサーチュインタンパク質を用いて行った。この時点は試験化合物に使用されたものと同じであり、線形範囲内では、終点は速度の変化を表す。

【０９７０】

上記のアッセイのために、ＳＩＲＴ１タンパク質を発現させ、以下のように精製した。ＳｉｒＴ１遺伝子をＴ７プロモーターを含有するベクターにクローニングし、ＢＬ２１（ＤＥ３）に形質転換した。１８℃で一晩Ｎ末端Ｈｉｓ－ｔａｇ融合タンパク質として１ｍＭ　ＩＰＴＧを用いて誘導することによりタンパク質を発現させ、３００００×ｇで回収した。細胞を、溶解緩衝液（５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、２ｍＭ　Ｔｒｉｓ［２－カルボキシエチル］ホスフィン（ＴＣＥＰ）、１０μＭ$ZnCl_2$、２００ｍＭ　ＮａＣｌ）中リゾチームによって溶解し、さらに完全溶解のために１０分間超音波処理した。タンパク質をＮｉ－ＮＴＡカラム（Ａｍｅｒｓｈａｍ）で精製し、純粋なタンパク質を含有する分画をプールし、濃縮し、サイジングカラム（Ｓｅｐｈａｄｅｘ　Ｓ２００　２６／６０　ｇｌｏｂａｌ）上に流した。可溶性タンパク質を含有するピークを回収し、イオン交換カラム（ＭｏｎｏＱ）上に流した。勾配溶出（２００ｍＭ～５００ｍＭ　ＮａＣｌ）によって、純粋なタンパク質が得られた。このタンパク質を濃縮し、透析緩衝液（２０ｍＭ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ、２ｍＭ　ＴＣＥＰ）に対して一晩透析した。タンパク質を等分し、さらに使用するまで－８０℃で凍結した。

【０９７１】

上記のアッセイを用いてＳＩＲＴ１を活性化した式（Ｉ）のサーチュイン調節化合物を同定し、以下の表１に示す。$EC_{1.5}$値は、ＳＩＲＴ１の１５０％活性化をもたらす試験化合物の濃度を表す。式（Ｉ）の活性化化合物の$EC_{1.5}$値を、Ａ（$EC_{1.5}$＜１μＭ）、Ｂ（$EC_{1.5}$１～２５μＭ）、Ｃ（$EC_{1.5}$＞２５μＭ）によって表す。最大活性化倍率パーセントをＡ（活性化倍率≧１５０％）またはＢ（活性化倍率＜１５０％）によって表す。「ＮＴ」は試験していないことを意味し、「ＮＤ」は、測定不能を意味する。表中の化合物番号付けは化合物番号１０で始まり、括弧番号付け（＃）は図４および実施例９０～１０６のＳＴＡＣ番号付けシステムに対応する（すなわち、化合物番号６８はＳＴＡＣ１でもあるので６８（１）、さらにＳＴＡＣ：５４６（３）、４４４（４）、３１４（５）、８１６（７）、７６（８）および８１（９）として示される）。

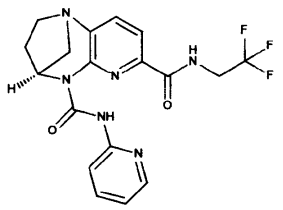
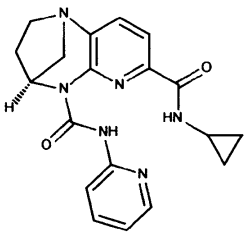
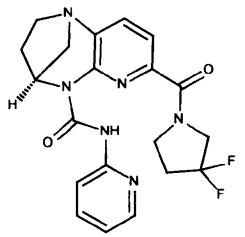
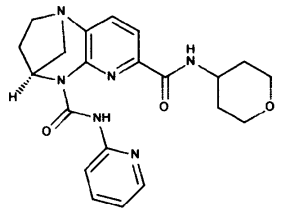
【０９７２】

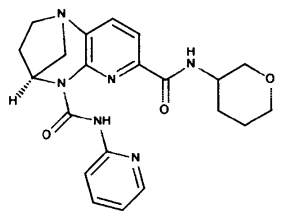
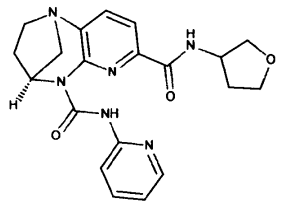
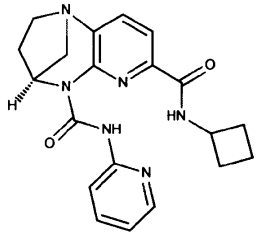
本発明の化合物は、Ｃｈｅｍ　Ａｘｏｎ（ＪＣｈｅｍ－Ｅｘｃｅｌ）およびＣａｍｂｒｉｄｇｅ　Ｓｏｆｔ（ＣｈｅｍＤｒａｗ（商標））、それぞれの企業によって作成される２つの異なる化学図面および／または化学命名コンピュータプログラムによって作成される２つの異なる化学命名規約によって命名した。

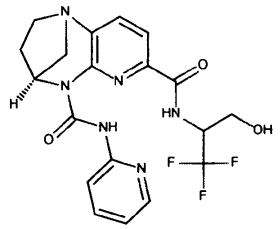
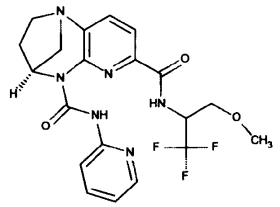
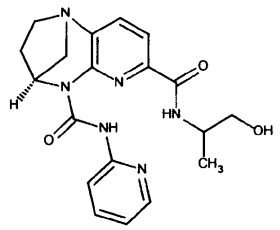
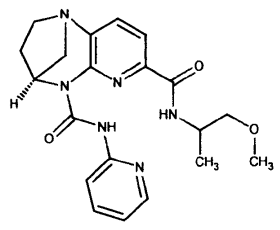
【０９７３】

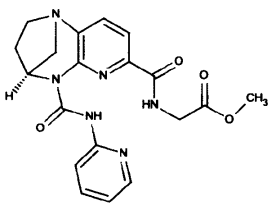
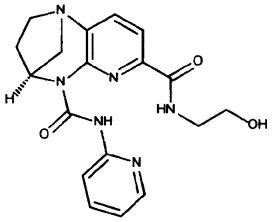
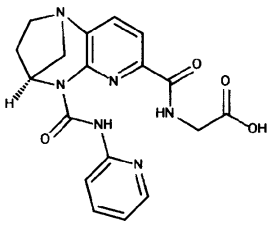
【表１】

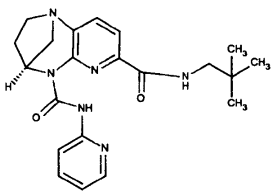
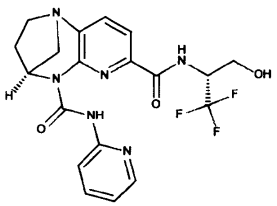
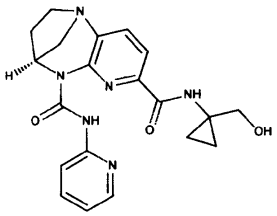
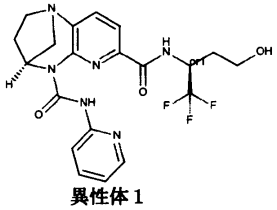
表１

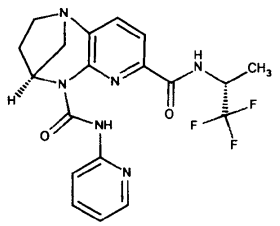
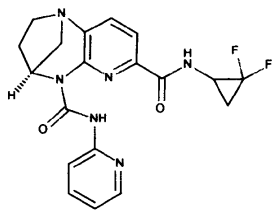
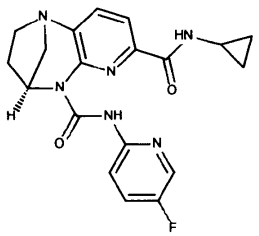
実施例番号	構造	化学名：ＣＨｅｍＡｘｏｎによって作成	ＴＲＰ活性	ＴＲＰＭＡＸＲＥＳＰ
1		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
2		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
3		（９Ｓ）－５－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－カルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボキサミド	Ｂ	Ａ
4		（９Ｓ）－５－Ｎ－（オキサン－４－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキ	Ｂ	Ａ

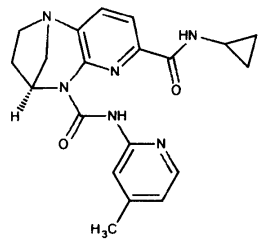
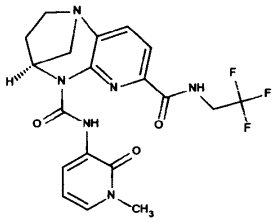
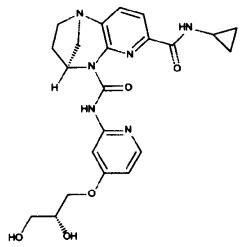
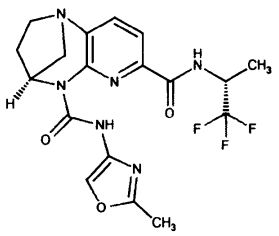
		サミド		
5		（９Ｓ）－５－Ｎ－（オキサン－３－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
6		（９Ｓ）－５－Ｎ－（オキソラン－３－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
7		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロブチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

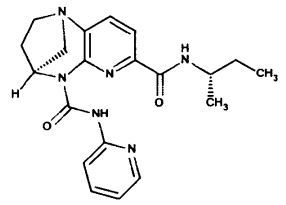
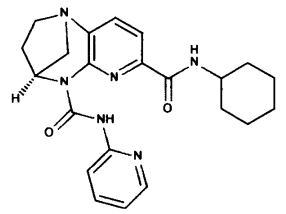
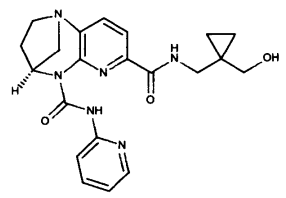
8		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
9		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（１，１，１－トリフルオロ－３－メトキシプロパン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０		（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－ヒドロキシプロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１１		（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－	Ｂ	Ａ

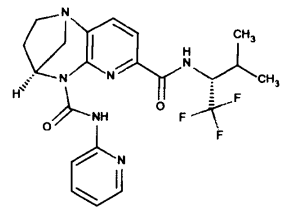
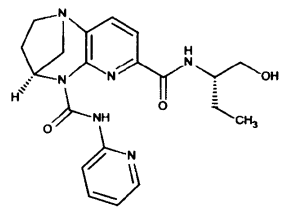
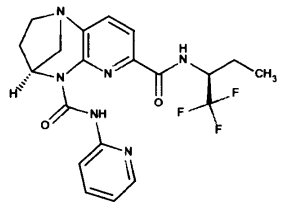
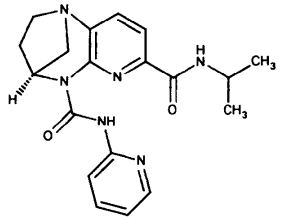
		５，８－ジカルボキサミド		
１２		メチル２－｛［（９Ｓ）－８－［（ピリジン－２－イル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－イル］ホルムアミド｝アセテート	Ｂ	Ａ
１３		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１４		２－｛［（９Ｓ）－８－［（ピリジン－２－イル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－イル］ホルムアミド｝酢酸	Ｃ	Ｂ

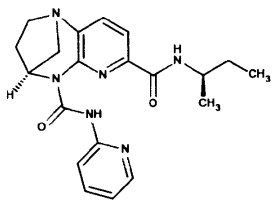
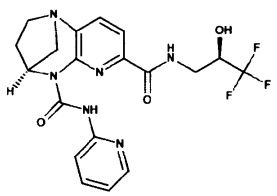
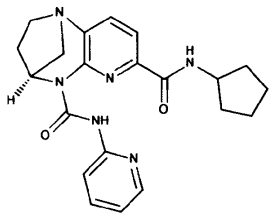
１５		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジメチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１６		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１７		（９Ｓ）－５－Ｎ－［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１８	 異性体１	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－	Ａ	Ａ

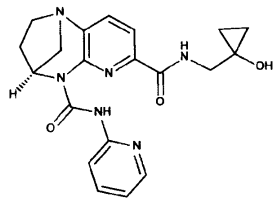
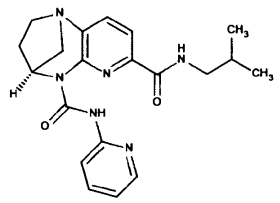
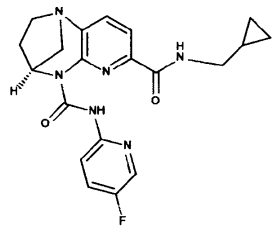
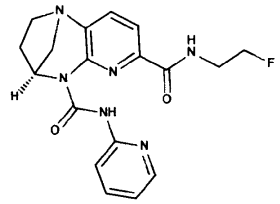
		５，８－ジカルボキサミド		
１９		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２０		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２１		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

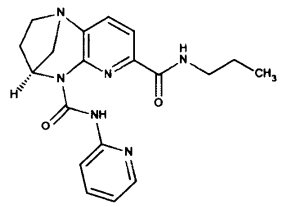
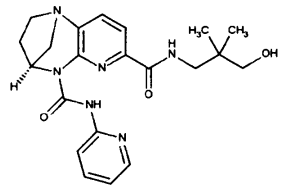
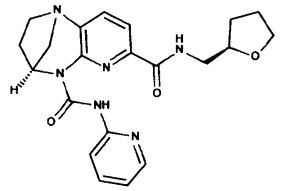
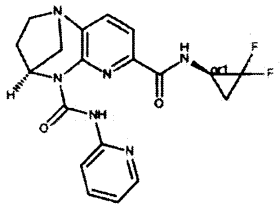
２２		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（４－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２３		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２４		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２５		（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－メチル－１，３－オキサゾール－４－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，	Ａ	Ａ

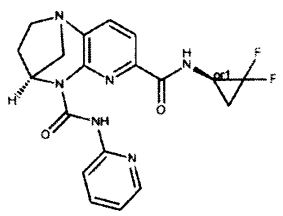
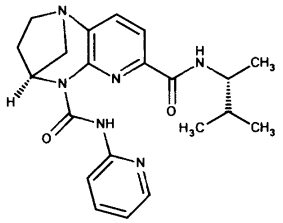
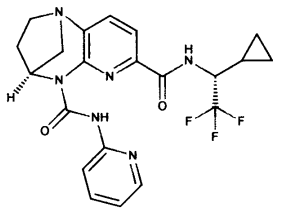
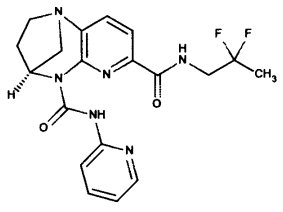
		[7]]ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
２６		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２７		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロヘキシル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２８		（９Ｓ）－５－Ｎ－｛［１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル］メチル｝－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

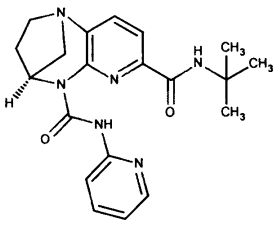
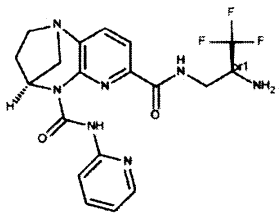
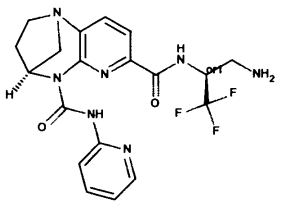
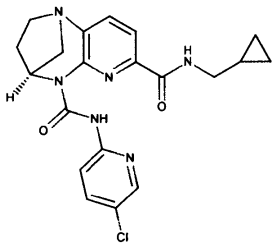
２９		（９Ｓ）－８－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－メチルブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
３０		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
３１		（９Ｓ）－８－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
３２		（９Ｓ）－５－Ｎ－（プロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキ	Ａ	Ａ

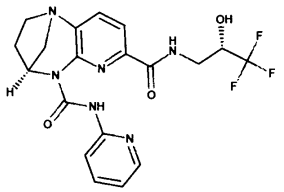
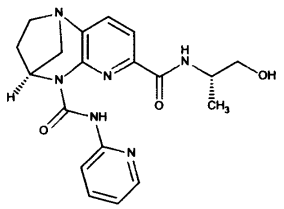
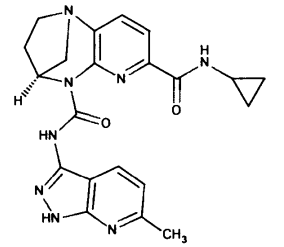
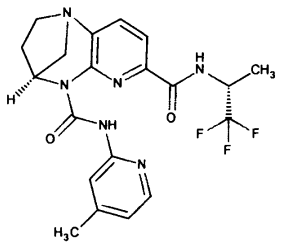
		サミド		
３３		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
３４		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
３５		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロペンチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

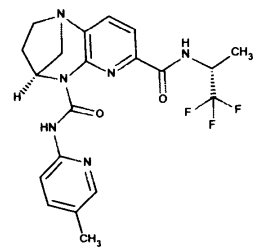
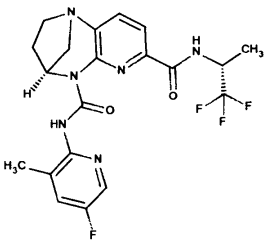
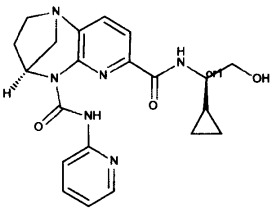
36		（9S）－5－N－［（1－ヒドロキシシクロプロピル）メチル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
37		（9S）－5－N－（2－メチルプロピル）－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
38		（9S）－5－N－（シクロプロピルメチル）－8－N－（5－フルオロピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
39		（9S）－5－N－（2－フルオロエチル）－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A

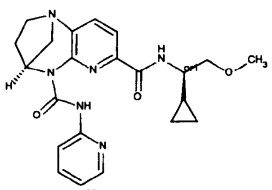
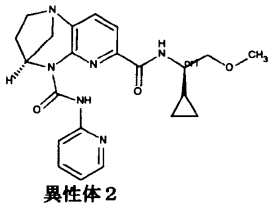
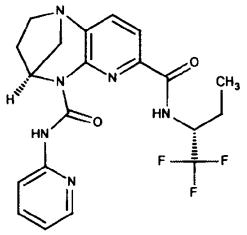
４０		（９Ｓ）－５－Ｎ－プロピル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
４１		（９Ｓ）－５－Ｎ－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
４２		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－オキソラン－２－イルメチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
４３	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

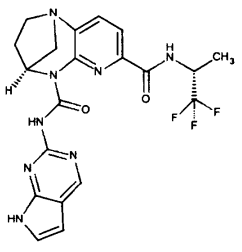
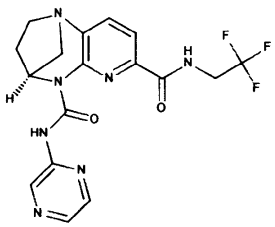
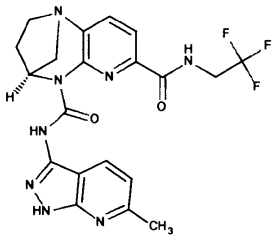
44	 異性体2	（9Ｓ）－5－Ｎ－［（1Ｒ）－2，2－ジフルオロシクロプロピル］－8－Ｎ－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
45		（9Ｓ）－5－Ｎ－［（2Ｒ）－3－メチルブタン－2－イル］－8－Ｎ－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
46		（9Ｓ）－5－Ｎ－［（1Ｒ）－1－シクロプロピル－2，2，2－トリフルオロエチル］－8－Ｎ－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
47		（9Ｓ）－5－Ｎ－（2，2－ジフルオロプロピル）－8－Ｎ－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

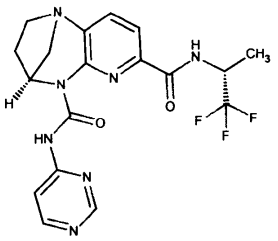
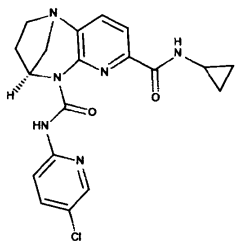
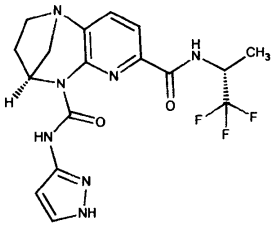
48		（9S）－5－N－ｔｅｒｔ－ブチル－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
49	 異性体2	（9S）－5－N－［（2S）－2－アミノ－3，3，3－トリフルオロプロピル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
50	 異性体1	（9S）－5－N－［（2S）－3－アミノ－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
51		（9S）－8－N－（5－クロロピリジン－2－イル）－5－N－（シクロプロピルメチル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A

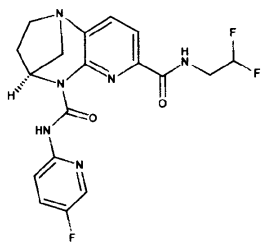
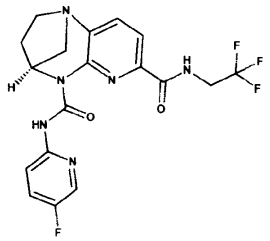
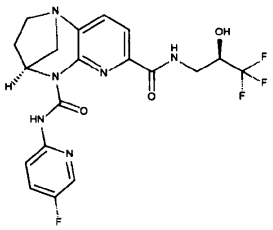
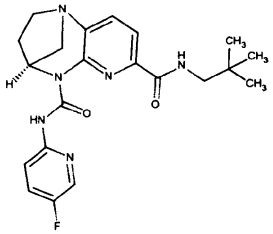
52		（9S）－8－N－（ピリジン－2－イル）－5－N－［（2S）－3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
53		（9S）－5－N－［（2S）－1－ヒドロキシプロパン－2－イル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
54		（9S）－5－N－シクロプロピル－8－N－｛6－メチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－3－イル｝－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
55		（9S）－8－N－（4－メチルピリジン－2－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－	A	A

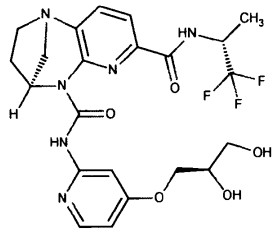
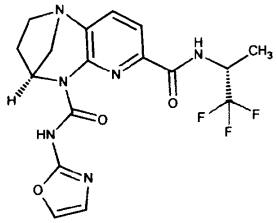
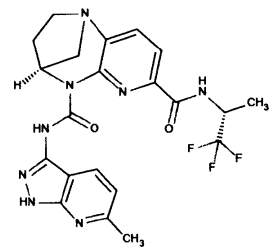
		２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
５６		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
５７		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
５８	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シクロプロピル－２－ヒドロキシエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボ	Ａ	Ａ

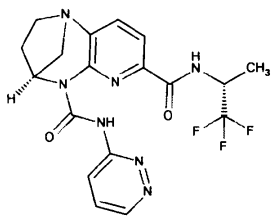
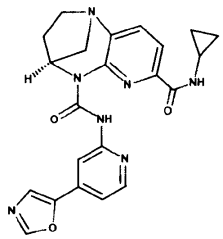
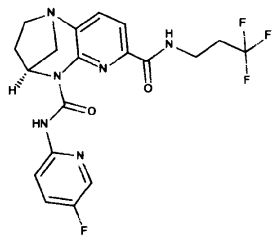
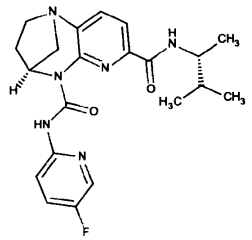
		キサミド		
59	 異性体1	（9S）－5－N－［（1R）－1－シクロプロピル－2－メトキシエチル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
60	 異性体2	（9S）－5－N－［（1R）－1－シクロプロピル－2－メトキシエチル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
61		（9S）－8－N－（ピリジン－2－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロブタン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A

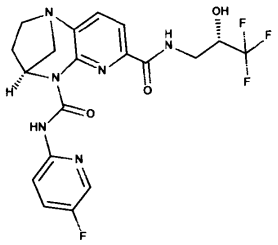
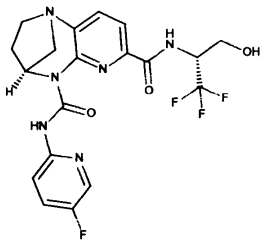
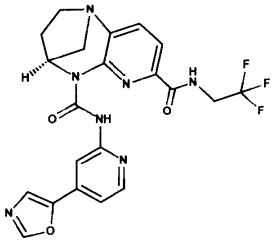
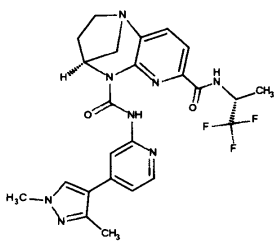
62		（9S）－8－N－｛7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
63		（9S）－8－N－（ピラジン－2－イル）－5－N－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
64		（9S）－8－N－｛6－メチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－3－イル｝－5－N－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
65	異性体1	（9S）－5－N－［（1R）－2，2－ジフルオロシクロプロピル］－8－N－｛6－メチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－3－イル｝－1，6，8－	A	A

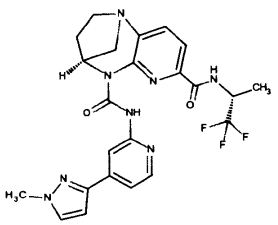
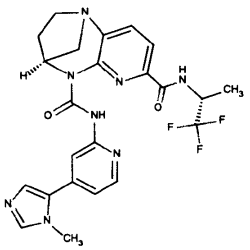
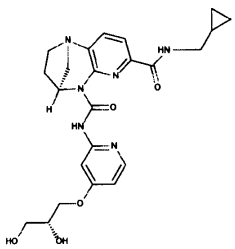
		トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
66		（9S）－8－N－（ピリミジン－4－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
67		（9S）－8－（5－クロロピリジン－2－イル）－5－N－シクロプロピル－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
68		（9S）－8－N－（1H－ピラゾール－3－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A

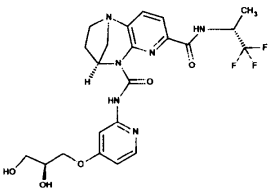
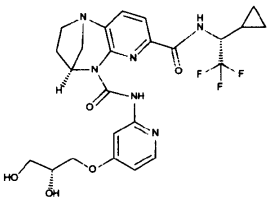
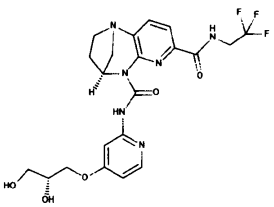
69		（9Ｓ）－5－Ｎ－（2，2－ジフルオロエチル）－8－Ｎ－（5－フルオロピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
70		（9Ｓ）－8－Ｎ－（5－フルオロピリジン－2－イル）－5－Ｎ－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
71		（9Ｓ）－8－Ｎ－（5－フルオロピリジン－2－イル）－5－Ｎ－［（2Ｒ）－3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
73		（9Ｓ）－5－Ｎ－（2，2－ジメチルプロピル）－8－Ｎ－（5－フルオロピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

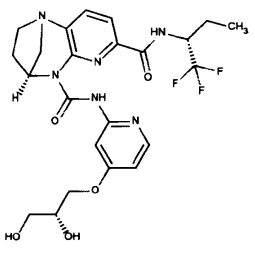
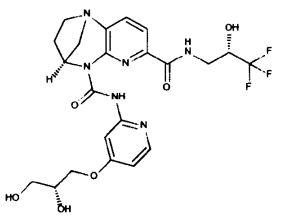
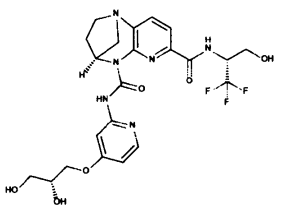
74		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
75		（9S）－8－N－（1，3－オキサゾール－2－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
76		（9S）－8－N－｛6－メチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－3－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A

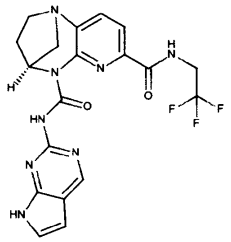
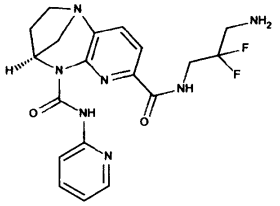
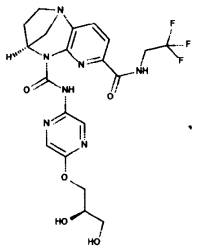
77		（9Ｓ）－8－Ｎ－（ピリダジン－3－イル）－5－Ｎ－［（2Ｒ）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
78		（9Ｓ）－5－Ｎ－シクロプロピル－8－Ｎ－［4－（1，3－オキサゾール－5－イル）ピリジン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
79		（9Ｓ）－8－Ｎ－（5－フルオロピリジン－2－イル）－5－Ｎ－（3，3，3－トリフルオロプロピル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
80		（9Ｓ）－8－Ｎ－（5－フルオロピリジン－2－イル）－5－Ｎ－［（2Ｒ）－3－メチルブタン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

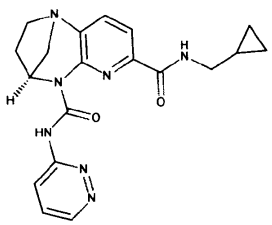
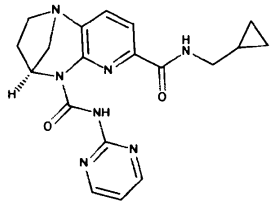
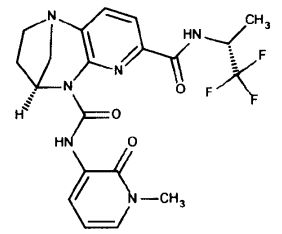
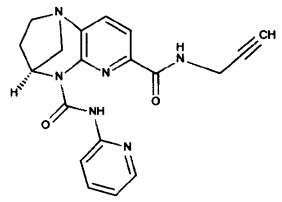
81		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
82		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザシシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
83		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
84		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－	Ａ	Ａ

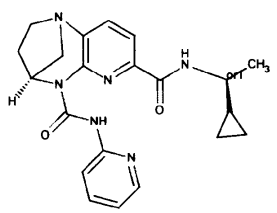
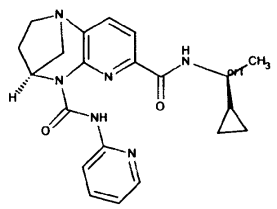
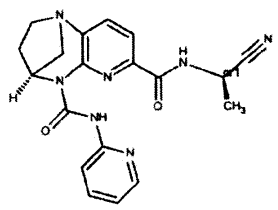
		２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
８５		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
８６		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
８７		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ド	Ａ	Ａ

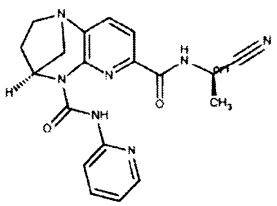
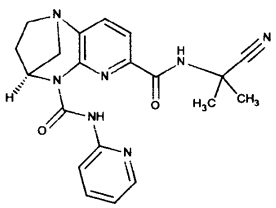
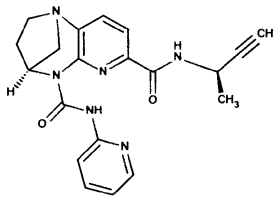
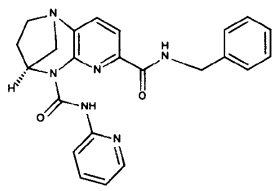
		デカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
８７		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
８８		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
８９		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリ	Ａ	Ａ

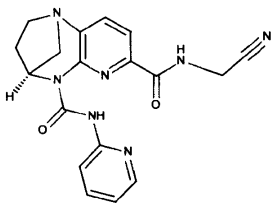
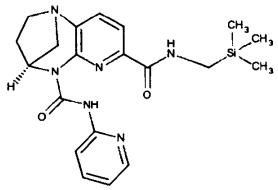
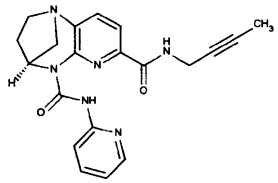
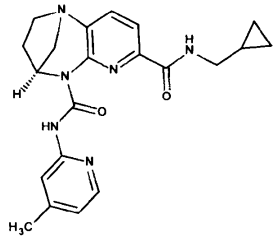
		アザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
90		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロブタン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
91		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2S）－3，3，3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．0^{2,7}］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
92		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロ－3－ヒドロキシ	A	A

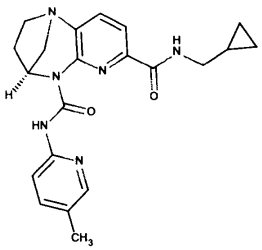
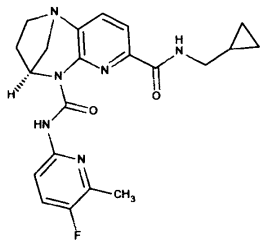
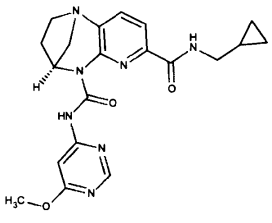
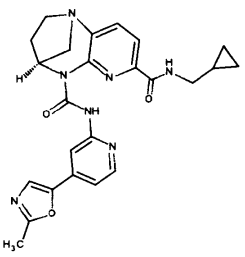
		プロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
９３		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
９４		（９Ｓ）－５－Ｎ－（３－アミノ－２，２－ジフルオロプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
９５		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

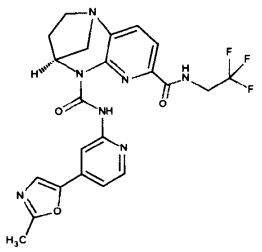
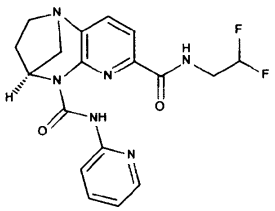
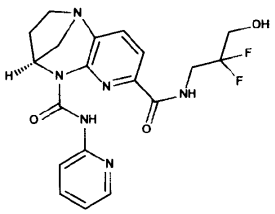
96		（9S）－5－N－（シクロプロピルメチル）－8－N－（ピリダジン－3－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
97		（9S）－5－N－（シクロプロピルメチル）－8－N－（ピリミジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
98		（9S）－8－N－（1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－3－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
99		（9S）－5－N－（プロパ－2－イン－1－イル）－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－	A	A

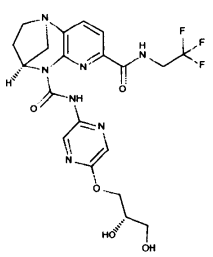
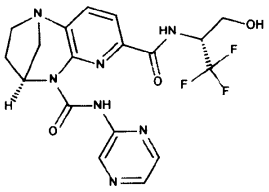
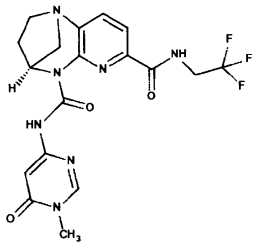
		５，８－ジカルボキサミド		
１００	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｓ）－１－シクロプロピルエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０１	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｓ）－１－シクロプロピルエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０２	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シアノエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

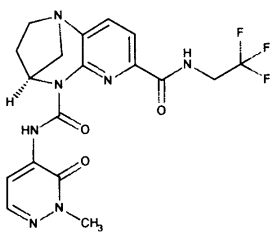
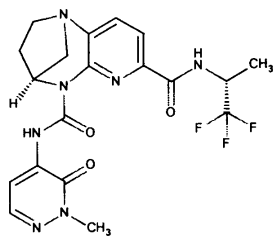
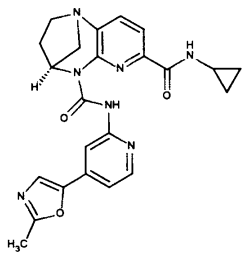
１０３	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－１－シアノエチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０４		（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－シアノ－１－メチルエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１０５		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－ブタ－３－イン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０６		（９Ｓ）－５－Ｎ－ベンジル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

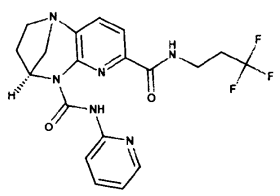
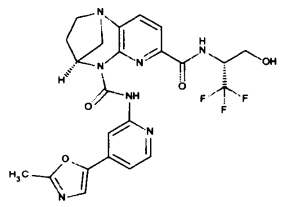
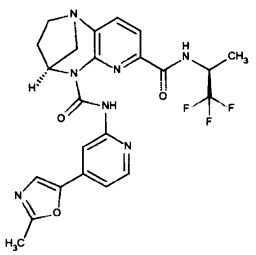
１０７		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シアノメチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０８		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（トリメチルシリル）メチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１０９		（９Ｓ）－５－Ｎ－（ブタ－２－イン－１－イル）－８－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１１０		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（４－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

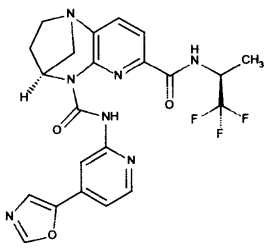
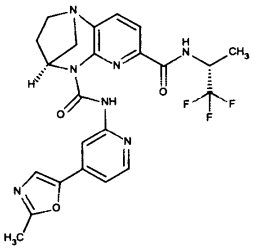
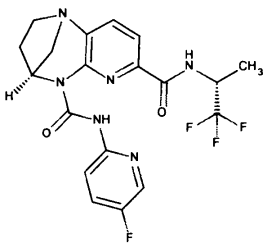
１１１		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１１２		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１１３		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１１４		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－	Ｂ	Ａ

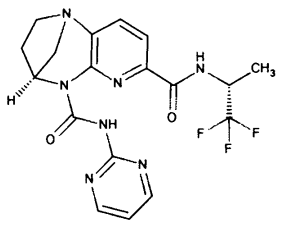
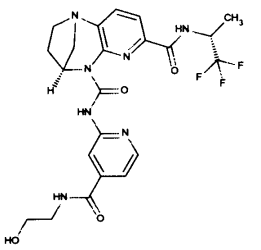
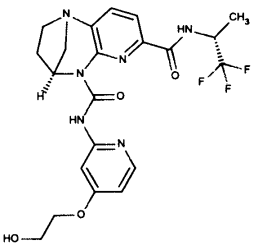
		５，８－ジカルボキサミド		
１１５		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１１６		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロエチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１１７		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

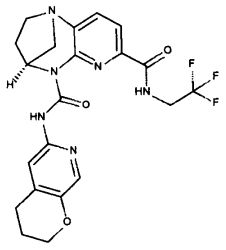
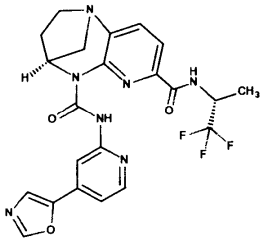
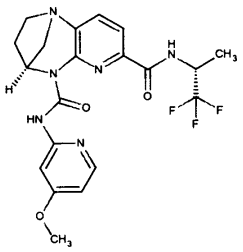
１１８		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１１９		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１２０		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

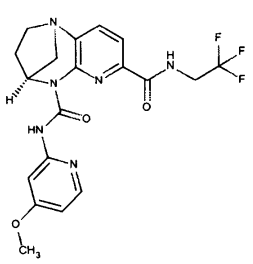
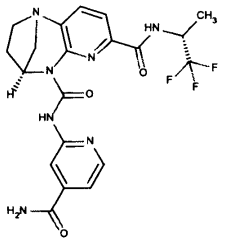
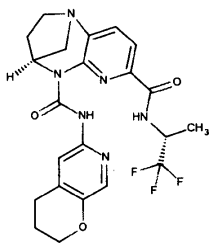
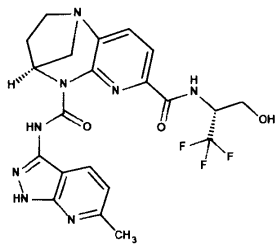
１２１		（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１２２		（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－メチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロピリダジン－４－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１２３		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

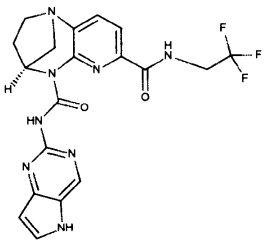
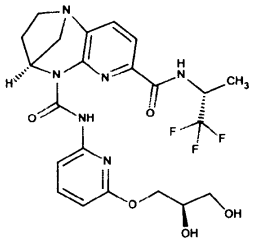
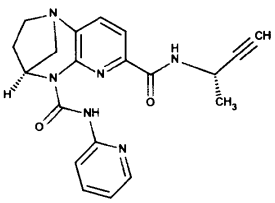
１２４		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１２５		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１２６		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

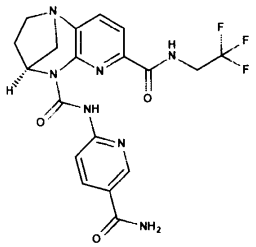
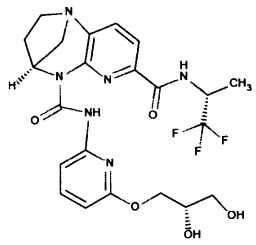
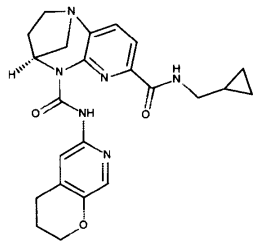
１２７		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１２８		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１２９		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

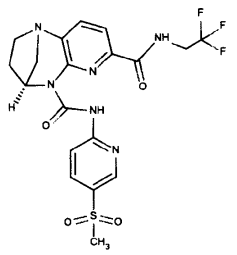
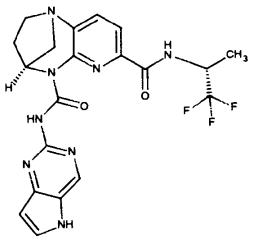
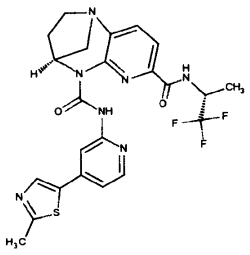
１３０		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３１		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３２		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

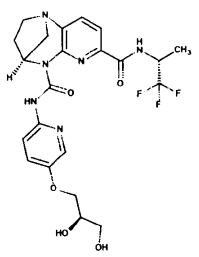
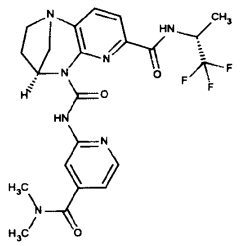
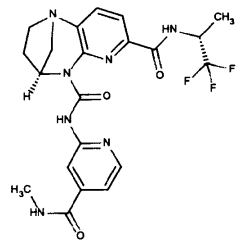
１３３		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３４		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３５		（９Ｓ）－８－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

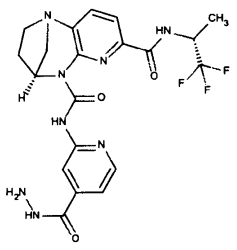
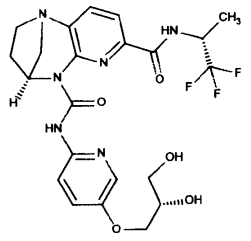
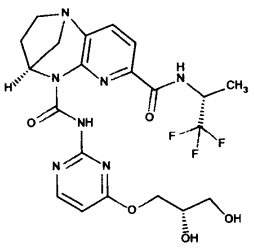
１３６		（９Ｓ）－８－（４－メトキシピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３７		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－カルバモイルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３８		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１３９		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン	Ａ	Ａ

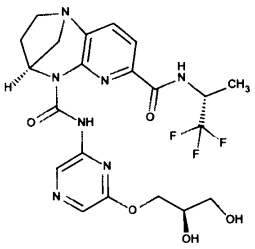
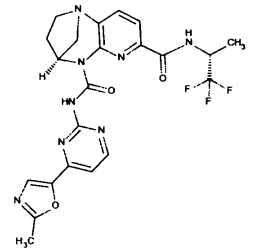
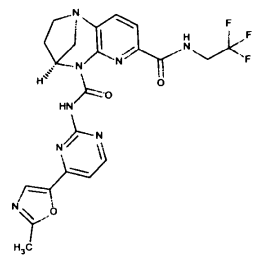
		－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
１４０		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１４１		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１４２		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－ブタ－３－イン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

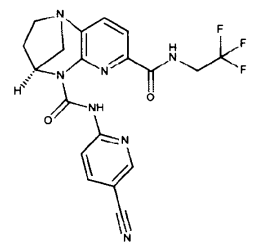
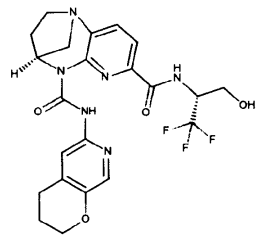
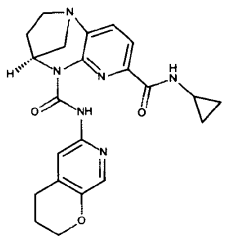
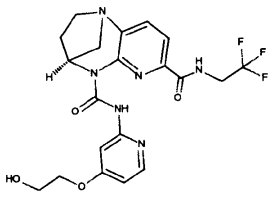
１４３		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－カルバモイルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１４４		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１４５		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

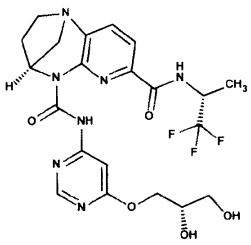
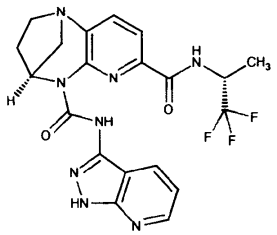
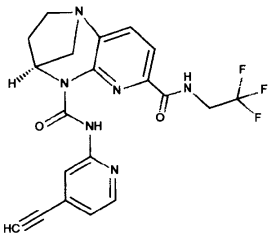
１４６		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－メタンスルホニルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１４７		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１４８		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

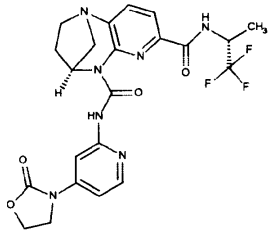
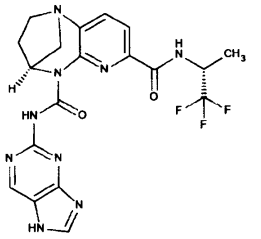
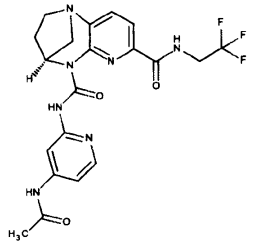
１４９		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１５０		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１５１		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

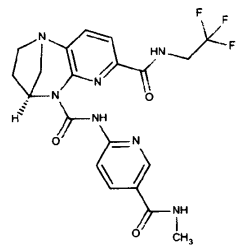
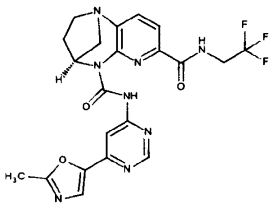
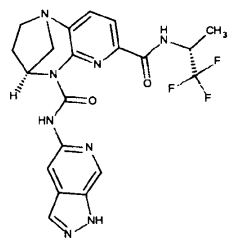
１５２		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（ヒドラジンカルボニル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１５３		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１５４		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

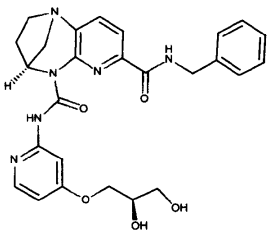
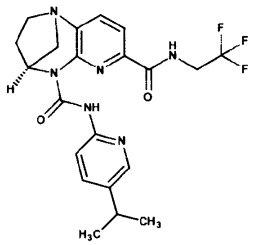
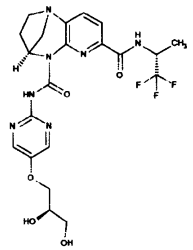
１５５		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１５６		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１５７		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

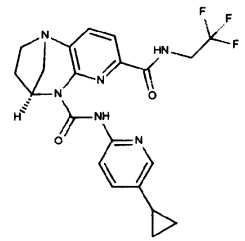
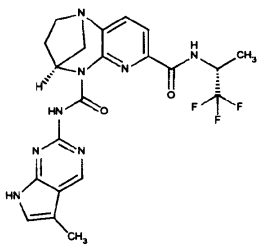
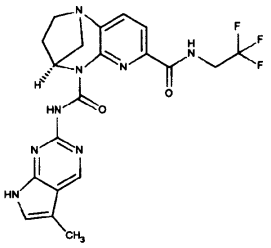
１５８		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－シアノピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１５９		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１６０		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－｛２Ｈ，３Ｈ，４Ｈ－ピラノ［２，３－ｃ］ピリジン－６－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１６１		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－	Ａ	Ａ

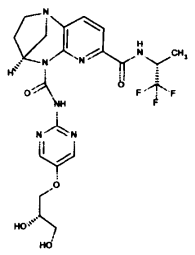
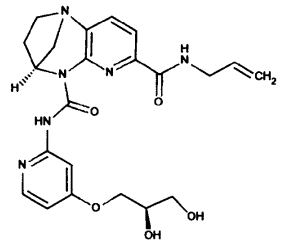
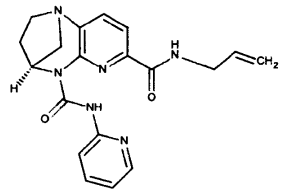
		2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
162		（9S）－8－N－｛6－［（2S）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－4－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
163		（9S）－8－N－｛1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－3－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ－［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
164		（9S）－8－N－（4－エチニルピリジン－2－イル）－5－N－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－	A	A

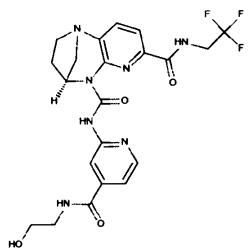
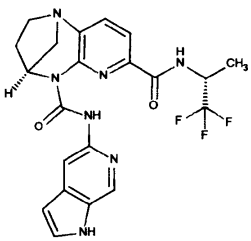
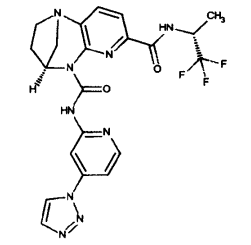
		5，8－ジカルボキサミド		
１６５		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－オキソ－１，３－オキサゾリジン－３－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１６６		（９Ｓ）－８－Ｎ－（７Ｈ－プリン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１６７		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－アセトアミドピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン	Ａ	Ａ

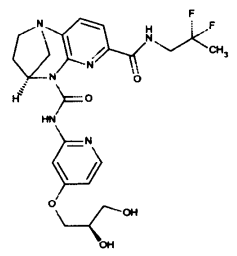
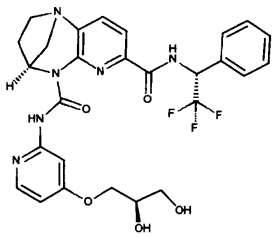
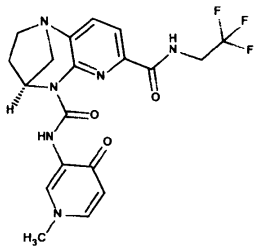
		－５，８－ジカルボキサミド		
１６８		（９Ｓ）－８－Ｎ－［５－（メチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７）、３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１６９		（９Ｓ）－８－Ｎ－［６－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１７０		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－５－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－ト	Ａ	Ａ

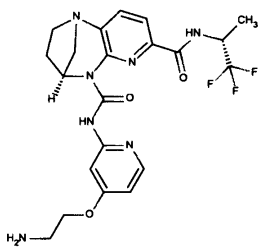
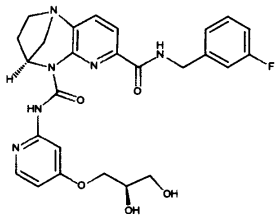
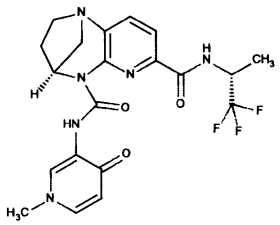
		リエン－５，８－ジカルボキサミド		
１７１		（９Ｓ）－５－Ｎ－ベンジル－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１７２		（９Ｓ）－８－Ｎ－［５－（プロパン－２－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１７３		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリ	Ａ	Ａ

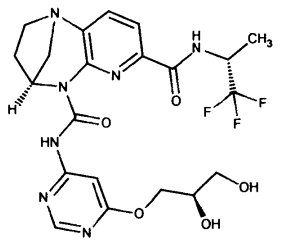
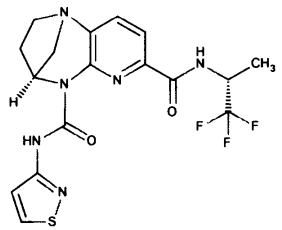
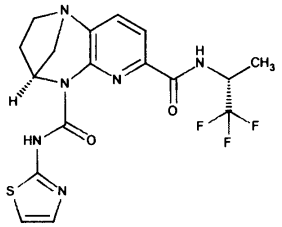
		エン－５，８－ジカルボキサミド		
１７４		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－シクロプロピルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１７５		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１７６		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－メチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザシシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，	Ａ	Ａ

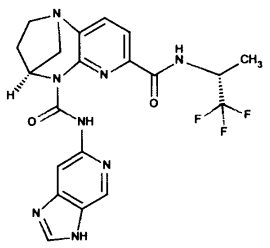
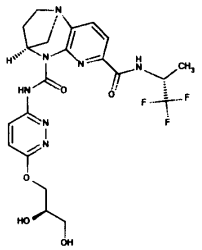
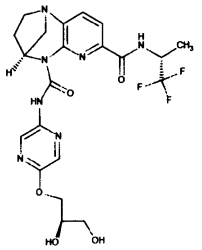
		８－ジカルボキサミド		
１７７		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１７８		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１７９		（９Ｓ）－５－Ｎ－（プロパ－２－エン－１－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－	Ａ	Ａ

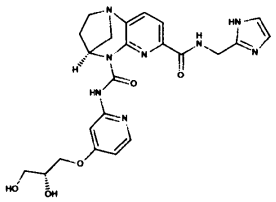
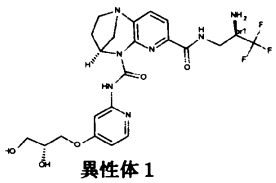
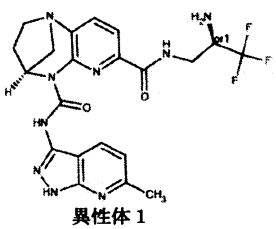
		５，８－ジカルボキサミド		
１８０		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１８１		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－５－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１８２		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリ	Ａ	Ａ

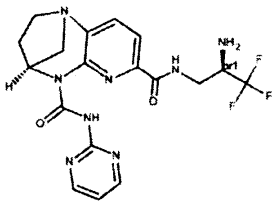
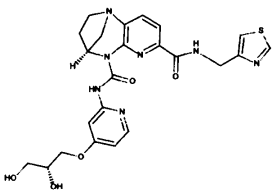
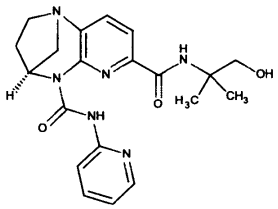
		シクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
１８３		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２，２－ジフルオロプロピル）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１８４		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１８５		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ド	Ａ	Ａ

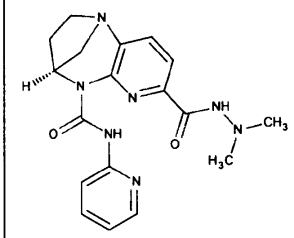
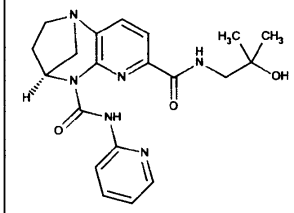
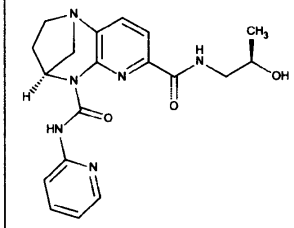
		デカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
１８６		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－アミノエトキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１８７		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（３－フルオロフェニル）メチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１８８		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロピリジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ	Ｂ	Ａ

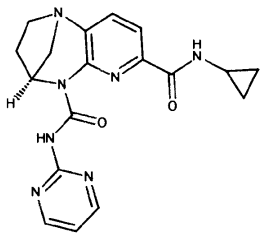
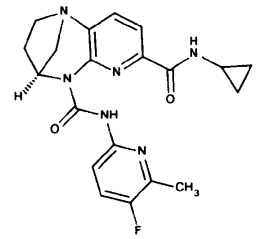
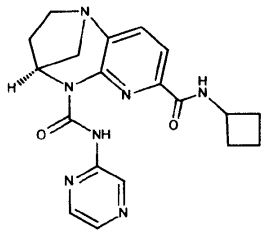
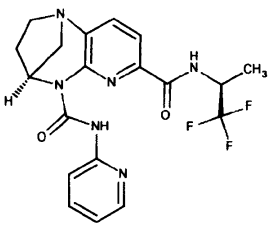
		［７．２．１．０^{2,7}］ドデカー２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
１８９		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）ピリミジン－４－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１９０		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，２－チアゾール－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１９１		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，３－チアゾール－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－	Ａ	Ａ

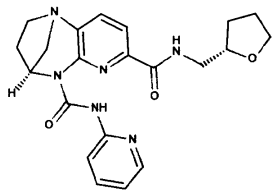
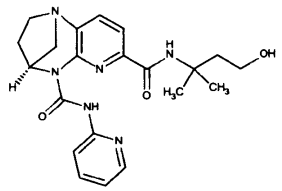
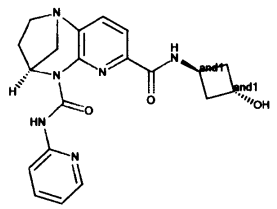
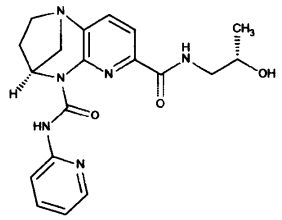
		５，８－ジカルボキサミド		
１９２		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－６－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１９３		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛６－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリダジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
１９４		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリ	Ａ	Ａ

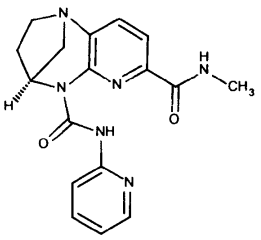
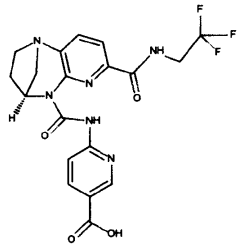
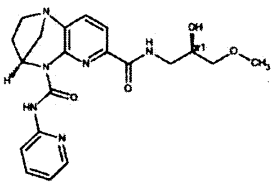
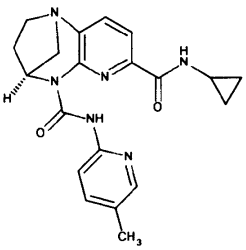
		シクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
１９５		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（１Ｈ－イミダゾール－２－イルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１９６	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１９７	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ	Ｂ	Ａ

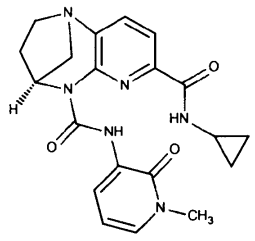
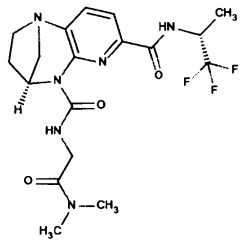
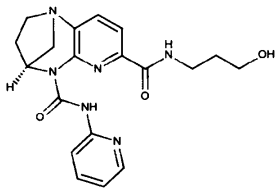
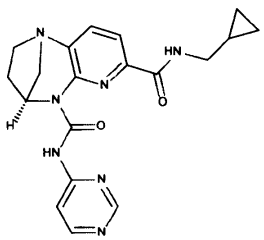
		［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
１９８	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
１９９		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（１，３－チアゾール－４－イルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２００		（９Ｓ）－５－Ｎ－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミ	Ｂ	Ａ

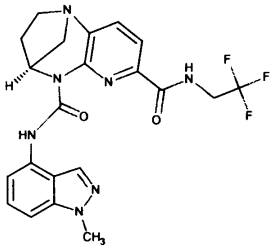
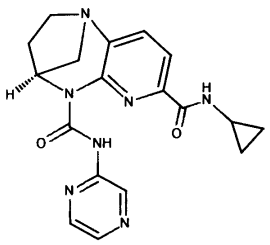
		ド		
２０１		（９Ｓ）－５－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルヒドラジンカルボニル）－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボキサミド	Ｂ	Ａ
２０２		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２０３		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

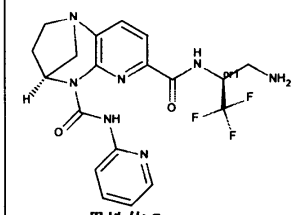
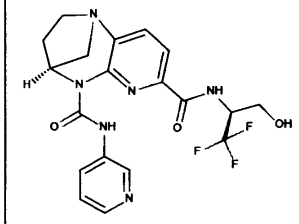
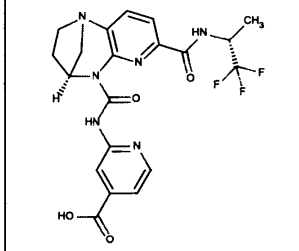
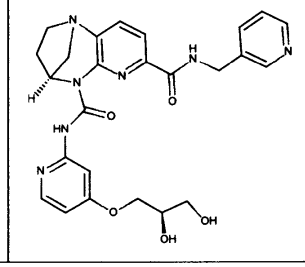
２０４		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピリミジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２０５		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２０６		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロブチル－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２０７		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

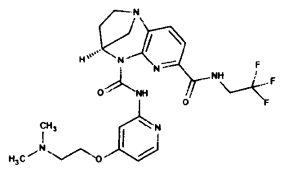
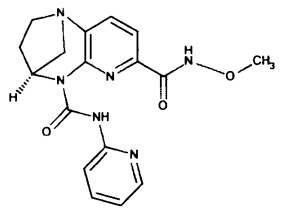
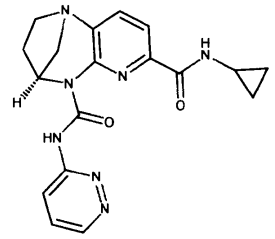
２０８		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－オキソラン－２－イルメチル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２０９		（９Ｓ）－５－Ｎ－（４－ヒドロキシ－２－メチルブタン－２－イル）－８－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１０		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１１		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－２－ヒドロキシプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

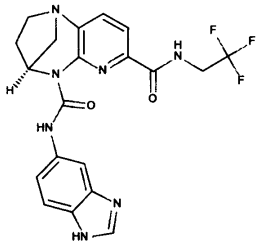
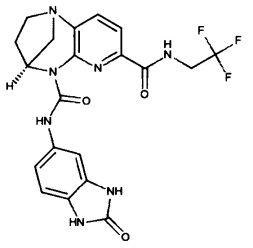
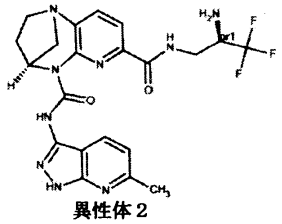
２１２		（９Ｓ）－５－Ｎ－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１３		６－｛［（９Ｓ）－５－［（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］アミノ｝ピリジン－３－カルボン酸	Ｂ	Ａ
２１４	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－ヒドロキシ－３－メトキシプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１５		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（５－メチルピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

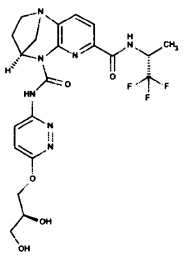
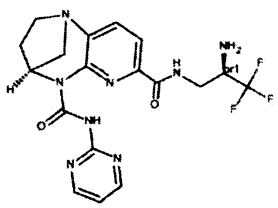
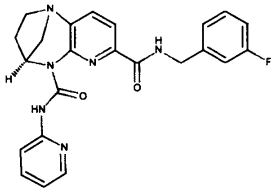
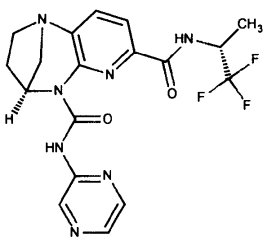
２１６		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（１－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１７		（９Ｓ）－８－Ｎ－［（ジメチルカルバモイル）メチル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１８		（９Ｓ）－５－Ｎ－（３－ヒドロキシプロピル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２１９		（９Ｓ）－５－Ｎ－（シクロプロピルメチル）－８－Ｎ－（ピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカ	Ｂ	Ａ

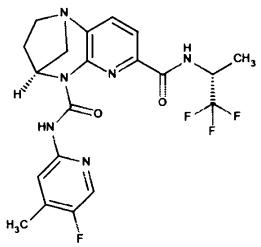
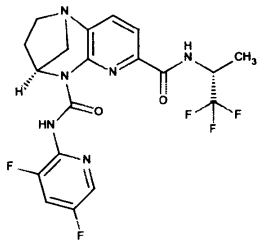
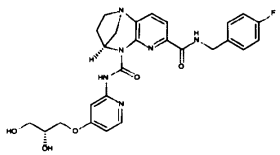
		ルボキサミド		
２２０		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２２１	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２２２		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

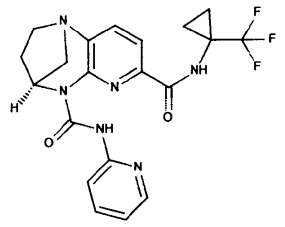
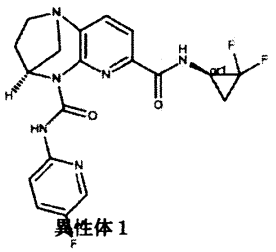
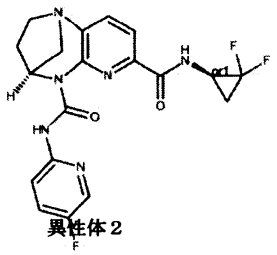
２２３	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－３－アミノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２２４		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－３－ヒドロキシプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２２５		２－｛［（９Ｓ）－５－｛［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］カルバモイル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－カルボン酸	Ｂ	Ａ
２２６		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（ピリジン－３－イルメチル）－１，６，８－トリアザト	Ｂ	Ａ

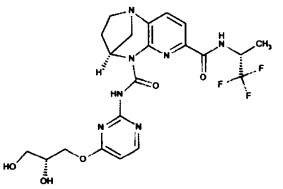
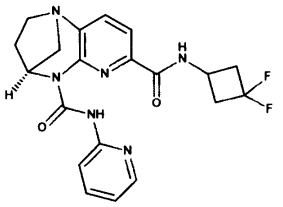
		リシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
227		（9S）－8－N－｛4－［2－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－2－イル｝－5－N－（2，2，2－トリフルオロエチル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
228		（9S）－5－N－メトキシ－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A
229		（9S）－5－N－シクロプロピル－8－N－（ピリダジン－3－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	A

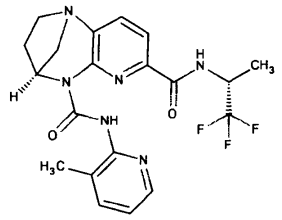
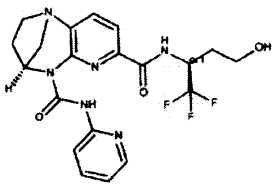
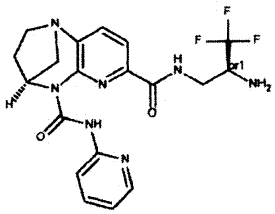
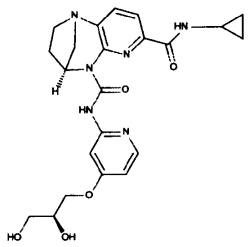
２３１		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２３２		（９Ｓ）－８－Ｎ－（２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－５－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｃ	Ｂ
２３３	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

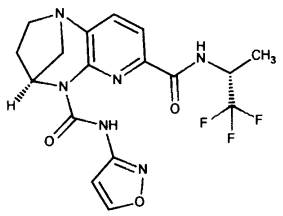
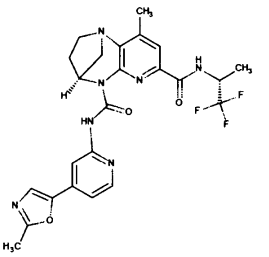
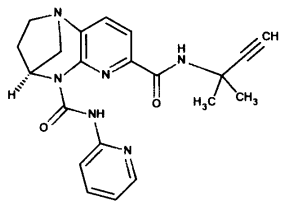
234		（9S）－8－N－｛6－［（2S）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリダジン－3－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
235	 異性体2	（9S）－5－N－［（2R）－2－アミノ－3，3，3－トリフルオロプロピル］－8－N－（ピリミジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
236		（9S）－5－N－［（3－フルオロフェニル）メチル］－8－N－（ピリジン－2－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	A
237		（9S）－8－N－（ピラジン－2－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．	A	A

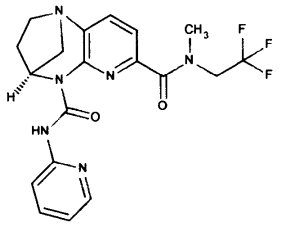
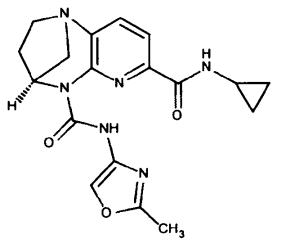
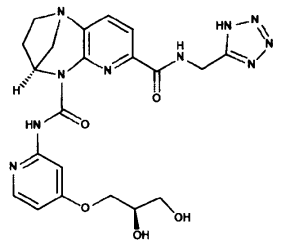
		1．$0^{2,7}$］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
２３８		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．$0^{2,7}$］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２３９		（９Ｓ）－８－Ｎ－（３，５－ジフルオロピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．$0^{2,7}$］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２４０		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（４－フルオロフェニル）メチル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．$0^{2,7}$］ドデカ－２（７），３，５	Ａ	Ａ

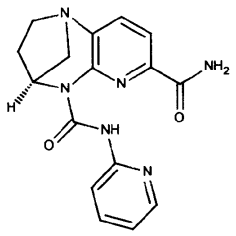
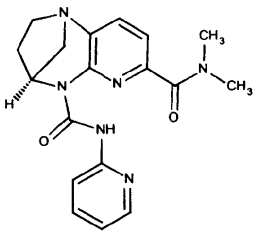
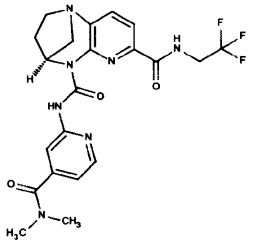
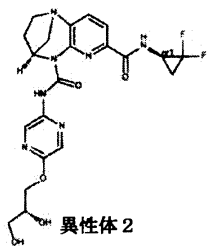
		－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
２４１		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２４２		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２４３		（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（５－フルオロピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

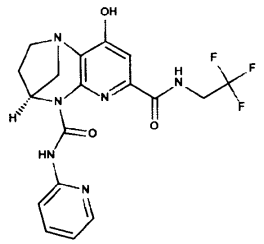
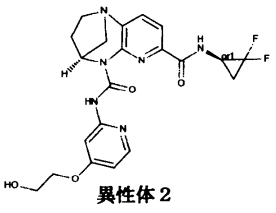
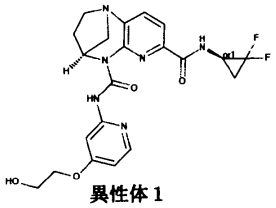
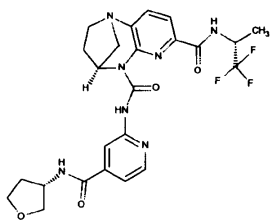
２４４		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリミジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２４５	異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２４６		（９Ｓ）－５－Ｎ－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

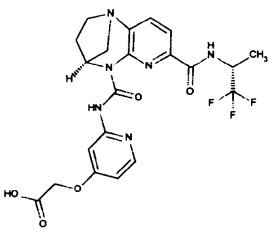
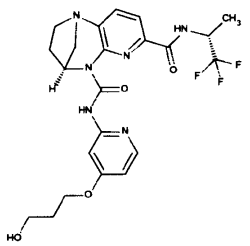
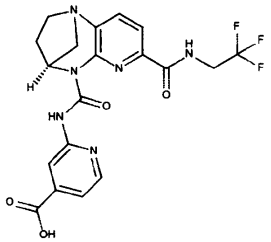
２４７		（９Ｓ）－８－Ｎ－（３－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２４８	 異性体２	（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－４－ヒドロキシブタン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２４９	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（２Ｓ）－２－アミノ－３，３，３－トリフルオロプロピル］－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２５０		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－｛４－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ	Ａ	Ａ

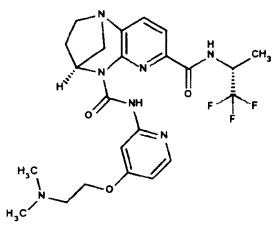
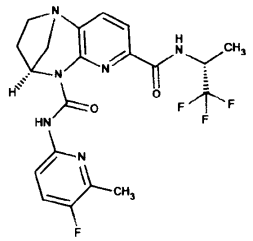
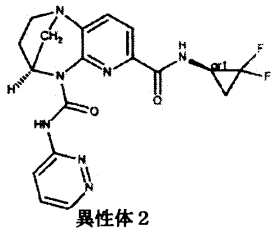
		［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
２５１		（９Ｓ）－８－Ｎ－（１，２－オキサゾール－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２５２		（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
２５３		（９Ｓ）－５－Ｎ－（２－メチルブタ－３－イン－２－イル）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－	Ｂ	Ａ

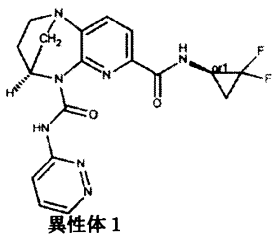
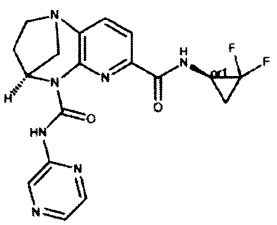
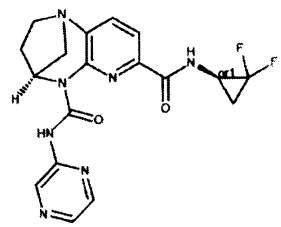
		５，８－ジカルボキサミド		
２５４		（９Ｓ）－５－Ｎ－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２５５		（９Ｓ）－５－Ｎ－シクロプロピル－８－Ｎ－（２－メチル－１，３－オキサゾール－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２５６		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－（１Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イルメチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

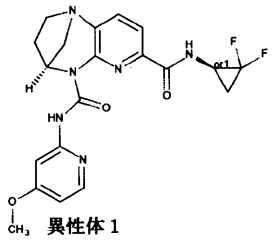
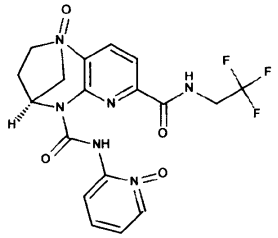
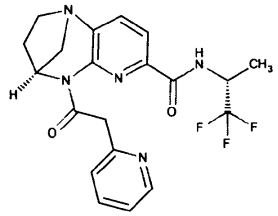
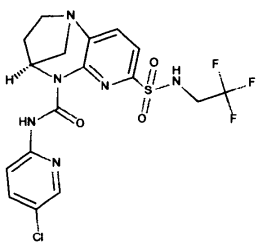
２５７		（９Ｓ）－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２５８		（９Ｓ）－５－Ｎ，５－Ｎ－ジメチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｃ	Ｂ
２５９		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（ジメチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２６０	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛５－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピラジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

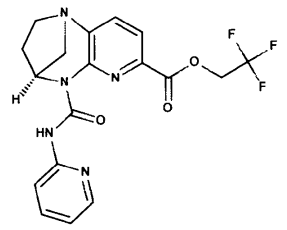
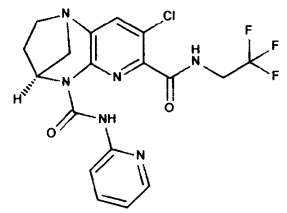
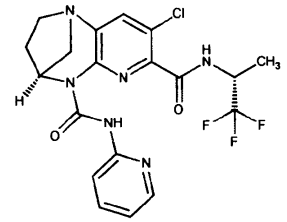
２６１		（９Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２６２	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２６３	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－［４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピリジン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２６４		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－｛［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］カルバモイル｝ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロ	Ｃ	Ｂ

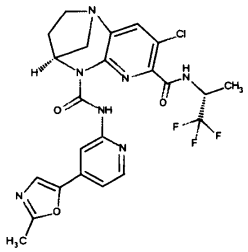
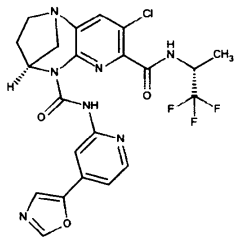
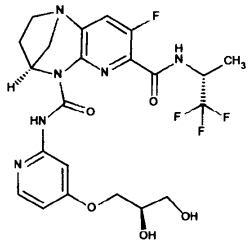
		パン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
２６５		２－［（２－｛［（９Ｓ）－５－｛［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］カルバモイル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］アミノ｝ピリジン－４－イル）オキシ］酢酸	Ｂ	Ａ
２６６		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（３－ヒドロキシプロポキシ）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２６７		２－｛［（９Ｓ）－５－［（２，２，２－トリフルオロエチル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－８－カルボニル］ア	Ｂ	Ａ

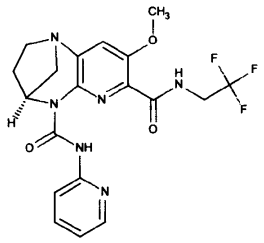
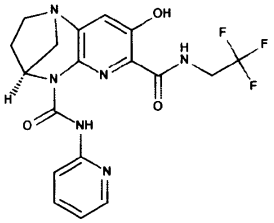
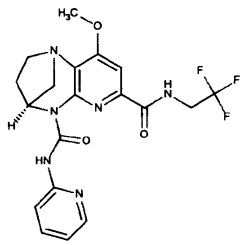
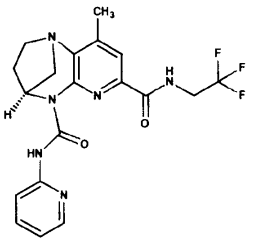
		ミノ｝ピリジン－４－カルボン酸		
２６８		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２６９		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－フルオロ－６－メチルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２７０	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリダジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン	Ａ	Ａ

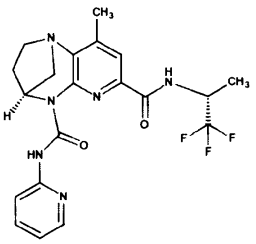
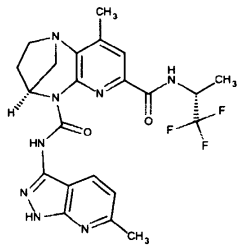
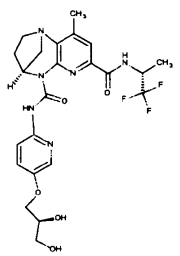
		－５，８－ジカルボキサミド		
２７１	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピリダジン－３－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２７２	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２７３	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（ピラジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

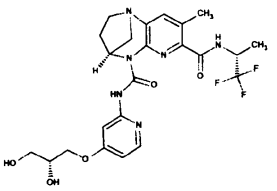
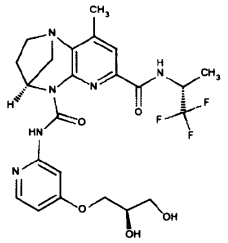
２７４	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（４－メトキシピリジン－２－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
２７５		（９Ｓ）－１－オキソ－８－Ｎ－（１－オキソ－１λ^{5}－ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１λ^{5}，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｃ	Ａ
２７６		（９Ｓ）－８－［２－（ピリジン－２－イル）アセチル］－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－カルボキサミド	Ｃ	Ｂ
２７７		（９Ｓ）－Ｎ－（５－クロロピリジン－２－イル）－５－［（２，２，２－トリフルオロエチル）スルファモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．	Ｃ	Ｂ

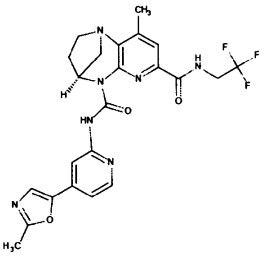
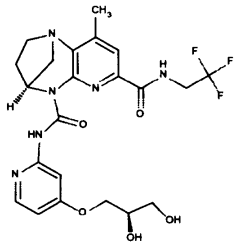
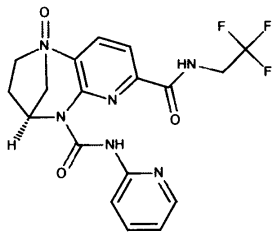
		０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－８－カルボキサミド		
２７８		２，２，２－トリフルオロエチル（９Ｓ）－８－［（ピリジン－２－イル）カルバモイル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５－カルボキシレート	Ｂ	Ａ
２７９		（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２８０		（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

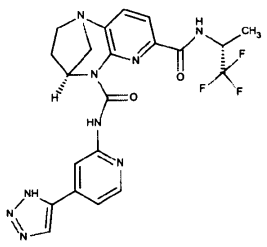
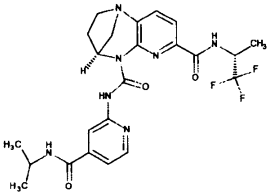
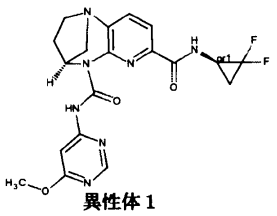
281		（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ
282		（９Ｓ）－４－クロロ－８－Ｎ－［４－（１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
283		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－４－フルオロ－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ

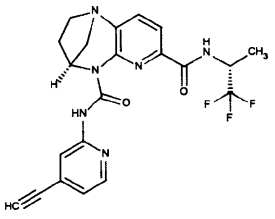
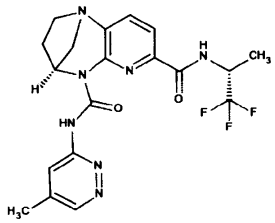
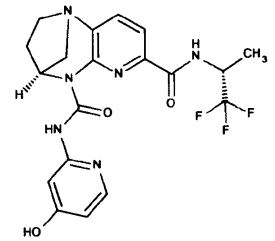
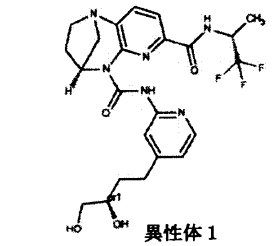
２８４		（９Ｓ）－４－メトキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２８５		（９Ｓ）－４－ヒドロキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２８６		（９Ｓ）－３－メトキシ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２８７		（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］	Ａ	Ａ

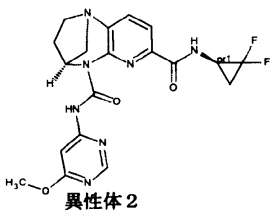
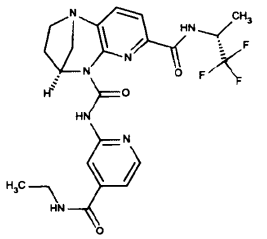
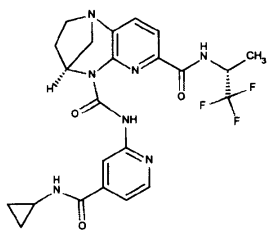
		ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
２８８		（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２８９		（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－｛６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－３－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ａ
２９０		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛５－［（２Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－３－メチル－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－	Ａ	Ａ

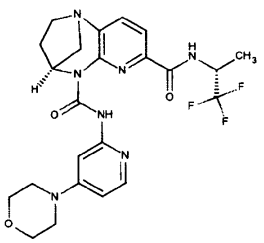
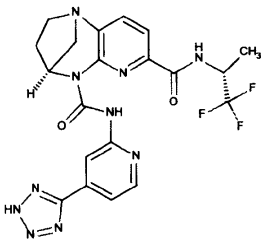
		トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
291		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－4－メチル－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	B
292		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－3－メチル－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	B

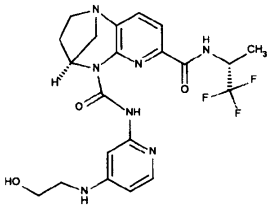
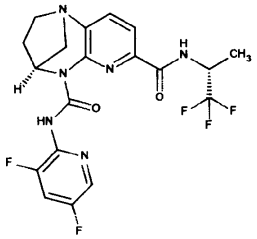
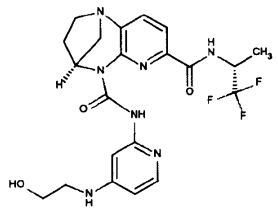
２９３		（９Ｓ）－３－メチル－８－Ｎ－［４－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
２９４		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－３－メチル－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
２９５		（９Ｓ）－１－オキソ－８－Ｎ－（ピリジン－２－イル）－５－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１λ^{5}，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ａ

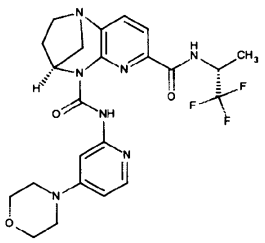
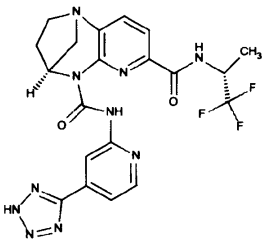
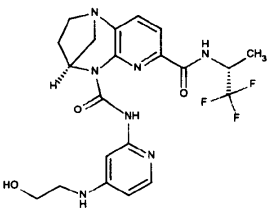
２９６		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
２９７		（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（プロパン－２－イル）カルバモイル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
２９８	 異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ｂ

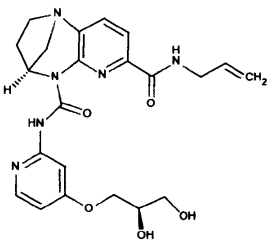
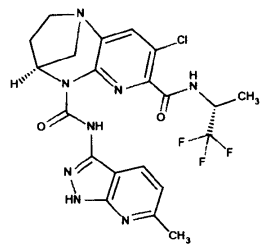
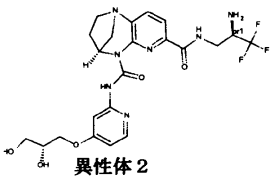
299		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－エチニルピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
300		（９Ｓ）－８－Ｎ－（５－メチルピリダジン－３－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
301		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－ヒドロキシピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
302	 異性体１	（９Ｓ）－８－Ｎ－｛４－［（３Ｒ）－３，４－ジヒドロキシブチル］ピリジン－２－イル｝－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］	Ａ	Ｂ

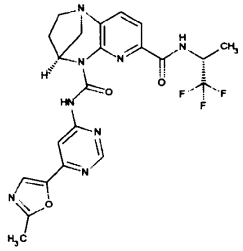
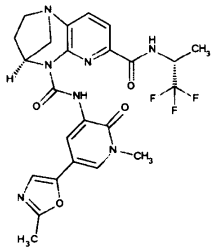
		－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
３０３	 異性体２	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－（６－メトキシピリミジン－４－イル）－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３０４		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（エチルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３０５		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（シクロプロピルカルバモイル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２	Ａ	Ｂ

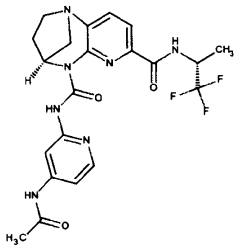
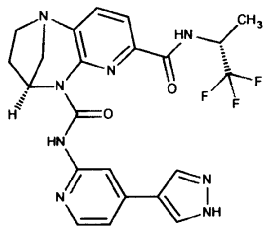
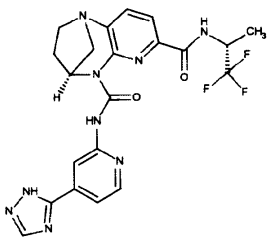
		（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
３０６	異性体１	（９Ｓ）－５－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロプロピル］－８－Ｎ－｛４－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－２－イル｝－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ｂ	Ｂ
３０７		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（モルホリン－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３０８		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２Ｈ－１，２，３，４－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリア	Ａ	Ｂ

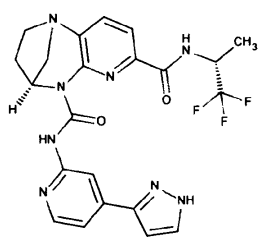
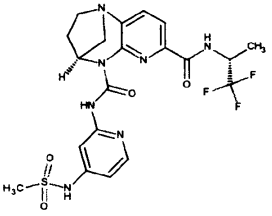
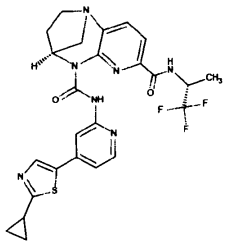
		ザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
309		（9S）－8－N－｛4－［（2－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	B
310		（9S）－8－N－（3，5－ジフルオロピリジン－2－イル）－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	B
311		（9S）－8－N－｛4－［（2－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－	A	B

		2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
312		（9S）－8－N－［4－（モルホリン－4－イル）ピリジン－2－イル］－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	B
313		（9S）－8－N－［4－（2H－1，2，3，4－テトラゾール－5－イル）ピリジン－2－イル］－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	A	B
314		（9S）－8－N－｛4－［（2－ヒドロキシエチル）アミノ］ピリジン－2－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－	A	B

		1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド		
315		（9S）－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－5－N－（プロパ－2－エン－1－イル）－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2（7），3，5－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	B
316		（9S）－4－クロロ－8－N－｛6－メチル－1H－ピラゾロ［3，4－b］ピリジン－3－イル｝－5－N－［（2R）－1，1，1－トリフルオロプロパン－2－イル］－1，6，8－トリアザトリシクロ［7．2．1．$0^{2,7}$］ドデカ－2，4，6－トリエン－5，8－ジカルボキサミド	B	B
317	 異性体2	（9S）－5－N－［（2R）－2－アミノ－3，3，3－トリフルオロプロピル］－8－N－｛4－［（2R）－2，3－ジヒドロキシプロポキシ］ピリジン－2－イル｝－1，6，8－トリアザト	B	B

		リシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド		
３１８		（９Ｓ）－８－Ｎ－［６－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）ピリミジン－４－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３１９		（９Ｓ）－８－Ｎ－［１－メチル－５－（２－メチル－１，３－オキサゾール－５－イル）－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ

３２０		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－アセトアミドピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３２１		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３２２		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2,7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ

３２３		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２（７），３，５－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３２４		（９Ｓ）－８－Ｎ－（４－メタンスルホンアミドピリジン－２－イル）－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ
３２５		（９Ｓ）－８－Ｎ－［４－（２－シクロプロピル－１，３－チアゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］－５－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，６，８－トリアザトリシクロ［７．２．１．０^{2}，^{7}］ドデカ－２，４，６－トリエン－５，８－ジカルボキサミド	Ａ	Ｂ

【０９７４】

実施例３２６

本発明は、細胞の寿命を増加させる、ならびにそれだけに限らないが、例えば、加齢またはストレス、糖尿病、肥満、神経変性疾患、心血管疾患、血液凝固障害、炎症、がんおよび／または潮紅ならびにミトコンドリア活性増加から利益を得る疾患または障害を含む種々の疾患および障害を治療および／または予防することにおいて有用であることが科学文献で知られているサーチュイン調節因子に関する。

【０９７５】

治療上の可能性に加えて、ＳＩＲＴ１活性および低分子サーチュイン調節因子による活

性化の構造的および生物物理学的研究は、サーチュインの生物学的機能、サーチュイン活性化の作用機序の理解を促進し、新規サーチュイン調節因子を同定するアッセイの開発を助けるのに有用であるだろう。

【０９７６】

前記に基づいて、以下の参考文献をそれぞれ引用して、本発明の化合物のサーチュイン調節因子としての有用性、および以下の参考文献に例示または開示される種々の疾患との相互作用を証明する。

【０９７７】

１．Ｍａｒｃｉａ Ｃ．ＨａｉｇｉｓおよびＤａｖｉｄ Ａ．Ｓｉｎｃｌａｉｒ、Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｓｉｒｔｕｉｎｓ：Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｓｉｇｈｔｓ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｒｅｌｅｖａｎｃｅ、Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｐａｔｈｏｌ．２０１０；５：２５３-２９５．

ＨａｉｇｉｓおよびＳｉｎｃｌａｉｒは以下のように教示している：

「老化は、複数の器官系の健康機能の低下を伴い、ＩＩ型糖尿病、神経変性疾患、がんおよび心血管疾患などの疾患の発生率および死亡率の増加をもたらす。歴史的に、研究者は、より良い薬物を設計することを望んで、疾患の根本原因を特定するための戦略として、孤立した器官において個々の経路を調査することに焦点を当ててきた。酵母における老化の研究は、生物の寿命および全体的な健康を増加させる複数の経路に影響を及ぼす、サーチュインとして知られている保存された酵素のファミリーにつながった。１０年前の最初の知られた哺乳動物サーチュイン、ＳＩＲＴ１の発見以来、サーチュインの酵素学、その調節、ならびに哺乳動物の生理学および寿命を広く改善するその能力に関する我々の理解に大きな進歩があった。この概説は、過去１０年間の発見の進歩、および今後数年にわたってこの分野で直面する課題について要約し、議論するものである（要約、この文献中および参考文献を参照）。」

【０９７８】

２．Ｇｉｚｅｍ Ｄｏｎｍｅｚ1ら、ＳＩＲＴ1 ａｎｄ ＳＩＲＴ２：ｅｍｅｒｇｉｎｇ ｔａｒｇｅｔｓ ｉｎ ｎｅｕｒｏｄｅｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ、ＥＭＢＯ Ｍｏｌ Ｍｅｄ（２０１３）５、３４４～３５２。

Ｇｉｚｅｍ Ｄｏｎｍｅｚ１らは以下のように教示している：

「サーチュインは、がん、糖尿病、心血管疾患および神経変性疾患などの加齢性疾患に対する保護効果を有することが知られているＮＡＤ依存性タンパク質脱アセチル化酵素である。哺乳動物では、細胞内局在および機能において多様性を示す７つのサーチュイン（ＳＩＲＴ１～７）が存在する。ＳＩＲＴ１は、寿命延長とカロリー制限の関与との初期の関係のために広範に調査されてきたが、他のサーチュインの重要な生物学的および治療的役割は最近になって認識されてきた。ここでは、神経変性疾患におけるＳＩＲＴ１およびＳＩＲＴ２の潜在的な役割および効果を概説する。アルツハイマー病（ＡＤ）、パーキンソン病（ＰＤ）およびハンチントン病（ＨＤ）を含む種々の神経変性疾患でのＳＩＲＴ１およびＳＩＲＴ２の異なる機能および標的について議論する。また、神経変性状態において考えられる影響によるニューロン分化におけるＳＩＲＴ１の役割を網羅し、これらの障害におけるＳＩＲＴ１およびＳＩＲＴ２の潜在的治療価値についての見通しで結論づける（要約、この文献中およびその参考文献を参照）。」

【０９７９】

３．Ｂｒａｃｋeら、Ｔａｒｇｅｔｅｄ ｓｉｌｅｎｃｉｎｇ ｏｆ ＤＥＦＢ４ ｉｎ ａ ｂｉｏｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ｓｋｉｎ−ｈｕｍａｎｉｚｅｄ ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌ ｆｏｒ ｐｓｏｒｉａｓｉｓ：ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ ｓｉＲＮＡ ＳＥＣｏｓｏｍｅ−ｂａｓｅｄ ｎｏｖｅｌ ｔｈｅｒａｐｉｅｓ；Ｅｘｐ Ｄｅｒｍａｔｏｌ．２０１４年3月；２３（３）：１９９～２０１．ｄｏｉ：１０．１１１１／ｅｘｄ．１２３２１。

特に、Ｂｒａｃｋeらは以下のように教示している。

「乾癬は多種多様な臨床症状を示す複雑な炎症性皮膚疾患である。ヒトβデフェンシン

－２（ｈＢＤ－２）は、乾癬病変において高度に上方制御されており、疾患活性のバイオマーカーとして定義されている。我々は、乾癬についての生体工学的皮膚ヒト化マウスモデルにおいて、ＤＥＦＢ４－ｓｉＲＮＡを含有するＳＥＣｏｓｏｍｅｓの局所施用によってｈＢＤ－２を標的化することの潜在的利益を調査した。皮膚構造の正常化および皮膚コンパートメント中の血管の数および大きさの減少による、乾癬表現型の有意な改善が組織学的検査によって観察された。治療によって、トランスグルタミナーゼ活性、フィラグリン発現および角質層出現が正常な再生ヒト皮膚に見られるレベルと同様のレベルに回復する。ＳＥＣｏｓｏｍｅ技術の使用と併せた、乾癬に対する信頼できる皮膚ヒト化マウスモデルの利用可能性は、この疾患の潜在的な治療標的を同定するための貴重な前臨床的ツールを提供し得る。」

【０９８０】

４．Ｋａｒｌｉｎｅ Ｇｕｉｌｌｏｔｅａｕら、Ｓｋｉｎ Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ Ｉｎｄｕｃｅｄ ｂｙ ｔｈｅ Ｓｙｎｅｒｇｉｓｔｉｃ Ａｃｔｉｏｎ ｏｆ ＩＬ－１７Ａ，ＩＬ－２２ Ｒｅｃａｐｉｔｕｌａｔｅｓ Ｓｏｍｅ Ｆｅａｔｕｒｅｓ ｏｆ Ｐｓｏｒｉａｓｉｓ Ｏｎｃｏｓｔａｔｉｎ Ｍ，ＩＬ－１ａ，ａｎｄ ＴＮＦ－ａ、Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０１０；１８４：５２６３～５２７０。

Ｇｕｉｌｌｏｔｅａｕらは以下のように教示している：

「角化細胞は、環境および免疫細胞の刺激に応じた皮膚炎症の調節に重要な役割を果たす。これらの細胞は、自己分泌もしくは傍分泌様式で免疫細胞に、または直接攻撃者に作用することができる可溶性因子を産生する。角化細胞遺伝子発現に対する３６種のサイトカインの活性のスクリーニングによって、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２２、オンコスタチンＭ、ＴＮＦ－αおよびＩＬ－１ａが皮膚炎症を誘発する強力なサイトカインとして同定された。これらの５種の炎症促進性サイトカインは、ＣＸＣＬ８およびｂ－デフェンシン２（ＢＤ２）の産生を相乗的に増加させた。さらに、ヒトの皮膚外植片に関する生体外研究によって、サイトカインの同じ組合せに応答したＢＤ２、Ｓ１００Ａ７、およびＣＸＣＬ８発現の上方制御が証明された。マウスにおけるこれらの５種のサイトカインのインビボ皮内注射は、好中球浸潤に関連するＣＸＣＬ１、ＣＸＣＬ２、ＣＸＣＬ３、Ｓ１００Ａ９、およびＢＤ３の発現を増加させた。我々は、定量的リアルタイムＰＣＲ分析を用いてこの相乗効果を確認および拡大し、９種のケモカインおよび１２種の抗菌ペプチドの発現の増加を観察した。このサイトカイン組合せの存在下で刺激された角化細胞によるＣＸＣＬ、ＣＸＣＬ５およびＣＸＣＬ８の産生は、好中球の走化性活性の増加と関連していた。同様に、ＢＤ２、ＢＤ３およびＳ１００Ａ７の高い産生は、抗菌活性の増加と関連していた。最後に、この炎症性角化細胞のインビトロモデルで観察された転写プロファイルは、病変乾癬皮膚の１つと相関していた。我々の結果は、角化細胞上のＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２２、オンコスタチンＭ、ＴＮＦ－αおよびＩＬ－１ａの重要な増強活性を証明している。これは、これらのサイトカインが過剰発現され、ケモカインおよび抗菌ペプチド産生の上方制御において重要な役割を果たすよう相乗作用し得る乾癬の文脈において特に興味深い。Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ、２０１０、１８４：５２６３～５２７０（要約、この文献中および参考文献を参照）。」

【０９８１】

実施例３２７

アッセイの説明：

ＰＢＭＣアッセイ

サーチュイン１（Ｓｉｒｔ１）は、サイレントインフォメーションレギュレータ２（Ｓｉｒ２）のホモログであり、ＮＡＤ依存性クラスＩＩＩヒストン脱アセチル化酵素のメンバーである。Ｓｉｒｔ１は、ヒストン、転写因子および非ヒストンタンパク質上のリジン残基を脱アセチル化する。Ｓｉｒｔ１は、老化、細胞周期調節、アポトーシス、代謝調節および炎症に関与することが示されている。Ｓｉｒｔ１の活性化は、核因子ｋＢ（ＮＦ－κＢ）転写を阻害し、ＴＮＦαのレベルを下方制御するＮＦ－κＢ転写因子のＲｅｌＡ／ｐ６５サブユニットのリジン３１０で脱アセチル化を引き起こす。ＴＮＦαは、マクロフ

ァージおよび単球によって主に産生される多面発現性サイトカインである。ＴＮＦαは、乾癬を含む免疫防御および慢性炎症に密接に関与している。ＴＮＦαなどの１型サイトカインの発現は、乾癬性皮膚において増加することが知られており、乾癬の病因において重要な役割を果たす（Ｕｙｅｍｕｒａ　Ｋら、１９９３、Ｊ．Ｉｎｖｅｓｔ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ、１０１、ｐ７０１）。重要なことに、抗ＴＮＦ剤が乾癬のために臨床的に使用されている。そのため、炎症細胞におけるＴＮＦα発現の減少を誘導するＳｉｒｔ１活性化因子は、中等度から重度の乾癬患者において治療効果を有するはずである。

【０９８２】

末梢血単核球（ＰＢＭＣ）のリポ多糖（ＬＰＳ）刺激に応答してＴＮＦαの放出を阻害するＳｉｒｔ１の活性化因子を同定するためのＰＢＭＣ／ＴＮＦα細胞に基づくアッセイを開発した。手短に言えば、ＰＢＭＣをＬＰＳによって刺激し、ＴＮＦα分泌の産生を増加させた。ＴＮＦαタンパク質レベルを、ＴＮＦαＴＲＦ（均一時間分解蛍光）キット（ＣｉｓＢｉｏ，Ｉｎｃ）によって測定した。細胞溶解およびＴＮＦα検出を、製造業者の指示に従って行った。Ｓｉｒｔ１活性化因子をＬＰＳの存在下で試験してＴＮＦα放出に対するその阻害効果を評価し、ＩＣ５０を用量反応実験で決定した。

【０９８３】

βデフェンシン２（ｂＤ２）アッセイ

サーチュインは、広い生理学的機能を有し、関節リウマチおよびＩ型糖尿病を含むいくつかの自己免疫および代謝障害に関与しているＮＡＤ依存性脱アセチル化酵素のファミリーである。ＳＩＲＴ１の基質は多様であり、ＮＦκＢ、ＡＰ－１、ＦＯＸＯおよびｐ５３などの先天性および適応免疫応答において十分に確立された役割を有する炎症成分を含む。

【０９８４】

乾癬は、遺伝的、自己免疫的、および環境的因子によって誘発される慢性炎症性皮膚障害である。病変は、表皮中の角化細胞の過剰増殖および炎症細胞の浸潤によって特徴づけられ、白い鱗屑によって覆われた慢性の赤斑をもたらす。以前の研究によって、ＳＩＲＴ１が、ＳＴＡＴ３アセチル化の直接的阻害を介して、乾癬における重要なサイトカインであるＩＬ－２２の効果を妨げることができることが示された（Ｓｅｓｔｉｔｏら、２０１１）。さらに、ＳＩＲＴ１過剰発現とレスベラトロール処理（ＳＩＲＴ１活性化）の両方が、角化細胞分化を誘導し得る（Ｂｌａｎｄｅｒら、２００９）。

【０９８５】

βデフェンシン２（ｂＤ２）は、メモリーＴ細胞、未成熟樹状細胞および好中球の化学誘引物質として作用する上皮から分泌され得る抗菌ペプチドである。よって、ｂＤ２は、皮膚の炎症反応の主要な部分である。ｂＤ２は、正常皮膚と比較して乾癬患者の病変表皮細胞において誘導されるだけでなく、乾癬患者における疾患重症度の血清バイオマーカーでもある（Ｊａｎｓｅｎら、２００９；Ｋａｍｓｔｅｅｇら、２００９）。さらに、最近の研究がβデフェンシン遺伝子のコピー数の増加と乾癬のリスクとの間の有意な関連を明らかにしたことから、ｂＤ２は乾癬と遺伝的に関連している可能性がある（Ｈｏｌｌｏｘら、２００８）。注目すべきことに、ｂＤ２　ｓｉＲＮＡの局所送達は、乾癬のための生体工学的皮膚ヒト化マウスモデルで、正常な皮膚構造およびタンパク質発現の回復をもたらした（Ｂｒａｃｋｅら、２０１４）。

【０９８６】

乾癬性炎症を模倣するために作成されたインビトロ角化細胞炎症アッセイが以前に記載された（Ｇｕｉｌｌｏｔｅａｕら、２０１０；Ｔｅｎｇら２０１４）。これらの研究では、ＩＬ－１α、ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－２２、ＯＳＭおよびＴＮＦαのサイトカインカクテル（「Ｍ５」と呼ばれる）が、インビトロで初代ヒト角化細胞における「乾癬状」転写プロファイルを生成するよう相乗作用することが分かった。これらの研究において、ｂＤ２は、角化細胞炎症の誘発に対する最も強力な応答者の１つであった。

【０９８７】

そのため、このアッセイを、局所乾癬プログラムのためのＳＩＲＴ１活性化因子化合物

の有効性を評価するためにさらに開発した。具体的には、乾癬性炎症を誘発するためにインビトロでＭ５サイトカインの組合せで処理した不死化ヒト角化細胞株（ＨａＣａＴ）を最適化した（上記参照）。４８時間の時間枠で、ｂＤ２　ＥＬＩＳＡアッセイ（Ａｌｐｈａ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）によって測定されるｂＤ２分泌は、刺激されていない角化細胞と比較して有意に増加する。このｂＤ２誘導を、乾癬性炎症を抑制することが知られている化合物の処理、または重要なことには、ＳＩＲＴ１活性化因子のサブセットを用いて抑制することができる。並行して、毒性がｂＤ２応答において役割を果たすかどうかを決定するために、４８時間アッセイの長さにわたる細胞毒性をＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ発光細胞生存度アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）によって確認する。

【０９８８】

参考文献：

Blander G, Bhimavarapu A, Mammone T, Maes D, Elliston K, Reich C, Matsui MS, Guarente L, Loureiro JJ. SIRT1 promotes differentiation of normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009 Jan;129(1):41-9.

Bracke S, Carretero M, Guerrero-Aspizua S, Desmet E, Illera N, Navarro M, Lambert J, Del Rio M. Targeted silencing of DEFB4 in a bioengineered skin-humanized mouse model for psoriasis: development of siRNA SECosome-based novel therapies. *Exp Dermatol.* 2014 Mar;23(3):199-201.

Guilloteau K, Paris I, Pedretti N, Boniface K, Juchaux F, Huguier V, Guillet G, Bernard FX, Lecron JC, Morel F. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1alpha, and TNFalpha Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J Immunol.* 2010 Mar 24.

Jansen PA, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, van Vlijmen-Willems IM, Bergboer JG, van Rossum MM, de Jong EM, den Heijer M, Evers AW, Bergers M, Armour JA, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One.* 2009;4(3):e4725.

Kamsteeg M, Jansen PA, van Vlijmen-Willems IM, van Erp PE, Rodijk-Olthuis D, van der Valk PG, Feuth T, Zeeuwen PL, Schalkwijk J. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.* 2010 Mar;162(3):568-78.

Sestito R, Madonna S, Scarponi C, Cianfarani F, Failla CM, Cavani A, Girolomoni G, Albanesi C. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J.* 2011 Mar;25(3):916-27.

Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, Liu X, Ye N, Deng G, Luo C, Huang N, Sun C, Xu M, Zhou X, Deng H, Edwards CK 3rd, Chen X, Wang X, Cui K, Wei Y, Li J. IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production. *J Immunol.* 2014 Feb 15;192(4):1815-23.

【０９８９】

乾癬およびＩＬ－１７

乾癬は、遺伝的、環境的および免疫病理学的因子によって影響される多因子病因を有する慢性の再発性の炎症性自己免疫性皮膚障害である（Ｇｒｉｆｆｉｔｈｓ　ＣＥら、Ｌａｎｃｅｔ　２００７；３７０：２６３～７１）。乾癬は、粘着性の銀白色鱗屑を有する盛り上がった境界がはっきりした楕円形紅斑の再発性エピソードを特徴とする。組織学的に

は、乾癬の顕著な特徴は、角化細胞の過剰増殖ならびに活性化Ｔ細胞、好中球および樹状細胞による真皮浸潤によって引き起こされる、乳頭間突起の強調を伴う、肥厚化有核角化細胞層の存在である（Ｓｃｈｏｎ　ＭＰ　Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．３５２：１８９９～１９１２）。

【０９９０】

蓄積した証拠は、その特徴的サイトカインＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７ＦおよびＩＬ－２２によって駆動される、Ｔｈ１７媒介疾患としての乾癬を示唆している。ＩＬ－２２は角化細胞の増殖を誘導する一方、ＩＬ－１７Ａは角化細胞を刺激してケモカインならびに好中球、樹状細胞および自然リンパ球を含むさらなる炎症細胞を補充する他の炎症促進性媒介物質を分泌する（Ｍａｒｔｉｎ　ＤＡら、Ｊ　Ｉｎｖｅｓｔ　Ｄｅｒｍａｔｏｌ　２０１３；１３３：１７～２６）。

【０９９１】

乾癬の媒介におけるＩＬ－１７経路の臨床的検証は、ＩＬ－１７を標的とするモノクローナル抗体療法を用いる疾患の有意な改善を示すＰｈ３研究の成功によって証明されている（Ｌａｎｇｌｅｙら、ＮＥＪＭ　２０１４）。さらに、ＩＬ－１７阻害後の乾癬病変における包括的転写プロファイリングは、非病変皮膚で観察されるのと同様のレベルまで、角化細胞および白血球サブセットからの複数の炎症因子を抑制した（Ｒｕｓｓｅｌｌら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　２０１４、１９２：３８２８～３８３６）。まとめると、これらの知見は、乾癬の病因の媒介におけるＩＬ－１７の役割を支持している。

【０９９２】

方法（生体外皮膚アッセイ）

Ｔｈ１７サイトカインカクテルを使用する生体外ヒト皮膚外植片における皮膚常在免疫細胞の刺激は、Ｔｈ１７関連サイトカイン（ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７ＦおよびＩＬ－２２）の劇的な上方制御をもたらし、乾癬についてのヒト組織ベースモデルとしてこのシステムを確立している。ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７ＦおよびＩＬ－２２の発現を調節する試験化合物の能力を、Ｔｈ１７サイトカインカクテルによる刺激後の生体外皮膚培養法を用いて評価した。

【０９９３】

手短に言えば、腹壁形成手術から得た生体外ヒト皮膚を処理して脂肪を除去し、組織を約７５０ミクロンに皮膚分節化した。次いで皮膚分節化した皮膚を、抗生物質／抗真菌溶液を含有する室温ＰＢＳ中でそれぞれ５～１０分の２回の連続すすぎで洗浄した。皮膚切片を、使い捨て単回使用生検パンチで直径１０ｍｍの丸い切片に切断し、次いで、これをＣｏｒｎｉｆｉｃａｔｉｏｎ培地を用いて調製した６４％のウシコラーゲン溶液（Ｏｒｇａｎｏｇｅｎｅｓｉｓ、番号２００－０５５）３０μｌを含有する０．４μｍのＰＣＦ膜トランスウェル（Ｍｉｌｌｉｃｅｌｌ番号ＰＩＨＰ０１２５０）の上部チャンバーに入れた。皮膚試料を加湿チャンバー中３７℃で３０分間コラーゲン溶液上に置いた。トランスウェル上の皮膚試料を６ウェルプレートに移し（１ウェル当たり１試料）、下部チャンバーを１ｍｌ完全培地（Ｃｏｒｎｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉａ）で満たした。

【０９９４】

腹壁形成手術後１日目に、皮膚外植片をＣｏｒｎｉｆｉｃａｔｉｏｎ培地で培養し、３７℃で一晩培養した。具体的には、ヒト皮膚外植片（１条件当たりＮ＝３）をＴｈ１７カクテル（ＣＤ３、１μｇ／ｍｌ、ＣＤ２８、２μｇ／ｍｌ、ＩＬ－１ｂ、１０ｎｇ／ｍｌ、ＩＬ－６、５ｎｇ／ｍｌ、ＴＧＦｂ、１ｎｇ／ｍｌ、ＩＬ－２１、１０ｎｇ／ｍｌ、抗ＩＬ－４、１μｇ／ｍｌおよび抗ＩＮＦｇ、１μｇ／ｍｌ）で刺激した。１、３および１０μＭの試験化合物をＴｈ１７カクテルと同時に添加した。Ｔｈ１７活性化の２４時間後に組織を回収し、ｑＰＣＲを用いた転写産物定量化（ＩＬ－１７Ａ、ＩＬ－１７Ｆ、ＩＬ－２２）のためにＲＮＡを単離した。

【０９９５】

ＱｉａｇｅｎのＭｉｎｉ　ＲＮＡ　Ｉｓｏｌａｔｉｏｎキット（カタログ番号７４１０６）を使用して約４０ｍｇの組織から全ＲＮＡを単離した。手短に言えば、組織を細かく

刻み、１％の２－βーメルカプトーエタノールを補充したＲＬＴ緩衝液３００μｌを使用して、６３００ｒｐｍで３０秒間、２分間の氷休止を用いて１０サイクルの間、Ｐｒｅｃｅｌｌｙｓ－２４機械でホモジナイズした。プロテイナーゼＫ　１０μｌを含有する水４９０μｌをホモジネートに添加し、５５℃で１５分間消化した。消化した組織を１００００Ｇで3分間遠心沈殿して細胞片をペレット化し、上清を、製造業者のプロトコルにしたがってＱｉａｇｅｎのＲＮｅａｓｙミニカラムを用いてＲＮＡ単離に使用した。Ｎａｎｏｄｒｏｐ　２０００を使用して全ＲＮＡを定量化し、Ａｇｉｌｅｎｔバイオアナライザ（添付ファイル）で分析した。Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　ＳｕｐｅｒＳｃｒｉｐｔ　ＶＩＬＯ　ｃＤＮＡ合成キット（番号１１７５４－０５０）を使用して２０μｌのＰＣＲ容量でＲＮＡ１．４μｇを鋳型として使用してｃＤＮＡ鋳型を作製した。次いで、定量すべき各遺伝子のための特異的ＴａｑＭａｎプローブを用いて、その後のｑＰＣＲのためにｃＤＮＡを１：２５希釈した。Ｄｅｌｔａ　Ｄｅｌｔａ　ＣＴ式を用いて、目的の遺伝子発現のＲＮＡレベルを計算した。

【０９９６】

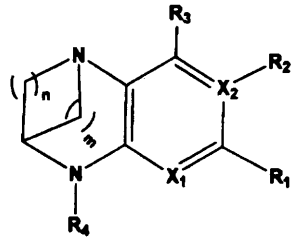
同等物

本発明は、とりわけ、サーチュイン調節化合物および方法またはその使用を提供する。本発明の特定の態様について論じてきたが、上記の説明は例示的なものであり、限定的なものではない。本発明の多くの変形は、本明細書を検討すると、当業者に明らかになるだろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲を、その同等物の全範囲および明細書と共に、このような変形例と共に参照することによって決定されるべきである。

本発明の一つの態様によれば以下の通りである。

（１）下記式（Ｉ）の化合物またはその薬学的塩：

【化６３４】



（Ｉ）

（式中、

X_1またはX_2は、独立に、－Ｎまたは－Ｃから選択され、

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

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

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

R^4は水素または－Ｃ（Ｏ）NR_bR_cであり、ここで、

X_2が－Ｎである場合、R_2は存在しない、または

X_2が－Ｃである場合、R_2は上記に定義される通りであり、

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

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

ここで、R_gは、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり、

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

mは１～３の整数であり、

nは１～３から選択される整数であり、

xは０または１～６の整数である）。

（２）mが１であり、

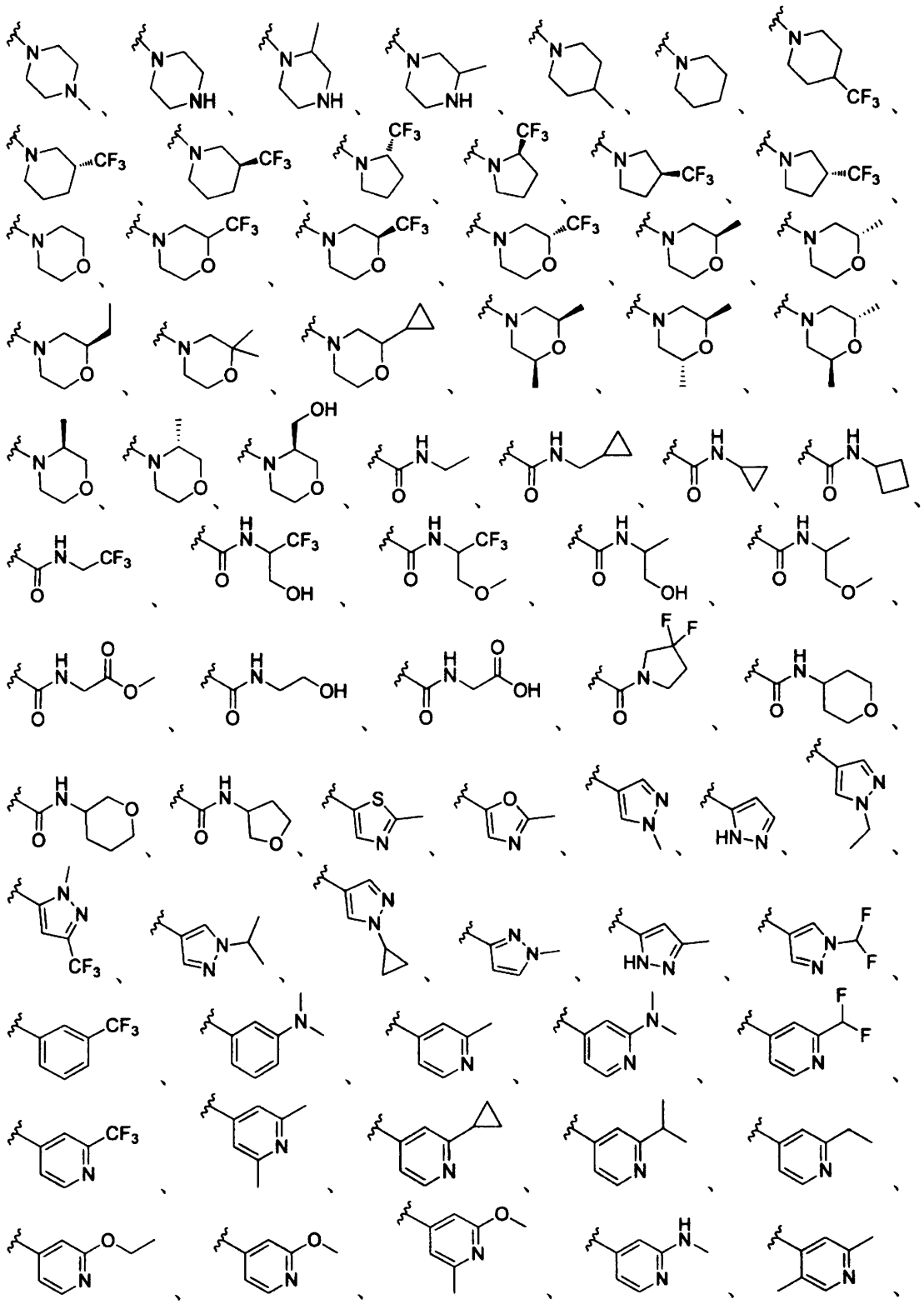
nが２または３であり、かつ

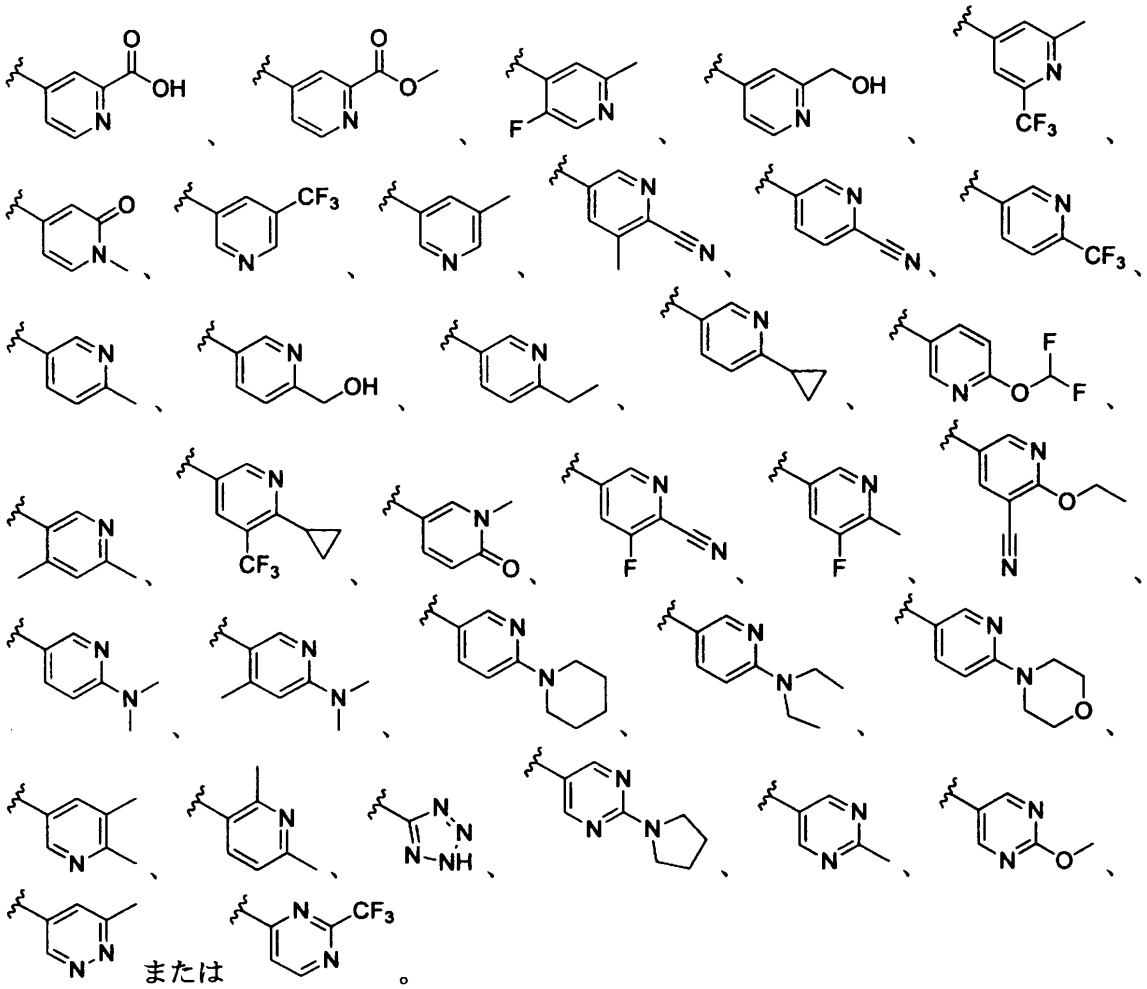
R^4が－C（O）NR_bR_c（式中、R_bおよびR_cは（１）において定義された通りである）である、

（１）に記載の式（Ｉ）の化合物。

（３）R^1が下記から選択される、（１）に記載の式（Ｉ）の化合物：

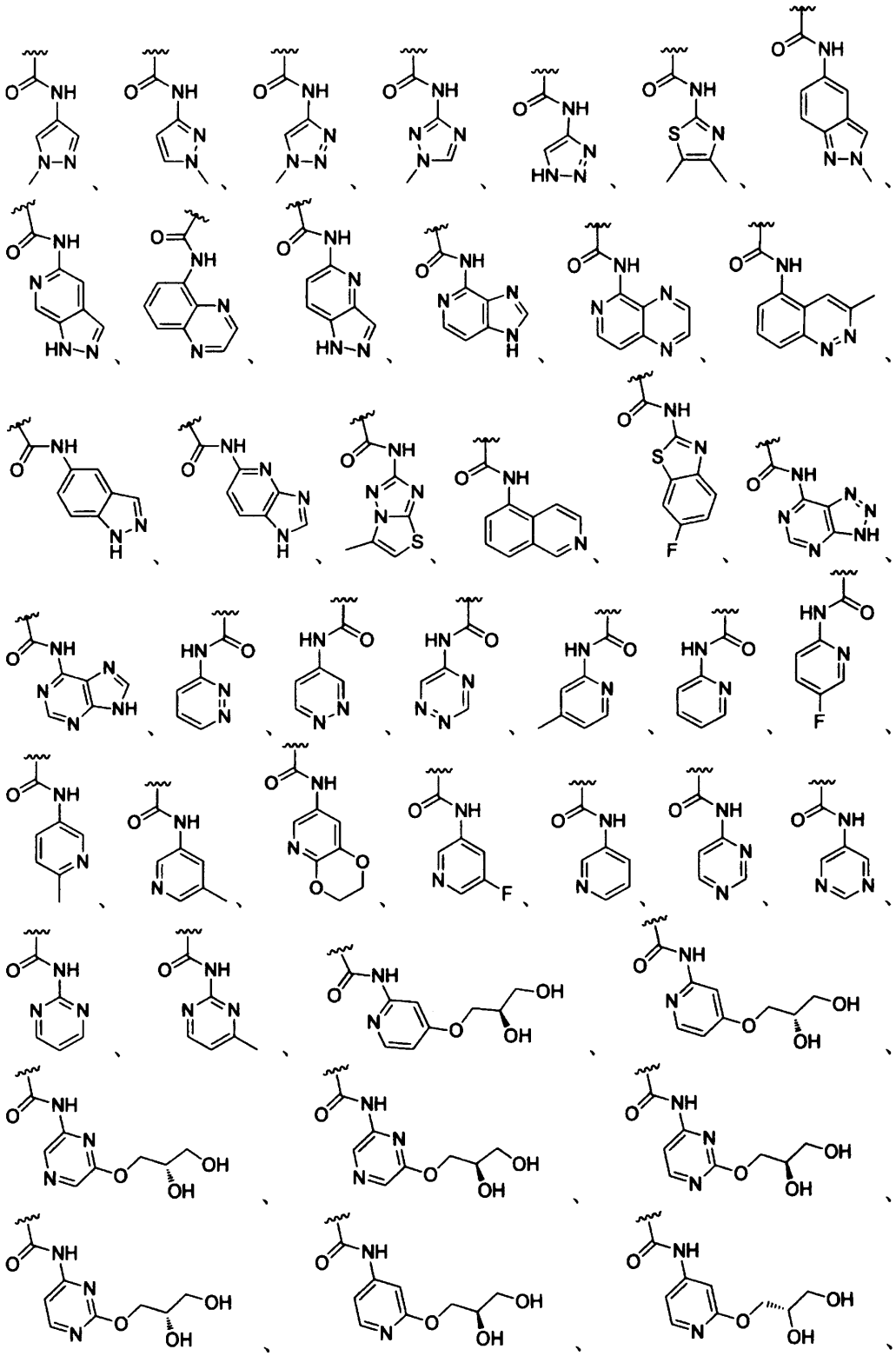
【化６３５】

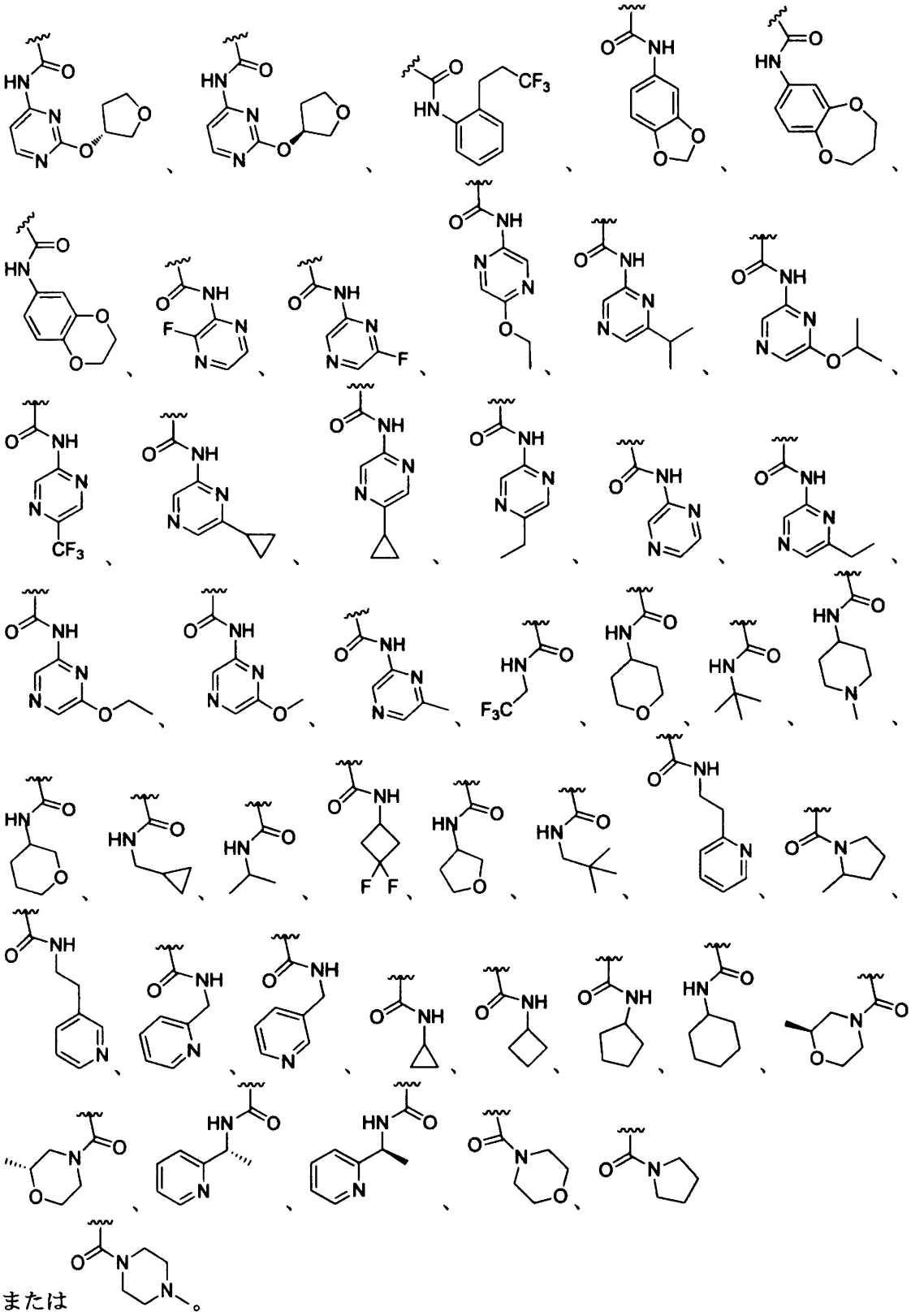




（４）Ｒ^{4}が下記から選択される、（１）に記載の式（Ｉ）の化合物：

【化６３６】

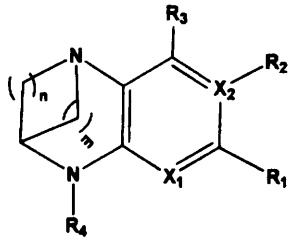




または

（５）下記式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的塩：

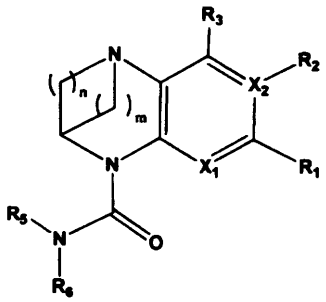
【化６３７】



（ＩＩ）

（式中、
X_1またはX_2は、独立に、－Ｎまたは－Ｃから選択され、
ここで、
X_2が－Ｎである場合、R_2は存在しない、または
X_2が－Ｃである場合、R_2は上記に定義される通りであり、
R^1は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、－Ｎ－置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）R_aまたは－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり、
R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり、
R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり、
R^4は水素または－Ｃ（Ｏ）NR_bR_cであり、
上記に定義される各R^1、R^2、R^3またはR^4は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－$(CH_2)_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_eまたはR_fは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－$(CH_2)_x$$C_1$～$C_6$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリール、－$(CHR_g)_x$ヘテロアリールから選択され、
ここで、
R_gは、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり、
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_eまたはR_fは水素、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、カルボシクリル、－$(CH_2)_x$－カルボシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリルアリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、－$(CH_2)_x$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）－ＯＨから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
ｍは１～３の整数であり、
ｎは１～３から選択される整数であり、
ｘは０または１～６の整数である）。
（６）下記式（ＩＩＩ）の化合物またはその薬学的塩：

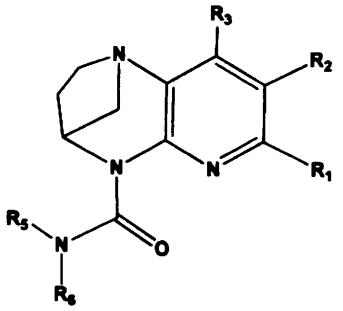
【化６３８】



（ＩＩＩ）

（式中、
X_1またはX_2は、独立に、－Ｎまたは－Ｃから選択され、
ここで、
X_2が－Ｎである場合、R_2は存在しない、または
X_2が－Ｃである場合、R_2は上記に定義される通りであり、
R^1は、水素、ハロゲン、－ＣＮ、カルボシクリル、ヘテロシクリル、－Ｎ－置換ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）R_aまたは－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり、
R^2は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－NR_bR_cであり、
R^3は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルであり、
各R^5およびR^6は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$$C_1$～$C_6$シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリール、－$(CHR_g)_x$ヘテロアリールから選択され、
ここで、上記に定義される各R^1、R^2、R^3、R^5およびR^6は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－$(CH_2)_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－NR_dR_e、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）OR_fから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－C_1～C_6－シクロアルキル、－$(CH_2)_x$$C_1$～$C_6$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－$(CH_2)_x$ヘテロアリールから選択され、
上記に定義される各R_a、R_b、R_c、R_d、R_e、R_fまたはR_gは水素、ハロゲン、－ＯＨ、－$(CH_2)_x$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－NR_bR_j、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルコキシ、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルコキシ、－C_1～C_6シクロアルキル、－$(CH_2)_x$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－$(CH_2)_x$－ヘテロアリール、－Ｏ－$(CH_2)_x$ＣＨ（ＯＨ）CH_2（ＯＨ）、－$(CH_2)_x$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）OR_jから選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
各R_b、R_jおよびR_jは、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐C_1～C_6アルキル、または－直鎖もしくは分岐C_1～C_6ハロアルキルから選択され、

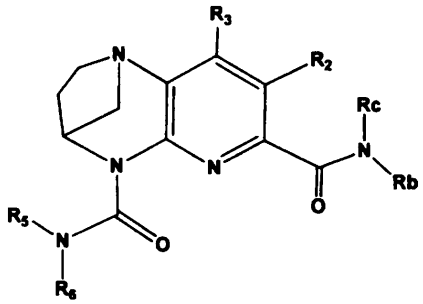
ｍは１～３の整数であり、
ｎは２～３から選択される整数であり、
ｘは０または１～６の整数である）。
（７）下記式（ＩＶ）の化合物またはその薬学的塩：
【化６３９】



（ＩＶ）

（式中、
Ｒ^{1}は－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{a}$または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$であり、
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$であり、
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルであり、
各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ヘテロアリール、－（ＣＨＲ$_{g}$）$_{x}$ヘテロアリールから選択され、
上記に定義される各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_{d}$Ｒ$_{e}$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{f}$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
上記に定義される各Ｒ$_{a}$、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、Ｒ$_{d}$、Ｒ$_{e}$、Ｒ$_{f}$またはＲ$_{g}$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ヘテロアリールから選択され、
ここで、上記に定義される各Ｒ$_{a}$、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、Ｒ$_{d}$、Ｒ$_{e}$、Ｒ$_{f}$またはＲ$_{g}$は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_{h}$Ｒ$_{i}$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$（ＯＨ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{j}$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
ここで、各Ｒ$_{h}$、Ｒ$_{i}$およびＲ$_{j}$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから選択され、
ｍは１～３の整数であり、

ｎは２～３から選択される整数であり、
ｘは０または１～６の整数である）。
（８）下記式（Ｖ）の化合物またはその薬学的塩：
【化６４０】



（Ｖ）

（式中、Ｒ^{2}は、ハロゲン、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、または－Ｃ（Ｏ）－ＮＲ$_{b}$Ｒ$_{c}$であり、
Ｒ^{3}は、水素、ハロゲン、－ヒドロキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルであり、
各Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ヘテロアリール、－（ＣＨＲ$_{g}$）$_{x}$ヘテロアリールから選択され、
ここで、上記に定義される各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_{d}$Ｒ$_{e}$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｏ－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$（ＯＨ）、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{f}$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
上記に定義される各Ｒ$_{a}$、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、Ｒ$_{d}$、Ｒ$_{e}$、Ｒ$_{f}$またはＲ$_{g}$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｎ－ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ヘテロアリールから選択され、
上記に定義される各Ｒ$_{a}$、Ｒ$_{b}$、Ｒ$_{c}$、Ｒ$_{d}$、Ｒ$_{e}$、Ｒ$_{f}$またはＲ$_{g}$は水素、ハロゲン、－ＯＨ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＯＨ、－Ｃ≡Ｎ、－ＮＲ$_{h}$Ｒ$_{i}$、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシ、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシ、－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－シクロアルキル、ヘテロシクリル、－ヘテロシクリル、－Ｏ－ヘテロシクリル、アリール、－ヘテロアリール、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ヘテロアリール、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ$_{2}$（ＯＨ）、－（ＣＨ$_{2}$）$_{x}$－ＯＨ、または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{j}$から選択される１個以上の置換基でさらに置換されていてもよく、
ここで、各Ｒ$_{h}$、Ｒ$_{i}$およびＲ$_{j}$は、独立に、水素、－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、または－直鎖もしくは分岐Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから選択され、
ｍは１～３の整数であり、
ｎは２～３から選択される整数であり、
ｘは０または１～６の整数である）。
（９）表Ｉに示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。
（１０）（１）～（９）のいずれかに記載の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含ん

でなる、医薬組成物。
（１１）追加の活性剤をさらに含んでなる、（１０）に記載の医薬組成物。
（１２）インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、代謝機能不全、糖尿病もしくはその合併症を治療する方法、またはインスリン感受性を高める方法であって、（１）～（９）のいずれかに記載の化合物または（１０）もしくは（１１）に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。
（１３）ＳＩＲＴ１発現または活性の低下に起因する疾患または障害を治療する方法であって、（１）～（９）のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩または（１０）もしくは（１１）に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる方法。
（１４）ＳＩＲＴ１発現または活性の低下に起因する疾患または障害が、それだけに限らないが、老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患から選択される、（１３）に記載の方法。
（１５）老化またはストレス、糖尿病、代謝機能不全、神経変性疾患、心血管疾患、がんまたは炎症性疾患に関連する疾患が、乾癬、アトピー性皮膚炎、ざ瘡、酒さ、炎症性腸疾患、骨粗鬆症、敗血症、関節炎、ＣＯＰＤ、全身性エリテマトーデスおよび眼炎症から選択される、（１４）に記載の方法。
（１６）乾癬を治療する方法であって、（１）～（９）のいずれかに記載の化合物または（１０）もしくは（１１）に記載の医薬組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を含んでなる、方法。
（１７）インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症を患っているまたは罹患しやすい対象を治療するための、または対象におけるインスリン感受性を増加させるための療法における使用のための、（１）～（９）に記載の化合物。
（１８）インスリン抵抗性、メタボリックシンドローム、糖尿病もしくはその合併症の治療において、または対象におけるインスリン感受性を増加させるために使用するための医薬品の製造における、（１）～（９）のいずれかに記載の化合物の使用。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/501*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/501	
Ａ６１Ｋ	*31/5377*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３０１
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	
Ａ６１Ｐ	*3/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*17/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ	*19/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/10	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*7/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	
			Ａ６１Ｐ	27/02	

(74)代理人　100082991
弁理士　佐藤　泰和
(74)代理人　100105153
弁理士　朝倉　悟
(74)代理人　100143971
弁理士　藤井　宏行
(72)発明者　ジェームズ、ラモンド、エリス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者　カレン、アンダーソン、エバンス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者　ライアン、マイケル、フォックス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者　ウィリアム、ヘンリー、ミラー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０
(72)発明者　マーク、アンドリュー、シーフェルド
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、１２５０

審査官　伊佐地　公美

(56)参考文献　国際公開第２００６／０９４２１０（WO，Ａ２）
特表２０１３－５０９４４２（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１３／０９０３６９（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ

CAplus／REGISTRY（STN）