

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6630671号
(P6630671)

(45) 発行日 令和2年1月15日 (2020.1.15)

(24) 登録日 令和1年12月13日 (2019.12.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 249/18	(2006.01)	C O 7 D 249/18	5 O 1
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	

請求項の数 9 (全 558 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-541128 (P2016-541128)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月17日 (2014.12.17)
 (65) 公表番号 特表2017-503786 (P2017-503786A)
 (43) 公表日 平成29年2月2日 (2017.2.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/067027
 (87) 国際公開番号 W02015/092713
 (87) 国際公開日 平成27年6月25日 (2015.6.25)
 審査請求日 平成29年12月18日 (2017.12.18)
 (31) 優先権主張番号 61/917,466
 (32) 優先日 平成25年12月18日 (2013.12.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/980,091
 (32) 優先日 平成26年4月16日 (2014.4.16)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 513032275
 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、ディベロップメント
 、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 DEVELOPMENT 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、98
 O

最終頁に続く

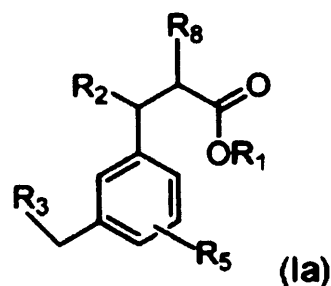
(54) 【発明の名称】 N r f 2 レギュレーター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I a) の化合物

【化 1】



〔式中、

R_1 は、水素、 $CH_2C(O)N(R_7)_2$ 、 $CH_2-(4-メチル-1,3ジオキソール-2-オン)$ 、 C_{1-3} アルキル-OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-5} アルキル- $N(R_7)_2$ 、 $(CH_2)_n$ -モルホリニル、 $(CH_2)_n$ -フリル、 $CH_2-O-C(O)-C_{1-5}$ アルキル、 $(CH_2)_n$ -イミダゾリル、 $(CH_2)_n$ -ピロリジニル、 $(CH_2)_n$ -ピペリジルまたは2-オキソテトラヒドロフラ-3-ニルであり；

ここで、前記モルホリニル、およびピペリジルは、無置換であるか、または1もしくは2個の C_{1-3} アルキルで置換されており；

前記ピロリジニル、イミダゾリルおよびフリルは、無置換であるか、または C_{1-3} アルキル、ハロ、および $O-C_{1-3}$ アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されており；

R_2 は、無置換であるかまたは CN 、 F 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $O-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルキル、 CF_3 、および $O-CF_3$ から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されているフェニル；

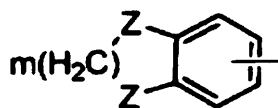
無置換であるかまたは $-O-C_{1-3}$ アルキル、 F 、 Cl 、 CF_3 、 OCF_3 および C_{1-3} アルキルから独立して選択される1、2、もしくは3個の置換基で置換されているベンゾトリアゾリル；

無置換であるかまたは C_{1-3} アルキルおよび $-CH_2-$ フェニルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されている $(CH_2)_n$ -トリアゾリル；無置換であるかまたは C_{1-3} アルキル、 F 、 OCH_3 および $=O$ から独立して選択される1、2もしくは3個の置換基で置換されているよいピリジル；または無置換であるかまたは $-O-C_{1-3}$ アルキル、 F および C_{1-3} アルキルから独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されているトリアゾロピリジルであり；

R_3 は、 $R_4-SO_2-N(R_6)-$ であり；

R_4 は、フェニル、 C_{5-6} シクロアルキル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、 C_{1-3} アルキルまたは

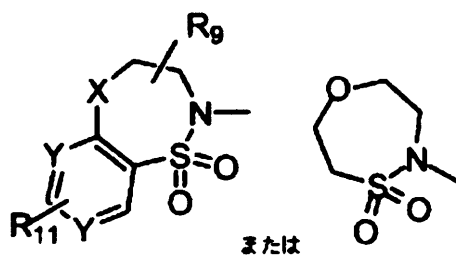
【化2】



であり、各々は、無置換であるかまたは C_{1-3} アルキル、 $NH-C(O)-CH_3$ 、 $O-C_{1-3}$ アルキル、 $C(O)-CH_3$ 、 $=O$ 、および OH から独立して選択される1もしくは2個の置換基で置換されており；

あるいは、 R_3 は、

【化3】



であり；

X は、 CH_2 、 NR_6 または O であり；

Y は独立に、 N または CH であり；ただし、1個の Y は CH であり；

Z は独立に、 O 、 CH_2 、または NR_{10} であり；

R_5 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 Cl 、 F 、または CF_3 であり；

R_6 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_7 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_8 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_9 は、水素または C_{1-3} アルキルであり； R_{10} は、 $C(O)-CH_3$ であり；

R_{11} は、水素または F であり；

10

20

30

40

50

nは独立に、0、1、2、または3であり；かつ
mは1または2である]

またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項2】

3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸である請求項1に記載の化合物、またはその薬学上許容可能な塩。

【請求項3】

請求項2に記載の化合物または薬学上許容可能な塩を含んでなる、COPDを治療するための組成物。

【請求項4】

請求項2に記載の化合物または薬学上許容可能な塩を含んでなる、心不全を治療するための組成物。

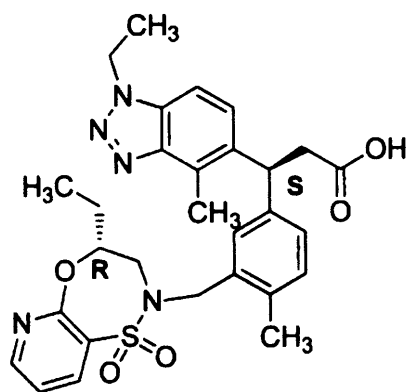
【請求項5】

前記化合物または薬学上許容可能な塩が吸入により投与される、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】

(S)-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸：

【化4】



である請求項1に記載の化合物、または薬学上許容可能な塩。

【請求項7】

請求項6に記載の化合物または薬学上許容可能な塩を含んでなる、COPDを治療するための組成物。

【請求項8】

請求項6に記載の化合物または薬学上許容可能な塩を含んでなる、心不全を治療するための組成物。

【請求項9】

前記化合物または薬学上許容可能な塩が吸入により投与される、請求項7に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビスアリール類似体、それを含有する医薬組成物およびNrf2レギュレーターとしてのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

Nrf2 (NF-E2 関連因子2 (NF-E2 related factor 2)) は、特徴的な塩基性ロイシンジッパーモチーフを含有する転写因子のcap-n-collar (CNC) ファミリーのメンバーである。塩基性条件下で、Nrf2レベルは、Nrf2と結合しCul3に基づくE3-ユビキチンリガーゼ複合体を介してそれをユビキチン化およびプロテアソーム分解に標的化するサイトゾルアクチン結合リプレッサーKEAP1 (Kelch様ECH結合タンパク質1 (Kelch-like ECH associating protein 1)) によって厳格に制御されている。酸化ストレスの条件下で、DJ1 (PARK7) は活性化され、Nrf2がKEAP1と相互作用しないようにすることによってNrf2タンパク質を安定化させる。また、KEAP1上の反応性システインの修飾は、KEAP1に、Nrf2の結合を変化させてNrf2の安定化を促進するコンフォメーション変化を生じ得る。従って、サイトゾル中のNrf2のレベルは通常の条件では低い、このシステムは、Nrf2活性を増強することにより環境ストレスに素早く応答するように設計されている。

10

【0003】

進行中の酸化ストレスに対して不適切に低いNrf2活性が、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の基礎にある病理機序であると思われる。これはNrf2レギュレーターとDJ1などの正のレギュレーターの不適切な欠如ならびにKeap1およびBach1などの負のレギュレーターの過多の両方の間の平衡の変化の結果であり得る。従って、COPD患者の肺におけるNrf2活性の回復は、構造細胞 (肺胞上皮細胞および内皮細胞を含む) のアポトーシスおよび炎症など有害なプロセスの不均衡の修復および緩和をもたらすはずである。これらの効果の結果は、COPD肺において細胞保護作用、肺構造の保存、および構造修復の増強、従って、疾患進行の緩徐化であろう。よって、Nrf2モジュレーターは、COPD (Boutten, A., et al. 2011. Trends Mol. Med. 17:363-371)、および喘息および肺線維症を含む他の呼吸器系疾患 (Cho, H. Y., and Kleeberger, S. R. 2010. Toxicol. Appl. Pharmacol. 244:43-56) を治療し得る。

20

【0004】

不適切に低いNrf2活性の例は、COPD患者由来の肺のマクロファージに見られる。これらの細胞は対照患者由来の同様の細胞に比べて細菌貪食作用が損なわれており、この影響はin vitroにおいてNrf2アクチベーターの添加により回復される。よって、上述の効果に加えて、適切なNrf2活性の回復は、肺感染を軽減することによりCOPD増悪を救済することもできる。このことはCOPDマクロファージおよび煙草煙に曝されたマウス由来の肺胞マクロファージによるMacrophage Receptor with Collagenous structure (MARCO) の発現を増強し、それにより、ex vivoおよびin vivoの両方でこれらの細胞において細菌貪食作用 (緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、無莢膜インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*)) および細菌クリアランスを改善するNrf2アクチベーターとしてのスルフォラファンによって実証される (Harvey, C. J., et al. 2011. Sci. Transl. Med. 3:78ra32)。

30

40

【0005】

肺においてNrf2を標的化する治療能はCOPDに限定されない。むしろ、Nrf2経路の標的化は、慢性および急性喘息、限定されるものではないがオゾン、ディーゼル排気および職業的暴露を含む環境暴露続発性肺疾患、線維症、急性肺感染 (例えばウイルス (Noah, T.L. et al. 2014. PLoS ONE 9(6): e98671)、細菌または真菌)、慢性肺感染、α1アンチトリプシン疾患、および嚢胞性線維症 (CF, Chen, J. et al. 2008. PLoS One. 2008;3(10):e3367) などの酸化ストレス成分を呈する他のヒト肺および呼吸器系疾患の治療を提供し得る。

【0006】

50

N r f 2 経路を標的とする療法はまた、肺および呼吸器系外での多くの潜在的使用もある。N r f 2 アクチベーターが有用であり得る疾患の多くは自己免疫疾患（乾癬、I B D、M S）であり得、N r f 2 アクチベーターは一般に自己免疫疾患において有用であり得ることが示唆される。

【0007】

最も重篤な段階のC K Dを有する患者におけるこの薬物を用いた第I I I相治験は終了したものの、診療所では、N r f 2 経路を標的とする薬物（バルドキソロンメチル）は、糖尿病性腎症／慢性腎疾患（C K D）を有する糖尿病性患者において有効性を示した(Aleksunes, L.M., et al. 2010. J. Pharmacol. Exp. Ther. 335:2-12)。さらに、このような療法が敗血症誘発性急性腎傷害、その他の急性腎傷害（A K I）(Shelton, L.M., et al. 2013. Kidney International. 84(6), 1090-1095)、および腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全に有効であると思われる証拠がある。

10

【0008】

噴門部において、バルドキソロンメチルは、肺動脈性高血圧症患者において現在検討中にあり、従って、他の機構によりN r f 2 を標的化する薬物もこの疾患に有用であり得る。また、それは、限定されるものではないが、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、および心不全を含む種々の心血管疾患においても有用であり得る(Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 104308, 10頁)。

【0009】

N r f 2 経路を活性化する薬物はまた、パーキンソン病（P D）、アルツハイマー病（A D）、筋萎縮性側索硬化症（A L S）(Brain Res. 2012 Mar 29;1446:109-18. 2011.12.064. Epub 2012 Jan 12.)、自閉症(Singh, K., et al. 2014. Proc Natl Acad Sci USA 111(43):15550-15555.)、および多発性硬化症（M S）を含む重篤な神経変性疾患の治療にも有用であり得る。複数の i n v i v o モデルが、N r f 2 K O マウスがそれらの野生型対応物よりも神経毒性傷害に感受性が高いことを示している。N r f 2 アクチベーターとしての t e r t -ブチルヒドロキノン（t B H Q）によるラットの処置は、脳虚血再灌流モデルにおいてラットの皮質傷害を軽減し、皮質グルタチオンレベルは t B H Q 投与後にN r f 2 野生型では上昇したが、K O マウスでは上昇しなかった(Shih, A.Y., et al. 2005. J. Neurosci. 25: 10321-10335)。他の標的の中でもN r f 2 を活性化するテクフィデラ（商標）（フマル酸ジメチル）は、再発寛解型多発性硬化症（M S）を治療するために米国で承認されている。N r f 2 の活性化はまたフリードライヒ運動失調症の例の治療を助けることもでき、そこでは酸化ストレスに対する感受性の上昇およびN r f 2 活性化の障害が報告されている(Paupe V., et al, 2009. PLoS One; 4(1):e4253)。

20

30

【0010】

炎症性腸疾患（I B D、クローン病および潰瘍性大腸炎）および／または結腸癌モデルにおいてN r f 2 経路の特定の保護的役割の前臨床的証拠がある(Khor, T.O., et al 2008. Cancer Prev. Res. (Phila) 1:187-191)。

【0011】

加齢黄斑変性（A M D）は、50歳を超える人の視力低下の一般的な原因である。喫煙は非新生血管（萎縮型）A M D およびおそらくはまた新生血管（滲出型）A M D の発症の主要なリスク因子である。i n v i t r o および前臨床形式における所見は、眼外傷の前臨床モデルにおいてN r f 2 経路が網膜上皮細胞の抗酸化応答および炎症の調節に関与しているという見解を裏付ける(Schimel, et al. 2011. Am. J. Pathol. 178:2032-2043)。フックス角膜内皮変性症（F E C D）は、角膜内皮細胞のアポトーシスを特徴とする進行性の失明疾患である。それはN r f 2 の発現および／または機能のレベルの低さに関連する加齢性の酸化ストレスレベルが上昇した疾患である(Bitar, M.S., et al. 2012. Invest Ophthalmol. Vis. Sci. August 24, 2012 vol. 53 no. 9 5806-5813)。加えて、N r f 2 アクチベーターはブドウ膜炎または他の炎症性眼病態にも有用であり得る。

40

【0012】

非アルコール性脂肪性肝炎（N A S H）は、飲酒をしないまたはほとんどしない患者に

50

見られる脂肪沈着、炎症、および肝臓傷害の疾患である。前臨床モデルでは、NASHの発症は、メチオニンおよびコリン欠乏食を与えた場合に、Nrf2を欠くKOマウスで著しく加速化される(Chowdhry S., et al. 2010. Free Rad. Biol. & Med. 48:357-371)。コリン欠乏L-アミノ酸規定食のラットにNrf2アクチベーターとしてのオルチプラズおよびNK-252を投与すると、組織学的異常、特に肝線維症の進行が有意に減弱された(Shimozono R. et al. 2012. Molecular Pharmacology. 84:62-70)。Nrf2調節に従い得る他の肝疾患は毒素誘発性肝疾患（例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患）、ウイルス性肝炎、および硬変である(Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2013 (2013), Article ID 763257, 9頁)。

【0013】

最近の研究では、乾癬などの皮膚疾患におけるROSの役割も解明され始めた。乾癬患者の研究では、血清マロンジアルデヒドおよび酸化窒素最終産物の増加、ならびに赤血球スーパーオキシドジスムターゼ活性、カタラーゼ活性、および各症例で疾患重症度指数に相関のある総抗酸化状態の低下が示された(Dipali P.K., et al. Indian J Clin Biochem. 2010 October; 25(4): 388-392)。また、Nrf2モジュレーターは、皮膚炎/放射線の局所的影響(Schafer, M. et al. 2010. Genes & Dev. 24:1045-1058)、および放射線被爆による免疫抑制(Kim JH et al, J. Clin. Invest. 2014 Feb 3;124(2):730-41)の治療にも有用であり得る。

【0014】

また、Nrf2アクチベーターは、妊娠の2～5%に見られ高血圧症およびタンパク尿症に關与する子癇前症に有益であり得ることを示唆するデータもある(Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger Volume 196, Issue 5, September 2014, Pages 268-277)。

【0015】

急性高山病の動物および細胞モデルを用いた前臨床データは、Nrf2活性化活性を有する化合物はNrf2活性を有さない化合物よりも高所誘発傷害を良好に回復されることを示している(Lisk C. et al, 2013, Free Radic Biol Med. Oct 2013; 63: 264-273)。

【発明の概要】

【0016】

一態様において、本発明は、式(I)の化合物、その薬学上許容可能な塩、およびそれらを含む医薬組成物を提供する。

【0017】

第2の態様において、本発明は、Nrf2レギュレーターとしての式(I)の化合物の使用を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明は、Nrf2不均衡に関連する病態を治療および予防するための式(I)の化合物の使用を提供する。

【0019】

さらなる態様において、本発明は、必要とするヒトに式(I)の化合物を投与することを含んでなる、COPD、喘息、線維症、慢性および急性喘息、環境暴露誘発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害(AKI)、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、自閉症、フリードライヒ運動失調症(FA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症(MS)、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管(萎縮型)AMDおよび新生血管(滲出型)AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症(FECD)、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、毒素誘発性肝疾患（例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患）、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎/放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病を含む呼吸器系および非呼吸器系障害を治療する方法を提供する。

【0020】

さらに別の態様において、本発明は、COPD、喘息、線維症、慢性および急性喘息、環境暴露続発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害(AKI)、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、自閉症、フリードライヒ運動失調症(FA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症(MS)、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管(萎縮型)AMDおよび新生血管(滲出型)AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症(FECD)、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、毒素誘発性肝疾患(例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患)、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎／放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病を含む呼吸器系および非呼吸器系障害の治療のための式(I)の化合物の使用を提供する。

10

【0021】

さらなる態様において、本発明は、COPD、喘息、線維症、慢性および急性喘息、環境暴露続発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害(AKI)、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、自閉症、フリードライヒ運動失調症(FA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症(MS)、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管(萎縮型)AMDおよび新生血管(滲出型)AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症(FECD)、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、毒素誘発性肝疾患(例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患)、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎／放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病を含む呼吸器系および非呼吸器系障害の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

20

【0022】

さらなる態様において、本発明は、医学的療法において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

30

【0023】

さらなる態様において、本発明は、COPD、喘息、線維症、慢性および急性喘息、環境暴露続発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害(AKI)、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、パーキンソン病(PD)、アルツハイマー病(AD)、自閉症、フリードライヒ運動失調症(FA)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症(MS)、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管(萎縮型)AMDおよび新生血管(滲出型)AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症(FECD)、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)、毒素誘発性肝疾患(例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患)、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎／放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病を含む呼吸器系および非呼吸器系障害の治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

40

【0024】

さらなる態様において、本発明は、COPDの治療において使用するための式(I)の化合物またはその薬学上許容可能な塩に関する。

【0025】

式(I)の化合物およびその薬学上許容可能な塩は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の予防または治療、例えば、抗原免疫療法において有用であり得る1以上の

50

他の薬剤、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、（例えば、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸フルチカゾン、ニプロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、シクレソニド、フロ酸モメタゾン、トリアムシノロン、フルニソリド）、NSAID、ロイコトリエンモジュレーター（例えば、モンテルカスト、ザフィルルカスト、プラニルカスト）、iNOS阻害剤、トリプターゼ阻害剤、IKK2阻害剤、p38阻害剤、Syk阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、例えばエラスターゼ阻害剤、インテグリン拮抗薬（例えば、 β -2インテグリン拮抗薬）、アデノシンA2aアゴニスト、メディエーター放出阻害剤、例えば、クロモグリク酸ナトリウム、5-リポキシゲナーゼ阻害剤（ジフロ）、DP1拮抗薬、DP2拮抗薬、PI3K δ 阻害剤、ITK阻害剤、LP（リゾホスファチジン酸）阻害剤またはFLAP（5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質）阻害剤（例えば、3-（3-（tert-ブチルチオ）-1-（4-（6-エトキシピリジン-3-イル）ベンジル）-5-（（5-メチルピリジン-2-イル）メトキシ）-1H-インドール-2-イル）-2,2-ジメチルプロパン酸ナトリウム）、気管支拡張薬（例えば、ムスカリン性拮抗薬、 β -2アゴニスト）、メトトレキサート、および類似の薬剤；モノクローナル抗体療法、例えば、抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1および類似の薬剤；サイトカイン受容体療法、例えば、エタネルセプトおよび類似の薬剤；抗原非特異的免疫療法（例えば、インターフェロンまたはその他のサイトカイン／ケモカイン、ケモカイン受容体モジュレーター、例えば、CCR3、CCR4またはCXCR2拮抗薬、その他のサイトカイン／ケモカイン作動薬または拮抗薬、TLR作動薬および類似の薬剤）と併用可能である。

【0026】

これらの化合物はまた、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、アザチオプリン、シロリムス、ダクリズマブ、バシリキシマブ、またはOKT3を含む移植を補助するための薬剤とも併用可能である。

【0027】

それらはまた、糖尿病のための薬剤：メトホルミン（ビグアニド）、メグリチニド、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アミリンミメティクス、インクレチンミメティクス、インスリンとも併用可能である。

【0028】

本化合物は、利尿剤、ACE阻害剤、ARBs、カルシウムチャネル遮断薬、および β 遮断薬などの抗高血圧薬と併用可能である。

【0029】

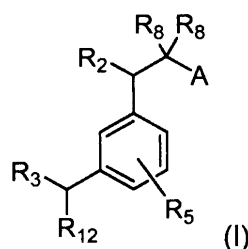
本発明の他の態様および利点は、下記のその好ましい実施形態の具体的説明でさらに説明する。

【発明の具体的説明】

【0030】

本発明は、式(I)の化合物：

【化1】



[式中、

A は、 $-C(O)OR_1$ またはテトラゾリルであり；

R_1 は、水素、 $-CH_2C(O)N(R_7)_2$ 、 $-CH_2-(4-メチル-1,3-ジオキサール-2-オン)$ 、 $-C_{2-3}$ アルキル-OH、 C_{1-3} アルキル、 $-C_{2-5}$ ア

ルキル-N (R_7)₂、-(CH₂)_n-モルホリニル、-(CH₂)_n-フリル、-CH₂-O-C(O)-C₁₋₅アルキル、-(CH₂)_n-イミダゾリル、-(CH₂)_n-ピロリジニル、-(CH₂)_n-ピペリジル、または2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルであり；ここで、前記モルホリニルおよびピペリジルは、1または2個のC₁₋₃アルキルで置換されていてもよく；前記ピロリジニル、イミダゾリル、およびフリルは、C₁₋₃アルキル、ハロ、および-O-C₁₋₃アルキルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよく；

R₂は、-CN、-F、-Cl、-C(O)N(R_7)₂、-C(O)OH、-C(O)CH₃、-O-C₁₋₃アルキル、-S-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃アルキル-N(R_7)₂、-CF₃、および-OCF₃から独立に選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい-(CH₂)_n-フェニル；

10

-O-C₁₋₃アルキル、-F、-Cl、-CF₃、-OCF₃、C₁₋₃アルキル、および-C₂₋₃アルキル-NH-C(O)-O-C₁₋₄アルキルから独立に選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよい、またはR₁₃で、かつ、場合により-O-C₁₋₃アルキル、-F、-Cl、-CF₃、-OCF₃、およびC₁₋₃アルキルから独立に選択される1または2個の付加的な基で置換されていてもよいベンゾトリアゾリル；

C₁₋₃アルキルおよび-CH₂-フェニルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい-(CH₂)_n-トリアゾリル；

C₁₋₃アルキルおよび-CH₂-フェニルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい-C₃₋₆シクロアルキル-トリアゾリル；

20

C₁₋₃アルキルおよび-CH₂-フェニルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい-(CH₂)_n-イミダゾリル；

C₁₋₃アルキルおよび-CH₂-フェニルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい-(CH₂)_n-ピラゾリル；

C₁₋₃アルキル、-F、-OCH₃、および=Oから独立に選択される1、2または3個の基で置換されていてもよいジヒドロインデニル；

C₁₋₃アルキル、-F、-OCH₃、および=Oから独立に選択される1、2または3個の基で置換されていてもよいイソインドリニル；

C₁₋₃アルキル、-F、-OCH₃、および=Oから独立に選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい-(CH₂)_n-ピリジル；

30

-O-C₁₋₃アルキル、-F、およびC₁₋₃アルキルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジル；

-O-C₁₋₃アルキル、-F、またはC₁₋₃アルキルで置換されていてもよいテトラゾロピリジル；

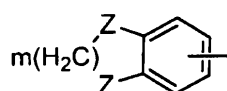
-O-C₁₋₃アルキル、-F、-Cl、-CF₃、-OCF₃、およびC₁₋₃アルキルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

C₁₋₆アルキル、-(CH₂)_n-C₃₋₆シクロアルキル、-C₁₋₃アルキル-O-C₁₋₃アルキル、または-C₁₋₃アルキル-C(O)N(R_{14})₂であり；

40

R₃は、R₄-SO₂-N(R_6)-であり；

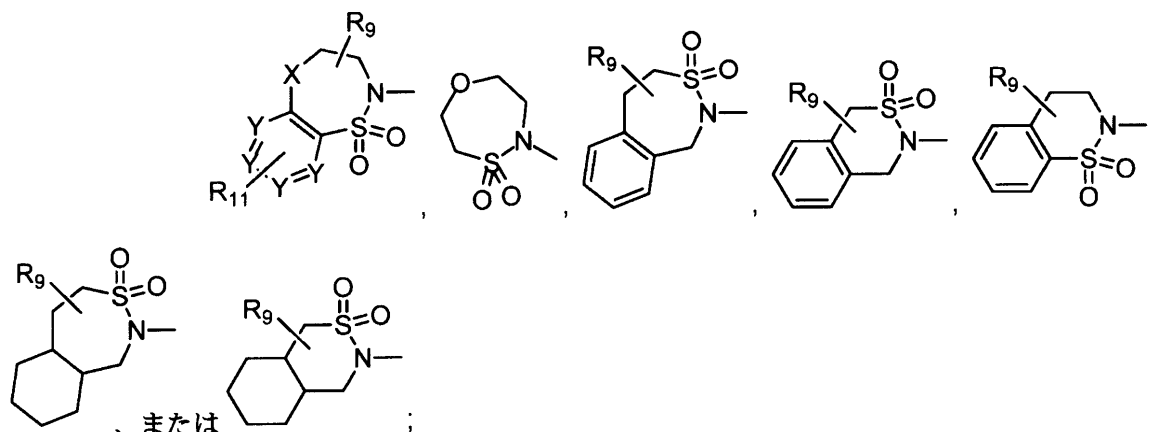
R₄は、フェニル、C₅₋₆シクロアルキル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、C₁₋₃アルキル、または【化2】



であり；これらはそれぞれ C_{1-3} アルキル、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-CH_3$ 、 $=O$ 、および OH から独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく；

あるいは、 R_3 は、

【化 3】



であり、

X は、 CH_2 、 NR_9 または O であり；

各 Y は、独立に N または CH であり；ただし、 Y 1 個だけが N であり；

各 Z は独立に O 、 CH_2 、または NR_{10} であり；

R_5 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-3} アルキル、または $-CF_3$ であり；

R_6 は、水素、 C_{1-3} アルキル、または $-C_{2-3}$ アルキル- OH であり；

各 R_7 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；

各 R_8 は独立に、水素、 $-NH_2$ 、または C_{1-3} アルキルであり、ただし、少なくとも 1 個の R_8 が水素または C_{1-3} アルキルであり；

各 R_9 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；

あるいは、 R_9 と R_{13} は一緒になって $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_5-$ を表し；

R_{10} は、 $-C(O)-CH_3$ であり；

R_{11} は、水素、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R_7)_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル- $N(R_7)_2$ 、または $-C_{1-3}$ アルキル- $NH-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルであり；

R_{12} は、水素であり；

あるいは、 R_5 と R_{12} は一緒になって $-CH_2CH_2-$ を表し；

各 R_{14} は独立に、水素、 C_{1-3} アルキル、または $-CH_2$ -フェニルであり；

各 n は独立に、0、1、2、または 3 であり；かつ

m は、1 または 2 である]

またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0031】

「アルキル」は、指定数の炭素員原子を有する一価飽和炭化水素鎖を意味する。例えば、 C_{1-4} アルキルは、1～4 個の炭素員原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は直鎖または分岐であり得る。代表的な分岐アルキル基は、1、2、または 3 個の分岐を有する。アルキルとしては、限定されるものではないが、メチル、エチル、プロピル（ n -プロピルおよびイソプロピル）、およびブチル（ n -ブチル、イソブチル、 s -ブチル、および t -ブチル）を含む。

【0032】

「シクロアルキル」は、指定数の炭素員原子を有する一価飽和または不飽和炭化水素環を意味する。例えば、 C_{3-6} シクロアルキルは、3～6 個の炭素員原子を有するシクロ

20

30

40

50

アルキル基を意味する。不飽和シクロアルキル基は、環内に1以上の炭素-炭素二重結合を有する。シクロアルキル基は芳香族でない。シクロアルキルとしては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、およびシクロヘキセニルを含む。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「ハロゲン」および「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素、ならびにそれぞれフルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。

【0034】

基に関して「置換された」とは、その基内の員原子と結合した1以上の水素原子が定義された置換基の群から選択される置換基で置換されていることを示す。用語「置換された」は、そのような置換が置換されたおよび置換基の原子の許容される価数に従う、ならびにその置換の結果安定な化合物（すなわち、再配列、環化、または脱離によるなどの変換を自発的に受けないもの、および反応混合物からの単離に耐えるに十分ロバストであるもの）が生じるという暗黙の規定を含むと理解されるべきである。基が1以上の置換基を含み得ると記載される場合、その基内の1以上（必要に応じて）の員原子が置換されてよい。加えて、その基内の単一の員原子は、そのような置換がその原子の許容される価数に従う限り、2個以上の置換基で置換されてよい。置換されたまたは場合により置換されてよい各基に関して本明細書で好適な置換基が定義される。

10

【0035】

用語「独立に」は、2個以上の置換基がいくつかのあり得る置換基から選択される場合に、それらの置換基が同じであっても異なってもよいことを意味する。すなわち、各置換基は、列挙されたあり得る置換基の全群から別個に選択される。

20

【0036】

本発明はまた、式(I)の化合物の種々の異性体およびそれらの混合物も含む。「異性体」は、同じ組成および分子量を有するが、物理的特性および／または化合的特性が異なる化合物を意味する。構造の違いは、構成（幾何異性体）または偏光面の回転能（立体異性体）の違いであり得る。式(I)に従う化合物は、キラル中心とも呼ばれる1以上の不斉中心を含み、従って、個々の鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくはその他の立体異性形、またはそれらの混合物として存在し得る。このような異性形は総て、それらの混合物も含めて本発明に含まれる。

30

【0037】

キラル中心はまた、アルキル基などの置換基中にも存在してよい。式(I)、または本明細書に示される任意の化学構造中に存在するキラル中心の立体化学が明示されていない場合には、その構造はいずれの立体異性体もおよびそれらのあらゆる混合物も包含することが意図とされる。よって、1以上のキラル中心を含有する式(I)に従う化合物は、ラセミ混合物、鏡像異性体的に富化された混合物、または鏡像異性体的に純粋な個々の立体異性体として使用してもよい。

【0038】

1以上の不斉中心を含む式(I)に従う化合物の個々の立体異性体は、当業者に公知の方法により分割され得る。例えば、このような分割は、(1)ジアステレオ異性体塩、複合体もしくはその他の誘導体の形成；(2)立体異性体特異的試薬との選択的反応、例えば、酵素的酸化もしくは還元；または(3)キラル環境中での、例えば、キラルリガンドが結合したシリカなどのキラル支持体上もしくはキラル溶媒の存在下でのガス-液体もしくは液体クロマトグラフィーによって行うことができる。当業者ならば、所望の立体異性体が上記の分離手順の1つのよって別の化学実体に変換される場合に所望の形態を遊離させる必要があることを認識するであろう。あるいは、特定の立体異性体は、光学的に活性な試薬、基質、触媒もしくは溶媒を用いた不斉合成によるか、またはある鏡像異性体を他へ不斉変換により変換することによって合成され得る。

40

【0039】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な」とは、健全な医学的判断の範囲内で、

50

過度な毒性、刺激作用、もしくはその他の問題または合併症なく、妥当な利益／リスク比に見合っ

【0040】

当業者ならば、式（I）に従う化合物の薬学上許容可能な塩が調製可能であることを認識するであろう。これらの薬学上許容可能な塩は、化合物の最終単離および精製中に *in situ* で、または遊離酸もしくは遊離塩基の形態の精製化合物をそれぞれ好適な塩基もしくは酸で別個に処理することによって調製され得る。

【0041】

特定の実施形態では、式（I）に従う化合物は酸性官能基を含んでよく、従って、好適な塩基で処理することによって薬学上許容可能な塩基付加塩を形成し得る。このような塩基の例としては、a) ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、および亜鉛の水酸化物、炭酸塩、および重炭酸塩；ならびに b) 脂肪族アミン、芳香族アミン、脂肪族ジアミン、およびヒドロキシアルキルアミン、例えば、メチルアミン、エチルアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、およびシクロヘキシルアミンを含む第1級、第2級、および第3級アミンが挙げられる。

【0042】

特定の実施形態では、式（I）に従う化合物は塩基性官能基を含んでよく、従って、好適な酸で処理することによって薬学上許容可能な酸付加塩を形成し得る。好適な酸としては、薬学上許容可能な無機酸および有機酸を含む。代表的な薬学上許容可能な酸としては、塩化水素酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、スルホン酸、リン酸、酢酸、ヒドロキシ酢酸、フェニル酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、マレイン酸、アクリル酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、安息香酸、タンニン酸、ギ酸、ステアリン酸、乳酸、アスコルビン酸、メチルスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、オレイン酸、およびラウリン酸などを含む。

【0043】

本明細書で使用する場合、用語「式（I）の化合物（“a compound of Formula (I)” or “the compound of Formula (I)”）」は、式（I）に従う1以上の化合物を意味する。式（I）の化合物は固体または液体形態で存在し得る。固体状態では、それは結晶形態もしくは非結晶形態、またはそれらの混合物として存在し得る。当業者ならば、薬学上許容可能な溶媒和物が結晶化の際に結晶格子に溶媒分子が組み込まれた結晶性化合物から形成され得ることを認識するであろう。溶媒和物は、限定されるものではないが、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、もしくは酢酸エチルなどの非水性溶媒を含んでよく、またはそれらは結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含み得る。結晶格子に組み込まれる溶媒が水である溶媒和物は一般に水和物と呼ばれる。水和物は、化学量論的水和物ならびに種々の量の水を含有する組成物を含む。本発明はこのような総ての溶媒和物を含む。

【0044】

当業者ならば、その種々の溶媒和物を含め結晶形で存在する本発明の特定の化合物は多形（すなわち、種々の結晶構造で存在する能力）を呈する場合があることをさらに認識するであろう。これらの種々の結晶形は一般に「多形体」として知られる。本発明はこのような総ての多形体を含む。多形体は同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶固体状態の他の記述的特性が異なる。従って、多形体は、形状、密度、硬度、変形性、安定性、および溶解特性などの、異なる物理特性を持ち得る。多形体は一般に、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折図形を示し、同定に使用することができる。当業者ならば、例えば、その化合物の作製に使用される反応条件または試薬を変更または調整することによって、異なる多形体が作製できることを認識するであろう。例えば、温度、圧力、または溶媒を変化させると多形体が得られる。加えて、ある多形体は特定の条件下で別の多形体に自発的に変換し得る。

【0045】

本発明はまた、式（I）および下記に列挙されたものと同一であるが、1以上の原子が自然界に通常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で置換されているという点で異なる同位体標識化合物も含む。本発明の化合物およびその薬学上許容可能な塩に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素、および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I が挙げられる。

【0046】

前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物および前記化合物の薬学上許容可能な塩も本発明の範囲内にある。本発明の同位体標識化合物、例えば、 ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれているものは、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム化、すなわち、 ^3H 、および炭素-14、すなわち、 ^{14}C 同位体は、それらの調製のしやすさおよび検出能のために特に好ましい。 ^{11}C および ^{18}F 同位体はPET（陽電子放射断層撮影法）において特に有用であり、 ^{125}I 同位体はSPECT（単光子放射コンピューター断層撮影法）において特に有用であり、総てが脳撮像法において有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の延長または用量要求の低減をもたらすある種の治療的利点を与え得るので、状況によっては好ましいことがある。本発明の式（I）および下記の同位体標識化合物は一般に、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えることにより、スキームおよび／または以下の実施例に開示される手順を行うことで調製することができる。

【0047】

代表的実施形態

一実施形態では、

Aは、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_1$ またはテトラゾリルであり；

R_1 は、水素、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-(4\text{-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン})$ 、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル- OH 、 C_{1-3} アルキル、 $-\text{C}_{2-5}$ アルキル- $\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -モルホリニル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フリル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -イミダゾリル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ピロリジニル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ピペリジル、または2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルであり；ここで、前記モルホリニルおよびピペリジルは、1または2個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく；前記ピロリジニル、イミダゾリル、およびフリルは、 C_{1-3} アルキル、ハロ、および $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよく；

R_2 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- $\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ から独立に選択される1、2または3個の基で置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル；

$-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 C_{1-3} アルキル、および $-\text{C}_{2-3}$ アルキル- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルから独立に選択される1、2もしくは3個の基で置換されていてもよい、または R_{13} で、かつ、場合により $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および C_{1-3} アルキルから独立に選択される1または2個の付加的な基で置換されていてもよいベンゾトリアゾリル；

C_{1-3} アルキルおよび $-\text{CH}_2$ -フェニルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -トリアゾリル；

C_{1-3} アルキルおよび $-\text{CH}_2$ -フェニルから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル-トリアゾリル；

C_{1-3} アルキルおよび $-\text{CH}_2$ -フェニルから独立に選択される1または2個の基で

置換されていてもよい $-(CH_2)_n-$ イミダゾリル；

C_{1-3} アルキルおよび $-CH_2-$ フェニルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい $-(CH_2)_n-$ ピラゾリル；

C_{1-3} アルキル、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、および $=O$ から独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいジヒドロインデンリル；

C_{1-3} アルキル、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、および $=O$ から独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいイソインドリニル；

C_{1-3} アルキル、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、および $=O$ から独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよい $-(CH_2)_n-$ ピリジル；

$-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、および C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジル；

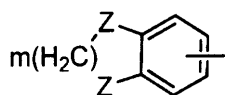
$-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、または C_{1-3} アルキルで置換されていてもよいテトラゾロピリジル；

$-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、および C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル；

C_{1-6} アルキル、 $-(CH_2)_n-C_{3-6}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル- $O-C_{1-3}$ アルキル、または $-C_{1-3}$ アルキル- $C(O)N(R_{14})_2$ であり；

R_3 は、 $R_4-SO_2-N(R_6)-$ であり；

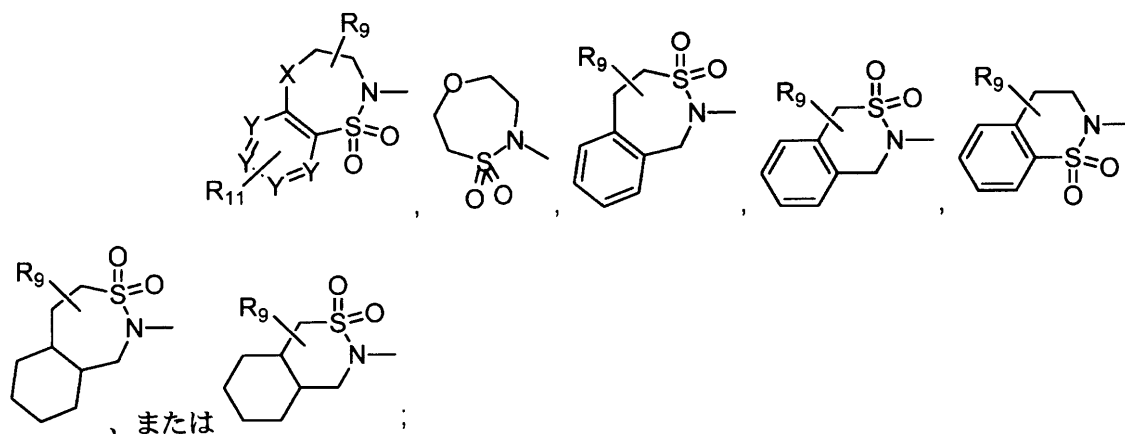
R_4 は、フェニル、 C_{5-6} シクロアルキル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、 C_{1-3} アルキル、または
【化 4】



であり；これらはそれぞれ C_{1-3} アルキル、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-CH_3$ 、 $=O$ 、および OH から独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく；

あるいは、 R_3 は、

【化 5】



であり、

X は、 CH_2 、 NR_9 または O であり；

各 Y は、独立に N または CH であり；ただし、 Y 1 個だけが N であり；

各 Z は独立に O 、 CH_2 、または NR_{10} であり；

R_5 は、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-3} アルキル、または $-CF_3$ であり；
 R_6 は、水素、 C_{1-3} アルキル、または $-C_{2-3}$ アルキル- OH であり；
 各 R_7 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；
 各 R_8 は独立に、水素、 $-NH_2$ 、または C_{1-3} アルキルであり、ただし、少なくとも 1 個の R_8 が水素または C_{1-3} アルキルであり；
 各 R_9 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；
 あるいは、 R_9 と R_{13} は一緒になって $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ または $-(CH_2)_5-$ を表し；
 R_{10} は、 $-C(O)-CH_3$ であり；
 R_{11} は、水素、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)N(R_7)_2$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル- $N(R_7)_2$ 、または $-C_{1-3}$ アルキル- $NH-C(O)-O-C_{1-4}$ アルキルであり；
 R_{12} は、水素であり；
 あるいは、 R_5 と R_{12} は一緒になって $-CH_2CH_2-$ を表し；
 各 R_{14} は独立に、水素、 C_{1-3} アルキル、または $-CH_2$ -フェニルであり；
 各 n は独立に、0、1、2、または 3 であり；かつ
 m は、1 または 2 である]

【0048】

別の実施形態では、 A は $-C(O)OR_1$ である。

【0049】

別の実施形態では、 R_1 は、水素、 $-C_{1-5}$ アルキル- $N(R_7)_2$ 、 $-(CH_2)_n$ -モルホリニル、 $-(CH_2)_n$ -イミダゾリル、 $-(CH_2)_n$ -ピロリジニル、または $-(CH_2)_n$ -ピペリジルである。特定の実施形態では、 R_1 は水素である。

【0050】

別の実施形態では、 R_2 は、
 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-3} アルキル、および $-O-C_{1-3}$ アルキルから独立に
 選択される 1、2 または 3 個の基で置換されたフェニル；
 $-O-C_{1-3}$ アルキルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1、2 または 3
 個の基で置換されたベンゾトリアゾリル；または
 C_{1-3} アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルから独立に選択される 1 または 2 個の基で
 置換された $-(CH_2)_2$ -トリアゾリル
 である。

【0051】

別の実施形態では、 R_2 は、 $-CN$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 C_{1-3} アルキル、または $-O-C_{1-3}$ アルキルで置換されたフェニル；
 $-O-C_{1-3}$ アルキルまたは C_{1-3} アルキルで置換されたベンゾトリアゾリル；ま
 たは
 C_{1-3} アルキルまたは $-CH_2$ -フェニルで置換された $-(CH_2)_2$ -トリアゾリ
 ル
 である。

【0052】

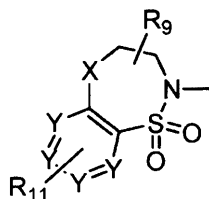
別の実施形態では、 R_2 は、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CF_3$ 、 $-O-CF_3$ 、および C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいベンゾトリアゾリルである。別の実施形態では、 R_2 は、 $-O-C_{1-3}$ アルキルおよび C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されたベンゾトリアゾリルである。別の実施形態では、 R_2 は、それぞれ独立にメチル、エチル、またはメトキシである 1 または 2 個の基で置換されたベンゾトリアゾリルである。別の実施形態では、 R_2 は、それぞれ独立に C_{1-3} アルキルである 1 または 2 個の基で置換されたベンゾトリアゾリルである。別の実施形態では、 R_2 は、それぞれ独立にメチルまたはエチルである 1 または 2 個の基で置換されたベンゾトリアゾリルである。

【0053】

別の実施形態では、Xは、 CH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、またはOである。別の実施形態では、Xは、 CH_2 またはOである。特定の実施形態では、Xは CH_2 である。別の特定の実施形態では、Xは $\text{N}(\text{CH}_3)$ である。別の特定の実施形態では、XはOである。

【0054】

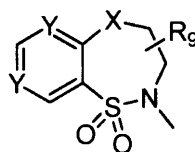
別の実施形態では、 R_3 は、
【化6】



10

であり、ここで、Xは CH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)$ 、またはOであり、かつ、各Yは独立にNまたはCHであり、ただし、Y 1個だけがNである。別の実施形態では、 R_3 は、

【化7】



20

であり、ここで、Xは CH_2 またはOであり、かつ、各Yは独立にNまたはCHであり、ただし、1個のYはCHである。

【0055】

特定の実施形態では、 R_5 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、メチル、エチル、または $-\text{CF}_3$ である。別の実施形態では、 R_5 は、水素、 $-\text{Cl}$ 、 C_{1-3} アルキル、または $-\text{CF}_3$ である。特定の実施形態では、 R_5 は、 $-\text{Cl}$ 、メチル、または $-\text{CF}_3$ である。別の実施形態では、 R_5 は、水素または C_{1-3} アルキルである。特定の実施形態では、 R_5 はメチルである。別の特定の実施形態では、 R_5 は $-\text{CF}_3$ である。別の特定の実施形態では、 R_5 は $-\text{Cl}$ である。

30

【0056】

別の実施形態では、 R_6 は C_{1-3} アルキルである。特定の実施形態では、 R_6 は、メチル、エチル、またはn-プロピルである。別の実施形態では、 R_6 は、 $-\text{C}_{2-3}$ アルキル- OH である。特定の実施形態では、 R_6 は、2-ヒドロキシエチルである。

【0057】

別の実施形態では、各 R_7 は独立に C_{1-3} アルキルである。

【0058】

別の実施形態では、各 R_8 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルである。特定の実施形態では、各 R_8 は水素である。別の特定の実施形態では、各 R_8 はメチルである。別の実施形態では、一方の R_8 は水素であり、他方の R_8 は、水素、 $-\text{NH}_2$ 、または C_{1-3} アルキルである。特定の実施形態では、一方の R_8 は水素であり、他方の R_8 は水素、 $-\text{NH}_2$ 、またはメチルである。別の特定の実施形態では、一方の R_8 は水素であり、他方の R_8 は $-\text{NH}_2$ である。別の特定の実施形態では、一方の R_8 は水素であり、他方の R_8 はメチルである。

40

【0059】

別の実施形態では、 R_9 は C_{1-3} アルキルである。別の実施形態では、 R_9 は、メチルまたはエチルである。特定の実施形態では、 R_9 はエチルである。

【0060】

50

別の実施形態では、 R_9 および R_{13} は一緒になって $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ (CH_2)₂ - または $-(\text{CH}_2)_5-$ を表す。

【0061】

別の実施形態では、 R_{12} は水素である。

【0062】

別の実施形態では、 R_5 および R_{12} は一緒になって $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を表す。

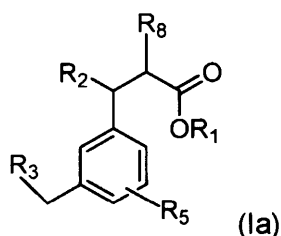
【0063】

別の実施形態では、各 n は独立に 2 または 3 である。別の実施形態では、各 n は 2 である。別の実施形態では、各 n は 0 である。

【0064】

別の実施形態では、本発明は、式 (Ia) の化合物：

【化8】



[式中、

R_1 は、水素、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{CH}_2-(4\text{-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン})$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- OH 、 C_{1-3} アルキル、 $-\text{C}_{1-5}$ アルキル- $\text{N}(\text{R}_7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ -モルホリニル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -フリル、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-5}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -イミダゾリル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ピロリジニル、 $-(\text{CH}_2)_n$ -ピペリジル、または 2-オキソテトラヒドロフラン-3-イルであり；ここで、前記モルホリニルおよびピペリジルは、1 または 2 個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく；前記ピロリジニル、イミダゾリル、およびフリルは、 C_{1-3} アルキル、ハロ、および $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく；

R_2 は、

$-\text{CN}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルキル、 $-\text{CF}_3$ 、および $-\text{OCF}_3$ から独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいフェニル；

$-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、および C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいベンゾトリアゾリル；

C_{1-3} アルキルおよび $-\text{CH}_2$ -フェニルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -トリアゾリル；

C_{1-3} アルキル、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、および $=\text{O}$ から独立に選択される 1、2 または 3 個の基で置換されていてもよいピリジル；

または $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $-\text{F}$ 、および C_{1-3} アルキルから独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよいトリアゾロピリジルであり；

R_3 は、 $\text{R}_4-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}_6)-$ であり；

R_4 は、フェニル、 C_{5-6} シクロアルキル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、ピペリジル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、 C_{1-3} アルキル、または

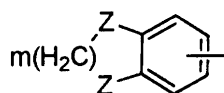
10

20

30

40

【化 9】

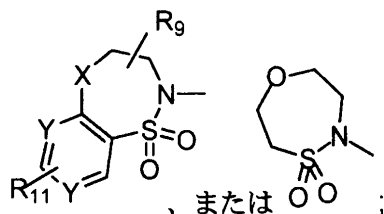


であり；これらはそれぞれ、 C_{1-3} アルキル、 $-NH-C(O)-CH_3$ 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、 $-C(O)-CH_3$ 、 $=O$ 、および OH から独立に選択される 1 または 2 個の基で置換されていてもよく；

あるいは R_3 は、

10

【化 10】



であり、

X は、 CH_2 、 NR_6 または O であり；

20

各 Y は独立に、 N または CH であり；ただし、1 個の Y は CH であり；

各 Z は独立に、 O 、 CH_2 、または NR_{10} であり；

R_5 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 $-Cl$ 、 $-F$ 、または $-CF_3$ であり；

R_6 は、水素または C_{1-3} アルキルであり；

各 R_7 は独立に、水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_8 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_9 は水素または C_{1-3} アルキルであり；

R_{10} は $-C(O)-CH_3$ であり；

R_{11} は水素または $-F$ であり；

各 n は独立に、0、1、2、または 3 であり；かつ

30

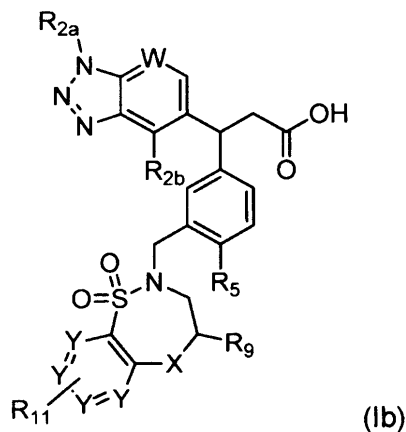
m は、1 または 2 である]

またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0065】

別の実施形態では、本発明は、式 (Ib) の化合物：

【化 11】



(Ib)

40

[式中、

W は、 N または CR_{2c} であり；

50

Xは、 CH_2 、 NR_9 またはOであり；

各Yは独立に、NまたはCHであり；ただし、Y 1個だけがNであり；

R_{2a} は、メチルまたはエチルであり；

R_{2b} は、水素、 $-\text{F}$ 、メチル、または $-\text{CF}_3$ であり；

R_{2c} は、水素またはメトキシであり；

R_5 は、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、メチル、エチル、または $-\text{CF}_3$ であり；

各 R_9 は独立に、水素、メチル、またはエチルであり；かつ

R_{11} は、水素、ハロ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- NH_2 、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル-N(C_{1-3} アルキル) $_2$ 、または $-\text{C}_{1-3}$ アルキル- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルである]

10

またはその薬学上許容可能な塩を提供する。

【0066】

本発明は以上に記載される実施形態および特定の基の総ての組合せを包含すると理解されるべきである。

【0067】

本発明の化合物の具体例は下記を含む：

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

20

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((3-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

30

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

3-(3-((N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

40

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル

50

) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

10

3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3 - (3 - ((5 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸;

20

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((5 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸;

3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((S) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

30

3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

(S) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

(R) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

40

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸;

50

ニル) プロパン酸;

3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

(3R)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

(3S)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリ

アゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

10

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

20

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

30

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

40

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(4-エチル-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸;

50

3-(4-クロロ-3-((N, 4-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-3-((N, 3-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-3-((N-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(3-((3-アセトアミド-N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)-4-クロロフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-3-((N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-3-((N-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシン-6-スルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

(3R)-3-{4-クロロ-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

(3S)-3-{4-クロロ-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

(3R)-3-(1, 4-ジメチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸;

(3S)-3-(1, 4-ジメチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸;

3-(3-((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(3-((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(テトラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル)プロパン酸;

3-(3-((4, 4-ジオキシド-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(3-((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[2, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパ

10

20

30

40

50

ン酸；

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

20

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

30

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[4,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル；

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

40

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

3-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)

50

プロパン酸；

3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸；

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

10

3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

20

3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸；

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

30

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸；

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-(5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(4-フルオロ-1,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

40

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(3-((シクロペンチルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸；

50

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルシクロペンタンスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル;

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-ヒドロキシエチル;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-(ジメチルアミノ)エチル;

20

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-モルホリノエチル;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸3-(ジメチルアミノ)プロピル;

30

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル;

ピバル酸((3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパノイル)オキシ)メチル;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル;

40

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸3-(ジエチルアミノ)プロピル;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロ

50

パン酸 4 - (ジメチルアミノ) ブチル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 3 - (ジメチルアミノ) - 2, 2 - ジメチルプロピル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 1 - (ジメチルアミノ) プロパン - 2 - イル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 3 - モルホリノプロピル ;

1, 1 - ニ酸化 2 - (5 - (1 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルベンジル) - 5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 メチル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 メチルピロリジン - 3 - イル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 1 - メチルピペリジン - 3 - イル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メチル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 ピロリジン - 3 - イルメチル ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 1 - メチルピペリジン - 4 - イル ;

3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) - 3 - (3 - メチル - [1, 2, 3] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 6 - イル) プロパン酸 ;

3 - (3 - ((N - イソプロピルフェニルスルホンアミド) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾ

10

20

30

40

50

ール-5-イル) プロパン酸エチル;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸;

2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸;

5-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

5-(2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

5-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸;

3-(7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

10

20

30

40

50

3-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル)プロパン酸;

10

3-{4-クロロ-3-[(N-メチルメタンスルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-{4-クロロ-3-[(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル;

3-{4-クロロ-3-[(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

20

3-{4-クロロ-3-[(N-エチルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-{4-クロロ-3-[(N-メチルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-{4-クロロ-3-[(N-メチル-1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

30

3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸;

3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸;

40

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸;

1, 1-二酸化(4R)-2-(5-(1-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-メチルベンジル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン;

50

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[4,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸;

3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸;

3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(o-トリル)ペンタン酸;

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

10

20

30

40

50

R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

5 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

6 - メトキシ - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) ヘキサン酸;

3 - (3 - (7 - (3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) プロパン酸;

5 - (1 - エチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) - 5 - (ピリジン - 3 - イル) ペンタン酸;

3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) - 5 - (o - トリル) ペンタン酸;

3 - (5 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (2 - メチルイソインドリン - 5 - イル) プロパン酸;

3 - (5 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸;

6 - メチル - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) ヘプタン酸;

3 - (3 - ((R) - 8 - クロロ - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 8 - シアノ - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 8 - カルバモイル - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリア

10

20

30

40

50

ゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(5-(ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

2-アミノ-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3, 3-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(2, 2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1, 2] チアジン-3(4H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(2, 2-ジオキシド-1H-ベンゾ [d] [1, 2] チアジン-3(4H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3, 3-ジオキシドオクタヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(p-トリル)ペンタン酸;

3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸;

3-(2-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリ

10

20

30

40

50

アゾール-5-イル) プロパン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

5-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

5-シクロペンチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2(3H)-イル) メチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

5-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペン

10

20

30

40

50

タン酸；

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸；

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-9-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

(S)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

20

(S)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-((7-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

30

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-((7-メトキシ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-7-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-7-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸；

40

3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸；

50

5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

3- (3- ((1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸;

10

5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸;

5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3- (3- ((8-フルオロ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) ペンタン酸;

3- (3- ((7- (3-アミノプロピル) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

20

3- (4-シアノ-2-メチルフェニル) -3- (3- ((4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸;

3- (4-シアノ-2-メチルフェニル) -3- (3- ((4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸;

3- (4-シアノ-2-メチルフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

30

3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) プロパン酸;

3- (3-フルオロフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

40

3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3-フェニルプロパン酸;

3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (o-トリル) プロパン酸;

3- (4-フルオロフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

50

3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

3-(4-アセチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

4-(2-カルボキシ-1-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-(エチルカルバモイル)安息香酸;

5-(2-カルボキシ-1-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-(エチルカルバモイル)安息香酸;

3-(1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸;

3-(1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸;

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸;

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸メチル;

3-(4-アセチル-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]

10

20

30

40

50

オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(4-アセチル-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

3-(2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

10

3-(2-エチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸;

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-エチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)プロパン酸;

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

20

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

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸;

3-(3-(8-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

30

3-(3-(8-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸;

2-{34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1²,1¹.1²⁰,2⁴.0⁴,9.0¹⁷,2¹.0²⁹,3²]ペントリアコンター-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-デカエン-25-イル}酢酸;

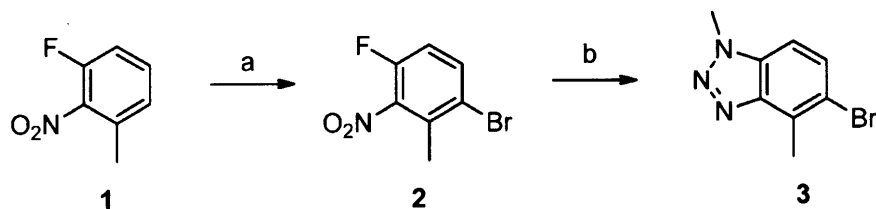
40

2-{4,32-ジメチル-30,30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1,14,15,16-テトラアザヘキサシクロ[20.8.1.1³,7.1⁹,1³.0¹²,1⁶.0²⁴,2⁹]トリトリアコンター-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-デカエン-8-イル}酢酸;

2-{4,32-ジメチル-30,30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1,14,15,16-テトラアザヘキサシクロ[20.8.1.1³,7.1⁹,1³.0¹²,1⁶.0²⁴,2⁹]トリトリアコンター-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-ウンデカエン-8-イル}酢酸;

50

【化 1 2】



条件：a) NBS、TFA、 H_2SO_4 ；b) i) $MeNH_2$ 、THF；ii) Zn 、 $HOAc$ ；iii) $NaNO_2$ 、 H_2SO_4 10

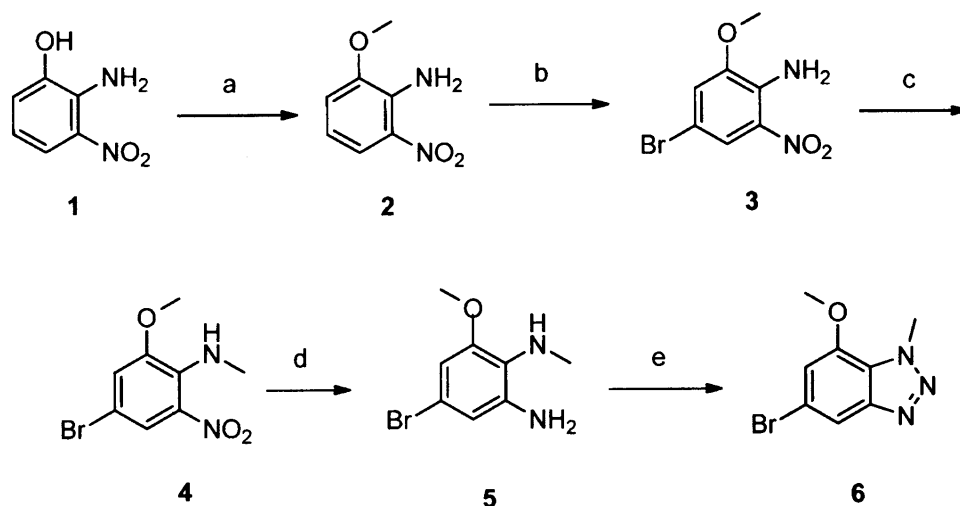
【0072】

スキーム 1 は、5-ブロモ-4-メチル-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールの製造のための一般スキームを示す。市販の1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼンを用いて出発し、NBSで臭素化すると中間体2が得られる。このフルオリド基を、メチルアミンを用いて置換した後にニトロからアニリンへの亜鉛金属還元およびジアゾ化と環化を行うと、必要なトリアゾール3が得られる。十分に精巧な類似体の完成は、キーム 9 に示されるものと同様にして達成することができる。

【0073】

スキーム 2 20

【化 1 3】



条件：a) K_2CO_3 、 MeI 、DMF；b) Br_2 、酢酸；c) NaH 、 MeI 、DMF；d) 亜鉛、酢酸；e) $NaNO_2$ 、 H_2SO_4 30

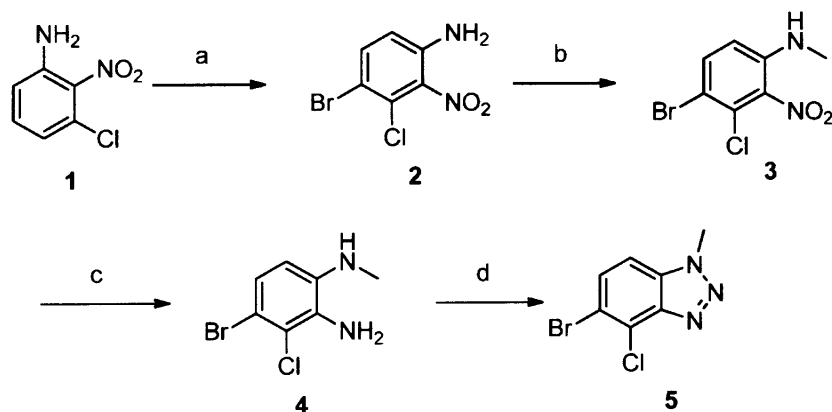
【0074】

スキーム 2 は、5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールの製造のための一般スキームを示す。市販の2-アミノ-3-ニトロフェノールを用いて出発し、このフェノールを K_2CO_3 および MeI を用いてメチル化（工程 a）すると中間体2が得られ、これをNBSで臭素化することができる（工程 c）。このアニリンのメチル化（工程 d）の後に、ニトロ基の還元（工程 d）およびジアゾ化と環化（工程 e）を行うと、必要なトリアゾール5が得られる。十分に精巧な類似体の完成は、スキーム 9 に示されるものと同様にして達成することができる。

【0075】

スキーム 3 40

【化 1 4】



10

条件：a) NBS、酢酸；b) NaH、MeI、DMF；c) 亜鉛、酢酸；d) NaNO₂、H₂SO₄

【0076】

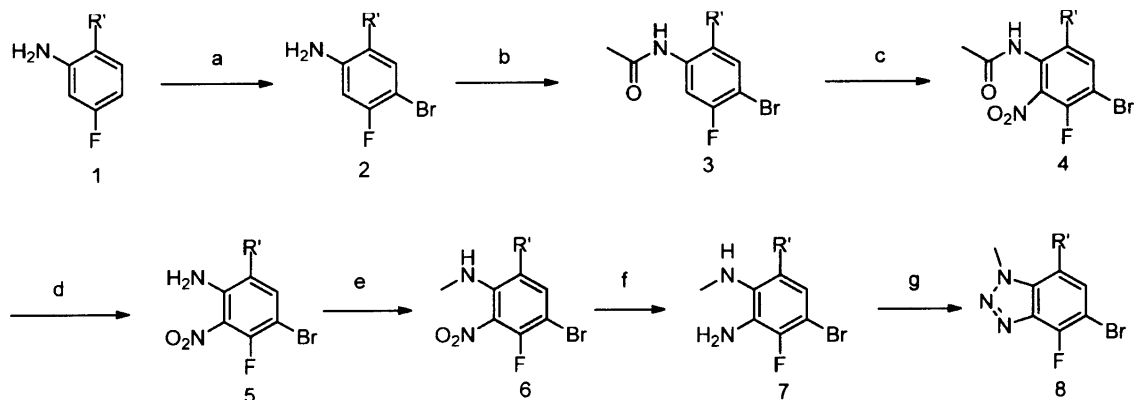
スキーム 3 は、5-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールの製造のための一般スキームを示す。市販の 3-クロロ-2-ニトロアニリンを用いて出発し、NBS で臭素化すると中間体 2 が得られる。このアニリンのメチル化（工程 b）の後にニトロ基の還元（工程 c）およびジアゾ化と環化（工程 d）を行うと、必要な トリアゾール 5 が得られる。十分に精巧な類似体の完成は、スキーム 9 に示されるものと同様にして達成することができる。

20

【0077】

スキーム 4

【化 1 5】



30

条件：a) NBS、DMF；b) 無水酢酸；c) HNO₃、H₂SO₄；d) HCl；e) NaH、MeI、DMF；f) 亜鉛、酢酸；g) NaNO₂、H₂SO₄；

【0078】

40

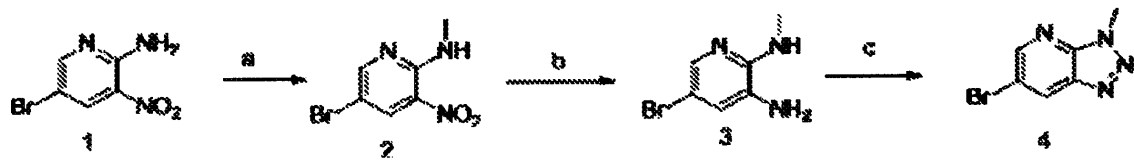
スキーム 4 は、4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾールまたは 4-フルオロ-1, 7-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール含有する類似体（R' は水素またはメチルである）の製造のための一般スキームを表す。市販の 3-フルオロアニリンまたは 5-フルオロ-2-メチルアニリンを用いて出発し、臭素化は NBS 処理により達成することができる。アニリンをアセトアミドとして保護し、ニトロ化およびアセチル基の除去を行うと中間体 5 が得られる。必要な トリアゾール 8 への変換はメチル化、ニトロ基の還元、その後のジアゾ化と環化によって達成される。十分に精巧な類似体の完成はスキーム 9 に示されるものと同様にして達成することができる。

【0079】

50

スキーム 5

【化 1 6】



条件：a) NaH、MeI、DMF；b) TiCl_2 、EtOH；c) NaNO_2 、 H_2SO_4 ；

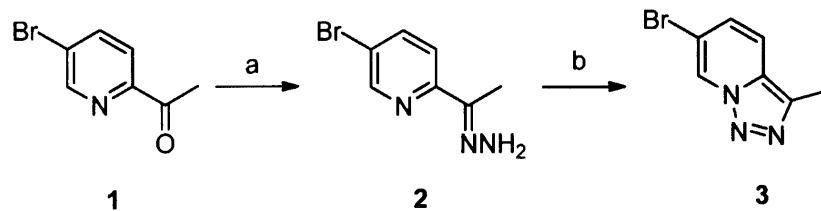
【0080】

スキーム 5 は、3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジンの製造のための一般スキームを表す。市販されている5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミンを、水素化ナトリウムで脱プロトン化した後にヨウ化メチルと反応させることによりメチル化すると中間体 2 が得られる。このニトロ基は TiCl_2 を用いて還元することができ、ジアゾ化と環化によりトリアゾール形成を達成すると中間体 4 が得られる。十分に精巧な類似体の完成は、スキーム 9 に示されるものと同様にして達成することができる。

【0081】

スキーム 6

【化 1 7】



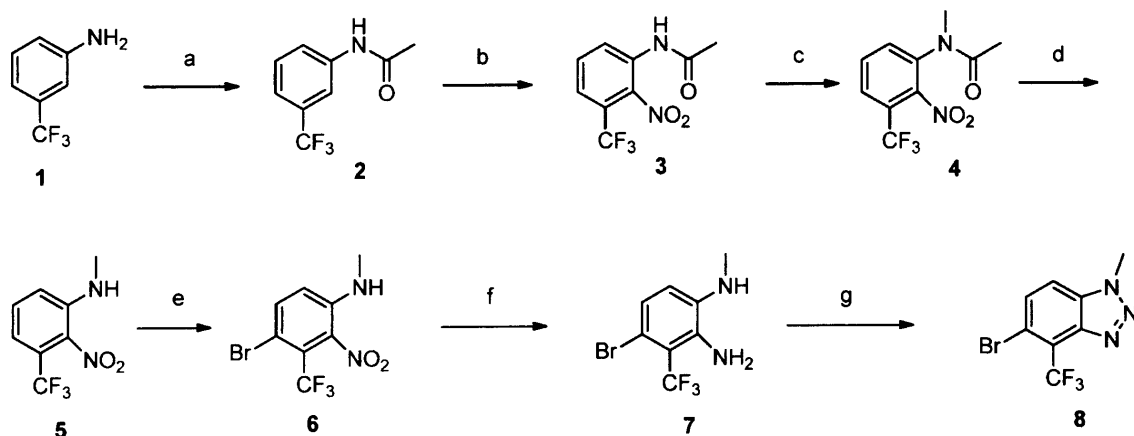
条件：a) ヒドラジン水和物、MeOH；b) MnO_2 、 CHCl_3 ；

スキーム 6 は、6-ブロモ-3-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン出発材料の製造のための一般スキームを表す。1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタノン 1 を MeOH 中、ヒドラジン水和物で処理すると中間体 2 が得られる。中間体 2 を MnO_2 で酸化すると臭化物中間体 3 を得ることができる。十分に精巧な類似体の完成は、スキーム 9 に示されるものと同様にして達成することができる。

【0082】

スキーム 7

【化 1 8】



10

20

30

40

50

条件：a) 無水酢酸；b) HNO_3 ；c) NaH 、 MeI 、 DMF ；d) NaOH 、 EtOH ；e) NBS 、 DMF ；f) 亜鉛、酢酸；g) NaNNO_2 、 H_2SO_4 ；

【0083】

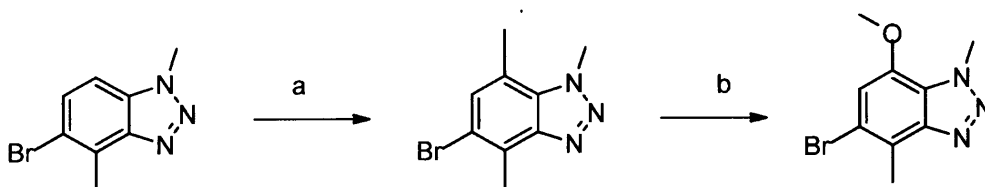
スキーム7は、5-ブロモ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール出発材料の製造のための一般スキームを表す。市販されている3-(トリフルオロメチル)アニリンを用いて出発し、アニリンの窒素をアセチル化するとアセトアミド2が得られる。ニトロ化、アセトアミドのメチル化および脱保護を含む一連の3工程により中間体5が得られる。この中間体は NBS を用いて臭素化し、6を得ることができる。ニトロからアニリンの還元の後にはジアゾ化と環化を行うと必要なトリアゾールが得られる。十分に精巧な類似体の完成は、スキーム9に示されるものと同様に達成することができる。

10

【0084】

スキーム8

【化19】



20

条件：a) $\text{NaIO}_4/\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 I_2 、 $\text{Ac}_2\text{O}/\text{AcOH}$ ；b) CuI 、 Cs_2CO_3 、 MeOH ；

【0085】

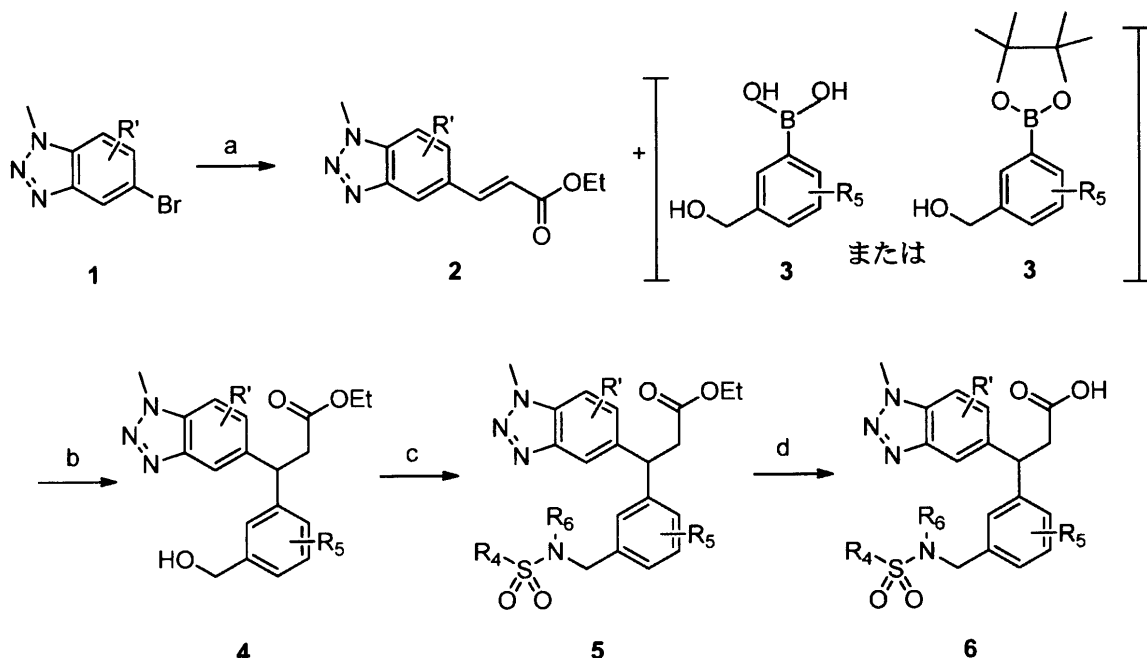
スキーム8は、5-ブロモ-7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールの製造のための一般スキームを示す。この2工程のプロセスは5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾールのC7におけるヨウ素化で始まる。銅により媒介されるヨージドの MeOH での置換により、所望の材料が得られる。十分に精巧な類似体の完成は、スキーム9に示されるものと同様に達成することができる。

【0086】

スキーム9

30

【化 20】



条件：a) アクリル酸エチル、Pd(OAc)₂、DIPEA、DMF；b) [RhCl(cod)]₂、TEA、H₂O、1, 4-ジオキサン；c) R₇SO₂NHR₆、Bu₃P、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、THF；d) LiOH、MeOH、THF。

【0087】

スキーム9は、式(I)に従う化合物の製造のための一般スキームを表す。スキーム9において、R₄、R₅、およびR₆は式(I)に関して定義される通りであり、R'はO-C₁₋₃アルキルまたはC₁₋₃アルキルである。出発材料として示されるトリアゾールは市販されているかまたは容易に入手可能な材料から合成することができる。反応条件はスキームで上記された通りであるが、当業者ならば、使用する反応条件および／または試薬において特定の改変が可能であることを認識するであろう。

【0088】

好適な溶媒の存在下、酢酸パラジウム(II)およびジイソプロピルエチルアミンの存在下で、トリアゾール1をアクリル酸エチルで処理すると、所望のHeckクロスカップリング生成物2が得られる。当業者ならば、化合物2が化合物1の適当なアルデヒドから出発するホーナー・ワズワース・エモンズ(Horner Wadsworth Emmons)またはウィッティヒ(Wittig)のいずれかのオレフィン化反応によっても得られることを認識するであろう。このオレフィン2のさらなる変換は、トリエチルアミンの存在下、適当なボロン酸またはホウ素エステル3のロジウム媒介付加により達成することができる。類似体合成の完了は、必要なスルホンアミドを用いた光延反応とその後のエステルの加水分解により達成され、6が得られる。当業者ならば、5のようなスルホンアミドは、4のベンジルアルコールの、限定されるものではないが、メシル酸基、トシル酸基、クロリド、ブロミド、またはヨージドなどの脱離基への変換とその後の必要なアミンNHR₆との反応および続いての塩化スルホンなどのスルホン化試薬との反応によって合成することができることを認識するであろう。

【0089】

スキーム10

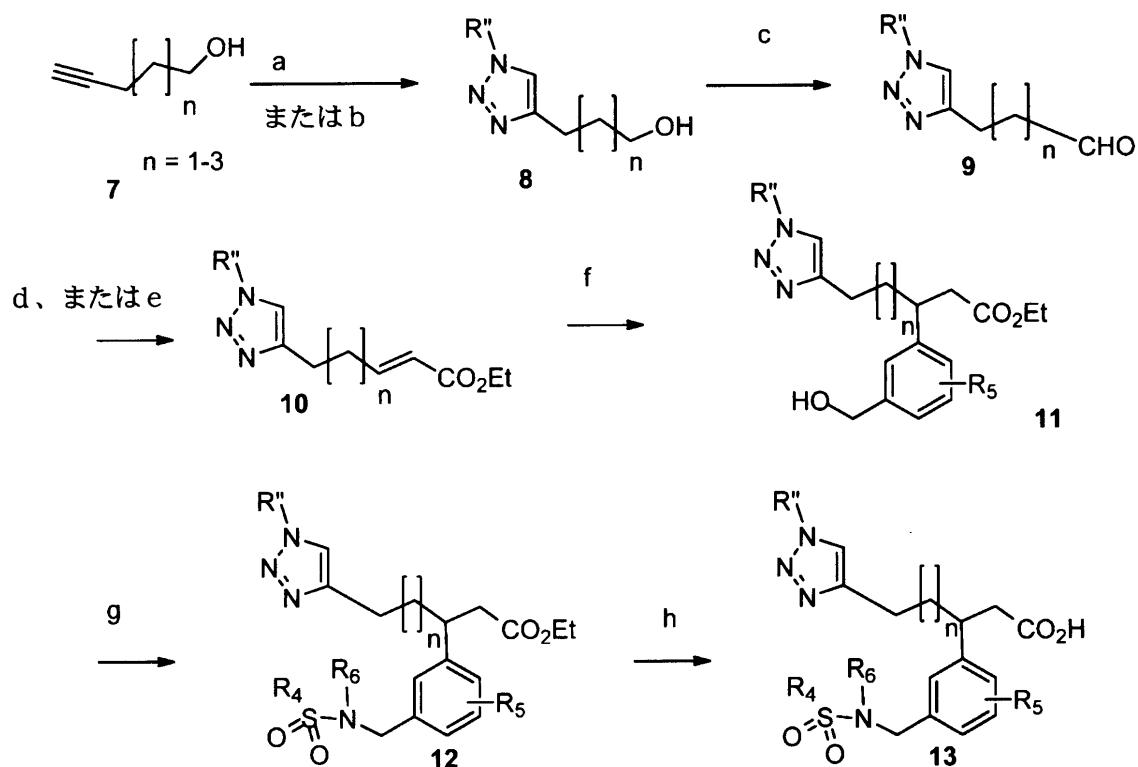
10

20

30

40

【化 2 1】



条件：a) $R''-I$ 、 NaN_3 、 CuI ；b) $R''-N_3$ 、 $CuSO_4$ 、アスコルビン酸ナトリウム；c) 塩化オキサリル、DMSO、トリエチルアミン、 $-78^\circ C$ ；d) $EtO_2CCH_2PO(OEt)_2$ 、 NaH 、DCM、 $23^\circ C$ 、1時間；e) $CO_2EtCH=PPh_3$ 、DCM、還流、16時間；f) $(Rh[COD]Cl)_2$ 、3-(ヒドロキシメチル)-フェニルボロン酸；トリエチルアミン、1,4-ジオキサン、水；g) 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、トリ- n -ブチルホスフィン、 $R_4SO_2NHR_6$ 、THF；h) $LiOH$ 、 H_2O 、 $MeOH$ 、THF。

【0090】

スキーム10は、式Iに従う化合物の製造のための一般スキームを表す。スキーム10において、 R'' は C_{1-3} アルキルまたは $-CH_2-$ フェニルであり、 R_4 、 R_5 、および R_6 は式(I)に関する上記と同様に定義される。示されているアセチレンアルキルアルコール7は市販されている。反応条件はスキームにおいて上記される通りであるが、当業者ならば、使用する反応条件および／または試薬において特定の改変が可能であることを認識するであろう。トリアジン8は、市販の有機アジド、 $Cu(I)$ 、およびアスコルビン酸ナトリウムなどの好適な還元剤を用いて $Cu(I)$ 触媒を生成するか、あるいはまたアルキルハライドとアジ化ナトリウムを反応させた後に CuI などの市販源の $Cu(I)$ の存在下で反応させることによるアルキルアジドの*in situ*形成による、標準的なクリック条件によって製造される。9のようなアルデヒドはトリアジンアルコールからSwern酸化によって得るのが最良である。クロロクロム酸ピリジニウム酸化またはデス・マーチン(Dess Martin)試薬の使用などの、アルキルアルコールをアルデヒドへ酸化するための他の周知の方法も適用可能である。当業者ならば、化合物10がスキームに示されるように適当なアルデヒド9および安定化したホスホニウムイリドから出発するホーナー・ワズワース・エモンズまたはウィッティヒいずれかのオレフィン化反応によって得られることを認識するであろう。両手順とも一般に、続いての反応には不適切であるがトランスオレフィンを生じる。このオレフィン10のさらなる変換は、トリエチルアミンの存在下、適当なボロン酸またはホウ素エステルのロジウム媒介クロスカップリングによって達成することができ、メチルフェニルアルコール11が得られる。類似体合成の完了は、必要なスルホンアミドを用いた光延反応とその後のエステルの加水分解により達成され

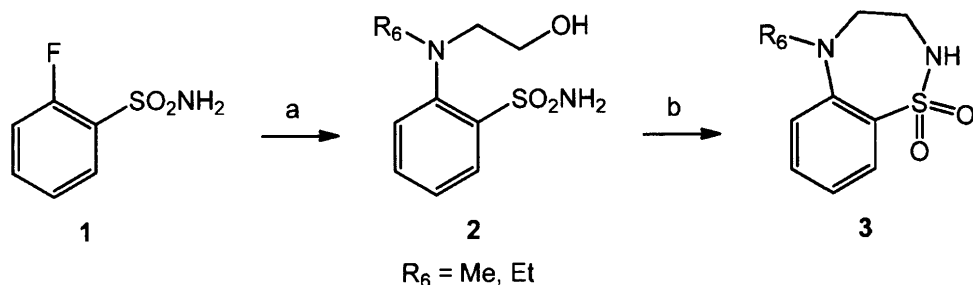
、12が得られる。当業者ならば、スキームのスルホンアミドは、11のベンジルアルコールの、限定されるものではないが、メシル酸基、トシル酸基、クロリド、ブロミド、またはヨードなどの脱離基への変換とその後の必要なアミン NHR_6 との反応および続いで塩化スルホニルなどのスルホニル化試薬との反応によって合成することができることを認識するであろう。反応体の十分な溶解度を確保するための、好適な補助溶媒の存在下でのエステル標準的な水性 LiOH 加水分解により、最終目的のカルボン酸が得られる。

【0091】

スキーム11

【化22】

10



条件：a) $\text{R}_1\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ；b) DIAD、 PS-PPh_3 、THF

20

【0092】

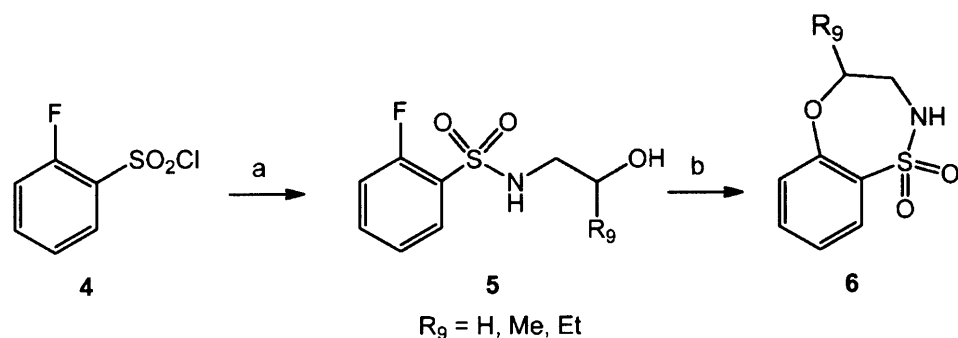
スキーム11は、本発明で使用する1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピンおよび1,1-二酸化5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピンの製造のための一般スキームを表す。この場合、出発材料として示される2-フルオロベンゼンスルホンアミドは市販されている。フッ素を適当なエチレンジアミンで置換した後に光延反応を行うと必要な中間体3が得られる。

【0093】

スキーム12

【化23】

30



条件：a) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{R}^2)\text{OH}$ 、 K_2CO_3 、THF/ H_2O ；b) $t\text{-BuOK}$ 、DMSO

40

【0094】

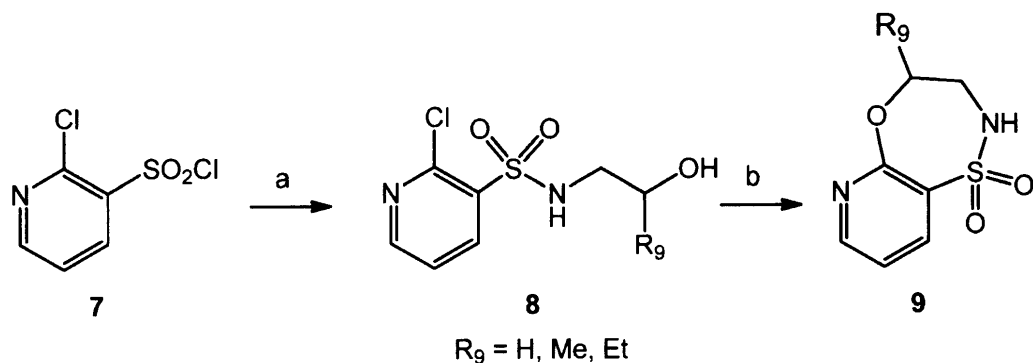
スキーム12は、本発明で使用する1,1-二酸化3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン、1,1-二酸化4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン、および1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピンの製造のための一般スキームを表す。この場合、出発材料として示される2-フルオロ塩化ベンゼンスルホニルは市販されている。適当なアミノアルコールとの反応の後にフルオリドの置換を行うと必要な中間体6が得られる。

50

【0095】

スキーム 13

【化24】



10

条件：a) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{R}_3)\text{OH}$ 、 K_2CO_3 、 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ；b) $t\text{-BuOK}$ 、 DMSO

【0096】

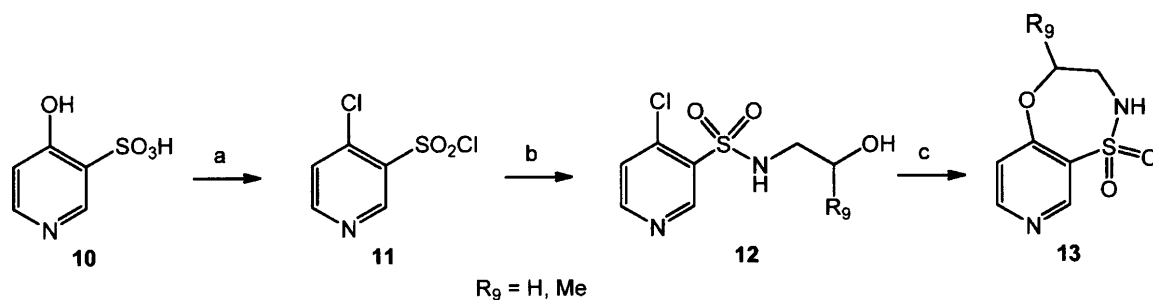
スキーム 13 は、本発明で使用する 1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン、1, 1-二酸化 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン、および 1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンの製造のための一般スキームを表す。この場合、出発材料として示される 2-フルオロピリジン-3-スルホニルクロリドは市販されている。適当なアミノアルコールとの反応の後にフルオリドの置換を行うと必要な中間体 9 が得られる。

20

【0097】

スキーム 14

【化25】



30

条件：a) POCl_3 、 PCl_5 ；b) $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}(\text{R}_4)\text{OH}$ 、 K_2CO_3 、 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ；c) $t\text{-BuOK}$ 、 DMSO

【0098】

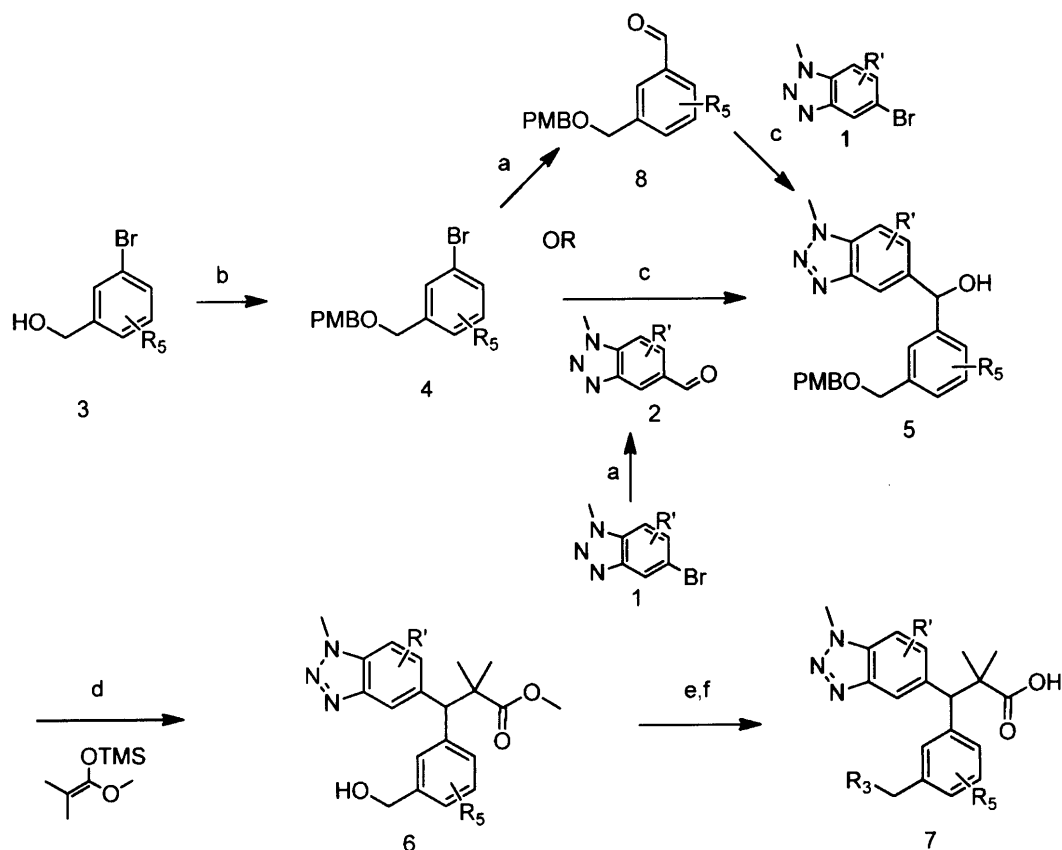
スキーム 14 は、本発明で使用する 1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン、1, 1-二酸化 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン、および 1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンの製造のための一般スキームを表す。この場合、出発材料として示される 4-ヒドロキシピリジン-3-スルホン酸は市販されている。適当なアミノアルコールとの反応の後にフルオリドの置換を行うと必要な中間体 13 が得られる。

40

【0099】

スキーム 15

【化 26】



条件：a) $n\text{-BuLi}$ 、DMF、THF；b) NaH 、 PMBCl 、DMF；c) $t\text{-BuLi}$ 、THF；d) TiCl_4 、DCM；e) R_3H 、 Bu_3P 、1、1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、THF；f) LiOH 、 MeOH 、THF。

【0100】

スキーム15は、式(I)に従う化合物の製造のための一般スキームを表す。スキーム15では、 R_3 および R_5 は式(I)に関して定義される通りであり、 R' は O-C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルキルである。トリアゾール1は市販されているかまたは容易に入手可能な材料から合成することができる。反応条件はスキームにおいて上記される通りであるが、当業者ならば、使用する反応条件および／または試薬において特定の改変が可能であることを認識するであろう。

【0101】

好適な溶媒の存在下、トリアゾール1を n -ブチルリチウムおよびDMFで処理すると所望のアルデヒド生成物2が得られる。アルデヒド2のカップリング相手は、まずベンジルアルコール3をそのパラメトキシベンジルエーテルとして保護することによって得られる。代替の保護基も可能であると考えられる。アルデヒド2とブロミド4のカップリングは、ブロミドをまず t -ブチルリチウムで処理し、次いでアルデヒドを添加することによって達成することができる。中間体アルコール6は、アルコール5をルイス酸の存在下、適当なシリルケテンアセタールで処理することから生じる。合成の完了は、必要なスルホンアミドとの光延反応の後にエステルの加水分解により達成することができ、生成物7が得られる。当業者ならば、7のようなスルホンアミドは、6のベンジルアルコールの、限定されるものではないが、メシル酸基、トシル酸基、クロリド、ブロミド、またはヨージドなどの脱離基への変換とその後の必要なアミン NHR_6 との反応および続いての塩化スルホンなどのスルホン化試薬との反応によって合成することができることを認識するであろう。

【0102】

また、当業者ならば、中間体5はブロミド1とアルデヒド8をカップリングすることに

よっても製造できることを認識するであろう。

【0103】

生物活性

上述のように、式Iに従う化合物はNrf2レギュレーターであり、呼吸器系障害、糖尿病性腎症／慢性腎疾患、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症および炎症性腸疾患）、眼疾患（例えば、AMD）フックス、およびブドウ膜炎）、心血管疾患、急性腎傷害、放射線の局所的影響、および腎移植などの酸化ストレス成分を呈するヒト疾患の治療または予防において有用である。

【0104】

式Iに従う化合物の生物活性は、候補化合物のNrf2拮抗薬としての活性を測定するための任意の好適なアッセイ、ならびに組織およびin vivoモデルを用いて測定することができる。

10

【0105】

式(I)の化合物の生物活性は下記の試験によって実証される。

【0106】

BEAS-2B NQO1 MTTアッセイ

DTジアホラーゼとも呼ばれるNAD(P)H：キノンオキシドレダクターゼ1(NQO1)は、キノンの必須のNAD(P)H依存性二電子還元を触媒し、一電子還元から生じるフリーラジカルおよび反応性酸素種の毒性作用および新生物作用から細胞を保護するホモ二量体FAD含有酵素である。NQO1の転写はNrf2により微調節され、従って、NQO1活性はNrf2活性化の良好なマーカーである。1日目に、冷凍BEAS-2B細胞(ATCC)を水浴で解凍し、計数し、および250,000細胞/mLの密度で再懸濁させる。50マイクロリットルの細胞を384ウェル黒色透明底プレートに播種する。プレートを37℃、5%CO₂で一晩インキュベートする。2日目に、プレートを遠心分離し、50nLの化合物または対照を細胞に加える。次に、プレートを37℃、5%CO₂で48時間インキュベートする。4日目に、培地をプレートから吸引し、13μLの1倍Cell Signaling Technologies溶解バッファーを、10mLの溶解バッファーにつき1個のComplete, Mini、EDTA不含プロテアーゼ阻害剤(Roche)を加えることにより粗細胞溶解液を作製する。溶解後、プレートを室温で20分間インキュベートする。2マイクロリットルの溶解液を使用のためにCell Titer Gloアッセイ(Promega)に取り出し、NQO1活性の測定のためにMTTカクテルを作製する(Prochaska et. al. 1998)。50マイクロリットルのMTTカクテルを各ウェルに加え、プレートを遠心分離し、Envisionプレートリーダー(Perkin Elmer)にて吸光度570nmラベルを用いて30分間分析する。生成物の形成を動態学的に測定し、吸光度の変化(ΔOD/分)を化合物濃度の対数に対してプロットした後に3-パラメーターフィッティングを行うことによりNQO1特異的活性誘導のpEC₅₀を計算する。

20

30

【0107】

本明細書に記載の総ての例がBEAS-2B細胞においてNQO1特異的酵素活性を有しており、EC₅₀は特に断りのない限り>10μM~<10nMの間であった(下表参照)。EC₅₀<10nM(++++)、EC₅₀10~100nM(+++)、EC₅₀100nM~1μM(++), EC₅₀1~10μM(+), EC₅₀>10μM(X)、または測定せず(ND)。

40

【0108】

【表 1】

例#	EC ₅₀	例#	EC ₅₀	例#	EC ₅₀	例#	EC ₅₀	例#	EC ₅₀
1	++	55	++	110	ND	165	+	216	++++
2	++	56	++	111	++	166	++++	217	+++
3	++	57	+	112	++	167	+	218	+++
4	+	58	-	113	++	*168	+	219	++
5	+++	59	-	114	+	169	+	220	+++
6	+	60	ND	115	+	170	++	221	+++
7	-	61	++++	116	+	171	+	222	++++
8	++	62	+	117	+	172	+	223	+++
9	-	63	+	118	+++	173	++	224	+
10	+++	64	++	119	++++	174	++	225	++
11	++++	65	+	120	++	175	++++	226	+
12	++	66	+	121	+	176	++	227	++++
13	++++	67	++	122	+	177	++	228	++
14	++	68	+++	123	+++	178	++	229	+++
15	+++	69	+	124	+	179	++	230	+++
16	+++	70	-	125	+++	180	++	231	+++
17	+	71	-	126	++	181	+++	232	++
18	+++	72	+++	127	++	182	++++	233	++
19	++++	73	+++	128	++	183	+++	234	+
20	++++	74	++	129	++	184	++++	235	+
21	++++	75	++	130	+++	185	++	236	++
22	++++	76	++	131	+	186	++	237	++
23	++++	77	++	132	++	187	+	238	++
24	++++	78	+	133	++++	188	++	239	+++
25	+++	79	+++	134	+	189 異性体 M1	++	240	++
26	+++	80	-	135	+	189 異性体 N1	+++	241	+
27	+++	81	+	136	-	190 異性体 M1	+++++	242	++
28	++	82	-	137	ND	190 異性体 N1	++++	243	+
29	++	83	+	138	ND	191 異性体 M1	++++	244	+
30	++	84	+	139	-	191 異性体 N1	++++	245	++

10

20

30

40

31	++	85	-	140	ND	192	+++++	246	++
32	+++	86	-	141	-	193	+++++	247	++
33	++	87	++++	142	-	194	+++	248	++
34a	+++	88	+++	143	ND	195	+	249	+++
34b	+++	89	++	144	+	196	++	250	+++
35	++++	90	+	145	++	197	+	251	+
36	++++	91	++	146	++	198	++	252	+++
37	+++	92	++	147	++	199	+++	253	+++
38	++++	93	++	148	++	200	++	254	+
39	+++	94	-	149	+++	201	+++	255	+++
40	++++	95	++	*150	++	202	++++	256	++
41	++++	96	++	151	+++	203	+++	257	++++
42	++++	97	+	152	+++	204	+++	258	+
43	++++	98	+	153	++	205	+++	259	+
44	++++	99	++	154	+++	206	+++	260	++
45	++++	100	+	155	+++	207	++	261	++
46	++	101	++	156	++++	208 異性体 M1	++	262	++
47	-	102	+	157	+	208 異性体 N1	++	263	+
48	+	103	+	158	++	209	+++	264	+
49	ND	104	+	159	+	210	++++	265	+++
50	+	105	+	160	++	211	+++	266	++
51	-	106	+	161	+	212	+++	267	+
52	+	107	++	162	++	213	++++	268	++++
53	+	108	+	*163	+	214	+++	269	++++
54	-	109	+	164	++	215	++++	270	++++

* 一部の測定ではEC₅₀>10μMであった

【0109】

Nrf2-Keap1 FPアッセイ

Nrf2-Keap1相互作用の1つのモデルは、Nrf2上のNeh2ドメイン内の2つの結合部位を介したものである。これら2つの部位はDLG結合モチーフ（閂(latch)ドメイン、μM親和性）およびETGE結合モチーフ（蝶番(hinge)ドメイン、nM親和性）と呼ばれる。Keap1タンパク質は、N末端領域（NTR）、a broad complex, tramtrack, and brickwork domain（BTB）、介在領域（IVR）、ダブルグリシンリピートドメイン（DGRまたはKelch）、およびC末端領域からなる。Nrf2のNeh2ドメインのDLGおよびETGEモチーフはKeap1のKelchドメインと種々の親和性で結合する。Keap1-Kelch蛍光偏光（FP）アッセイでは、Nrf2のETGEモチーフとKeap1のKelchドメイン（321-609）を含有するTAMRA標的16マーペプチド(AFFAQLQLDEETGEFL)が使用される。このアッセイは、化合物がKeap1（361-609）とTAMRA標識ペプチドの間の結合に干渉するかどうかを判定する。TAMRA標識Nrf2ペプチドとKeap1（321-609）の結合は、高いFPシグナルを生じる。化合物がペプチドとタンパク質の間の結合に干渉すれば、それはアッセイシグナルを低下させる。よって、アッセイシグナルは結合阻害

に反比例する。

【0110】

FPアッセイ#1:

DMSO中、100倍化合物用量応答曲線(3倍希釈系)100nLを、Echoリキッドハンドリングシステム(Labcyte)を用いて384ウェル低容量黒色アッセイプレート(Greiner、#784076)にスタンプし、第6列および18列はDMSOを含む。最高濃度の化合物は第1列と13列に配置する。Keap1(321-609)を1倍アッセイバッファー(50mM Tris、pH 8.0、100mM NaCl、5mM MgCl₂、1mM DTT、2mM CHAPS、および0.005% BSA)で40nM(2倍)に希釈し、5μlを、金属チップディスペンサーを備えたMultidrop Combi(Thermo Electron Corporation)を用いて、化合物プレートの第18列を除く全てのウェルに加える。第18列には5μlのアッセイバッファーのみを加える。すぐに5μLの16nM(2倍)Tamra標識ペプチド(AFFAQLQLDEETGEFL、21st Century Biochemicals)をプレートの全てのウェルに加える。これらのプレートを500rpmで1分間回転させ、室温で1時間インキュベートし、Tamraプローブ向けに設計された励起(530/25nm)および発光(580/10nm)フィルターを備えたAnalyst GT(Molecular Devices)で読み取る。561nmダイクロイックミラーもAnalystで使用される。Keap1(321-609)およびTamra標識ペプチドの最終アッセイ濃度はそれぞれ20nMおよび8nMである。mPとして表される蛍光測定値がデータ変換に使用される。化合物活性は、このアッセイの対照(対照1はTamraペプチドとKeap1(321-609)をともに含有し(0%応答)、対照2はTamraペプチド単独を含有する(100%応答))に対して正規化された阻害パーセントに基づいて計算される。データ解析はソフトウェアパッケージAbase XE(Surrey、英国)を用いて取り扱う。%阻害値は方程式:

$$100 - (100 * ((\text{化合物応答} - \text{平均対照2}) / (\text{平均対照1} - \text{平均対照2})))$$
により計算される。

【0111】

pIC₅₀の計算については、Abase XEは4パラメーター方程式を使用する。

【0112】

本明細書に記載の総ての例が、特に断りのない限り列挙されているように(下表参照)Keap1/Nrf2 FPアッセイにおいて活性を有していた。IC₅₀ < 10nM(++++)、IC₅₀ 10~100nM(++++)、IC₅₀ 100nM~1μM(+++)、IC₅₀ 1~10μM(++)、IC₅₀ 10~100μM(+)、IC₅₀ > 100μM(X)、または測定せず(ND)。

【0113】

【表 2】

例#	IC ₅₀	例#	IC ₅₀	例#	IC ₅₀	例#	IC ₅₀	例#	IC ₅₀
1	++++	54	+++	108	+++	169	+++	218	++++
2	++++	55	++++	109	++	170	+++	219	+++
3	++++	56	++++	110	ND	171	++++	220	++++
4	+++	57	++++	111	++	172	+++	221	++++
5	++++	58	+++	112	+++	173	++++	222	++++
6	++++	59	++++	113	++	174	+++	223	++++
7	++	60	ND	114	++	175	++++	224	++++
8	++++	61	++++	115	++++	176	++++	225	+++
9	++	62	+++	116	++++	177	++++	226	++++
10	++++	63	++++	117	++++	178	++++	227	++++
11	+++++	64	++++	118	++++	179	++++	228	++++
12	++++	65	++++	119	++++	180	++++	229	++++
13	+++++	66	+++	120	++++	181	++++	230	++++
14	++++	67	++++	121	+++	182	++++	231	++++
15	++++	68	++++	122	+++	183	++++	232	++++
16	+++++	69	++++	123	++++	184	++++	233	+++
17	++++	70	++++	124	++++	185	+++	234	+++
18	+++++	71	++++	125	++++	186	++++	235	+++
19	++++	72	++++	126	+++	187	+++	236	+++
20	+++++	73	++++	127	++++	188	++++	237	+++
21	++++	74	+++	128	++++	189 異性体 M1	++++	238	++++
22	+++++	75	++++	129	++++	189 異性体 N1	++++	239	++++
23	+++++	76	+++	130	++++	190 異性体 M1	++++	240	++++
24	+++++	77	++++	131	++++	190 異性体 N1	++++	241	++++
25	++++	78	++++	132	++++	191 異性体 M1	++++	242	++++
26	+++++	79	++++	133	++++	191 異性体 N1	+++++	243	+++
27	++++	80	++	134	++++	192	+++++	244	++++
28	++++	81	++++	135	++++	193	++++	245	++++
29	++++	82	++	136	++++	194	++++	246	++++
30	++++	83	++++	145	++++	195	+++	247	++++
31	++++	84	++++	146	++++	196	+++	248	++++

10

20

30

40

32	++++	85	++++	147	++++	197	++++	249	++++
33	++++	86	+++	148	++++	198	++++	250	++++
34a	++++	87	++++	149	++++	199	++++	251	+
34b	++++	88	++++	150	++++	200	++++	252	++++
35	++++	89	++++	151	++++	201	++++	253	++++
36	++++	90	+++	152	++++	202	++++	254	++++
37	++++	91	+	153	++++	203	++++	255	++++
38	++++	92	++++	154	++++	204	++++	256	++++
39	++++	93	++	155	++++	205	++++	257	++++
40	++++	94	-	156	++++	206	++++	258	+++
41	++++	95	+++	157	+++	207	++++	259	+++
42	++++	96	++	158	++++	208 異性体 M1	++++	260	+++
43	++++	97	++	159	++++	208 異性体 N1	++++	261	+++
44	++++	98	++	160	++++	209	++++	262	+++
45	++++	99	+	161	+++	210	++++	263	++
46	+++	100	++	162	+++	211	++++	264	++
47	+++	101	+++	163	++	212	++++	265	++++
48	+++	102	++	164	++++	213	++++	266	+++
49	ND	103	++	165	+++	214	++++	267	++
50	+++	104	+	166	++++	215	++++	268	++++
51	++	105	++	167	+++	216	++++	269	++++
52	+++	106	++	168	++++	217	++++	270	+++
53	+++	107	+++						

【0114】

F P アッセイ # 2

DMSO中10点の片対数希釈曲線を、最終アッセイ濃度の100倍となるように96ウェルポリプロピレンプレートで作成する。次に、化合物曲線をアッセイバッファー（50mM Tris、pH8.0、100mM NaCl、5mM MgCl₂、1mM DTT、2mM CHAPS、および0.005% BSA）で10倍希釈する。Costar 384ウェル黒色ポリスチレンアッセイプレート（Corning、#3573）に、5μLの10倍化合物用量応答曲線を加え、第1列、12列、13列、および24列にはDMSOのみを入れる。最高濃度の化合物は第2列と14列に配置する。Keap1（321-609）をアッセイバッファーで17.5nM（2.5倍）に希釈し、20μLを、第12列および24列（A～H行）を除く総てのウェルに加え、第12列および24列には代わりに20μLのアッセイバッファーを加える。すぐに、アッセイバッファー中4nM（2倍）のTamara標識ペプチド（AFFAQLQLDEETGEFL、21st Century Biochemicals）25μLを、第12列および24列（I～P行）を除く総てのウェルに加え、第12列および24列には代わりに25μLのアッセイバッファーを加える。このアッセイプレートをホイルフィルムで密封し、室温で1時間、600rpmで振盪した後、TAMRA FP光モジュール（540/20nm励起フィルターおよび590/20nm発光フィルター）を備えたPherastar（BMG）で読み取る。mPとして表される蛍光測定値をデータ変換に用いる。Keap1（321-60

9) および T a m r a 標識ペプチドの最終アッセイ濃度はそれぞれ 7 nM および 2 nM である。各プレートについて、最小値を 35 mP に設定した後に P h e r a s t a r の増分を調整する。平均バックグラウンド読み取りは各サンプルから自動的に差し引かれる。化合物活性は、そのアッセイにおける対照に（対照 1 は T a m r a ペプチドおよび K e a p 1 (321-609) をともに含有し (0% 応答)、対照 2 は T a m r a ペプチド単独を含有する (100% 応答)）対して正規化された阻害率に基づいて計算する。第 12 列および 24 列 (I ~ P 行) に K e a p 1 (321-609) のみを含有する対照 3 はバックグラウンドに使用する。データ解析は、P r i s m にて、まず、 $x = \log x$ を用いて % 阻害値を変換し、次に非線形回帰方程式シグモイド用量反応曲線（可変傾斜）を用いて pIC_{50} 値を決定することによって値取り扱う。% 阻害率 = $100 * (1 - ((\text{化合物応答} - \text{平均最小値}) / (\text{平均最大値} - \text{平均最小値})))$ 。

10

【0115】

本明細書に記載の総ての例が、特に断りのない限り列挙されているように（下表参照）K e a p 1 / N r f 2 F P アッセイにおいて活性を有していた。 $IC_{50} < 10 \text{ nM}$ (+++++)、 $IC_{50} 10 \sim 100 \text{ nM}$ (++++)、 $IC_{50} 100 \text{ nM} \sim 1 \mu\text{M}$ (+++)、 $IC_{50} 1 \sim 10 \mu\text{M}$ (++)、 $IC_{50} 10 \sim 100 \mu\text{M}$ (+)、 $IC_{50} > 100 \mu\text{M}$ (X)、または測定せず (ND)。

【0116】

【表 3】

20

例#	IC ₅₀
137	++
138	+++
139	+++
140	+++
141	+++
142	+++
143	ND

30

【0117】

使用方法

本発明の化合物は N r f 2 レギュレーターであり、COPD、喘息、線維症、慢性および急性喘息、環境暴露続発性肺疾患、急性肺感染、慢性肺感染、 $\alpha 1$ アンチトリプシン疾患、嚢胞性線維症、自己免疫疾患、糖尿病性腎症、慢性腎疾患、敗血症誘発性急性腎傷害、急性腎傷害 (AKI)、腎移植の際に見られる腎疾患または機能不全、肺動脈性高血圧症、アテローム性動脈硬化症、高血圧症、心不全、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病 (AD)、自閉症、フリードライヒ運動失調症 (FA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症 (MS)、炎症性腸疾患、結腸癌、新生血管（萎縮型）AMD および新生血管（滲出型）AMD、眼外傷、フックス角膜内皮変性症 (FEC D)、ブドウ膜炎または他の炎症性眼病態、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、毒素誘発性肝疾患（例えば、アセトアミノフェン誘発性肝疾患）、ウイルス性肝炎、硬変、乾癬、皮膚炎／放射線の局所的影響、放射線被爆による免疫抑制、子癇前症、および高所病を含む呼吸器系および非呼吸器系障害の治療または予防に有用である。

40

【0118】

よって、別の態様において、本発明は、このような病態を治療する方法を対象とする。

【0119】

本発明の治療方法は、式 I に従う化合物またはその薬学上許容可能な塩の安全かつ有効

50

な量を、それを必要とする患者に投与することを含んでなる。

【0120】

本明細書で使用する場合、病態に関して「治療」とは、
を意味する。

(1) その病態またはその病態の生物学的発現のうち1以上を改善または予防すること、
(2) (a) その病態につながるもしくはその病態の原因である生物学的カスケードの1
以上の点、または(b) その病態の生物学的発現のうち1以上に干渉すること、(3) そ
の病態に関連する症状もしくは影響のうち1以上を軽減すること、または(4) その病態
もしくはその病態の生物学的発現のうちの1以上の進行を緩徐化することを意味する。

【0121】

当業者ならば、「予防」が絶対的な用語でないことを認識するであろう。医学では、「
予防」は、病態もしくはその生物学的発現の尤度もしくは重症度を実質的に減らすため、
またはこのような病態もしくはその生物学的発現の発症を遅延させるための薬物の予防的
投与を意味すると理解される。

【0122】

本明細書で使用する場合、本発明の化合物または他の薬学上活性な薬剤に関して「安全
かつ有効な量」は、健全な医学的判断の範囲内で患者の病態を治療するのに十分であるが
、' 重篤な副作用を回避するのに十分低い化合物の量(妥当な利益/リスク比で)を意
味する。化合物の安全かつ有効な量は、選択される特定の化合物(例えば、化合物の効力
、有効性、および半減期を考慮)；選択される投与経路；治療される病態；治療される病
態の重症度；治療される患者の年齢、大きさ、体重、および健康状態；治療される患者の病
歴；治療の期間；併用療法の性質；所望の治療効果；および類似の因子によって異なるが
、やはり当業者によって慣例的に決定できる。

【0123】

本明細書で使用する場合、「患者」は、ヒトまたはその他の動物を意味する。

【0124】

本発明の化合物は、全身投与および局所投与の療法を含むいずれの適な投与経路によっ
て投与してもよい。全身投与としては、経口投与、非経口投与、経皮投与、直腸投与、お
よび吸入による投与が含まれる。非経口投与は、腸内、経皮、または吸入以外の投与経路
を意味し、一般に注射または注入による。非経口投与としては、静脈内、筋肉内、および
皮下注射または注入が含まれる。吸入は、口腔を介する吸入か鼻腔を介する吸入を問わず
、患者の肺への投与を意味する。局所投与としては、皮膚への適用、ならびに眼内、耳内
、腔内、および鼻腔内投与が含まれる。

【0125】

本発明の化合物は、1回で投与してもよいし、または複数の用量が所与の期間に種々の
時間間隔で投与される投与計画に従って投与してもよい。例えば、用量は1日に1回、2
回、3回、または4回投与してよい。用量は所望の治療効果が達成されるまで、または所
望の治療効果を維持するために無期限に投与してよい。本発明の化合物に好適な投与計画
は、吸収、分布、および半減期などの化合物の薬物動態特性によって決まり、当業者なら
ば決定することができる。加えて、本発明の化合物の好適な投与計画は、そのような計画
が投じられる期間を含め、治療される病態、治療される病態の重症度、治療される患者の
年齢および健康状態、治療される患者の病歴、併用療法の性質、所望の治療効果、および当
業者の知識および専門技術の範囲内の類似の因子によって決まる。このような当業者には
、好適な投与計画がその投与計画に対する個々の患者の応答が得られた際に、または個々
の患者が変化を必要とする場合には経時的に調整を必要とする場合があることが理解され
るであろう。

【0126】

典型的な1日用量は、選択される特定の投与経路によって異なり得る。経口投与の典型
的な用量は、1mg~1,000mg/人/日の範囲である。好ましい用量は1日1回1
~500mgであり、より好ましくは1~100mg/人/日である。IV用量は0.1

10

20

30

40

50

～1, 000 mg/日の範囲であり、好ましくは0.1～500 mg/日であり、より好ましくは0.1～100 mg/日である。吸入1日用量は10 µg～10 mg/日の範囲であり、好ましくは10 µg～2 mg/日、より好ましくは50 µg～500 µg/日である。

【0127】

加えて、本発明の化合物は、プロドラッグとして投与してもよい。本明細書で使用する場合、本発明の化合物の「プロドラッグ」は、患者に投与した際に、*in vivo*で最終的に本発明の化合物を遊離する本化合物の機能的誘導体である。本発明の化合物のプロドラッグとしての投与は、当業者が以下の1以上を行うことができるようにする：(a) *in vivo*において本化合物の発現を改変すること；(b) *in vivo*において本化合物の作用期間を改変すること；(c) *in vivo*において本化合物の輸送または分布を改変すること；(d) *in vivo*において本化合物の溶解度を改変すること；および(e) 本化合物で直面する副作用または他の問題点を克服すること。プロドラッグを調製するために使用される典型的な機能的誘導体は、*in vivo*において化学的または酵素的に決断される化合物の修飾を含む。リン酸塩、アミド、エーテル、エステル、チオエステル、炭酸塩、およびカルバミン酸塩の調製を含むこのような修飾は当業者に周知である。

【0128】

組成物

本発明の化合物は、必ずではないが通常、患者に投与する前に医薬組成物として処方される。よって、別の態様において、本発明は、本発明の化合物と1以上の薬学上許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を対象とする。

【0129】

本発明の医薬組成物はバルク形態で調製および包装されてよく、この場合、本発明の化合物の安全かつ有効な量が抽出され、その後、粉末またはシロップとともに患者に与えることができる。あるいは、本発明の医薬組成物は単位投与形で調製および包装されてよく、この場合、物理的に別個の各単位は本発明の化合物の安全かつ有効な量を含有する。単位投与形で調製される場合、本発明の医薬組成物は一般に1 mg～1000 mgを含有する。

【0130】

本発明の医薬組成物は一般に、1種類の本発明の化合物を含有する。しかしながら、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、2種類以上の本発明の化合物を含有する。例えば、特定の実施形態では、本発明の医薬組成物は、2種類の本発明の化合物を含有する。加えて、本発明の医薬組成物は、場合により、1種類以上の付加的な薬学上有効な化合物を含んでなり得る。

【0131】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な賦形剤」は、医薬組成物への形状または稠度の付与に関与する薬学上許容可能な材料、組成物またはビヒクルを意味する。各賦形剤は、混合した際に、患者に投与した場合に本発明の化合物の有効性を実質的に低下させる相互作用および薬学上許容可能でない医薬組成物をもたらす相互作用が回避されるように医薬組成物の他の成分と適合しなければならない。加えて、各賦形剤は、当然のことながら、それを薬学上許容可能とするために十分に高純度でなければならない。

【0132】

本発明の化合物および薬学上許容可能な賦形剤または賦形剤は一般に、所望の投与経路による患者への投与に適合した投与形に処方される。例えば、投与形には、(1)錠剤、カプセル剤、カプレット剤、丸剤、トローチ剤、散剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、溶液、エマルジョン、サシェ剤、およびカシェ剤などの経口投与に適合した投与形；(2)無菌溶液、懸濁液、および再構成用散剤などの非経口投与に適合した投与形；(3)経皮パッチなどの経皮投与に適合した投与形；(4)坐剤などの直腸投与に適合した投与形；(5)乾燥粉末、エアロゾル、懸濁液、および溶液などの吸入に適合した投与形；

ならびに（６）クリーム、軟膏、ローション、溶液、ペースト、スプレー、フォーム、およびゲルなどの局所投与に適合した投与形が含まれる。

【０１３３】

好適な薬学上許容可能な賦形剤は、選択される特定の投与形によって異なる。加えて、好適な薬学上許容可能な賦形剤は、それらが組成物中で働き得る特定の機能のために選択され得る。例えば、ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、均一な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、安定な投与形の製造を助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者に投与された際に本発明の１または複数の化合物をある器官または身体部分から別の器官または身体部分に運搬または輸送するのを助けるそれらの能力のために選択され得る。ある種の薬学上許容可能な賦形剤は、患者のコンプライアンスを高めるそれらの能力のために選択され得る。

10

【０１３４】

好適な薬学上許容可能な賦形剤としては、下記の種の賦形剤：希釈剤、増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、造粒剤、被覆剤、湿潤剤、溶媒、補助溶媒、沈殿防止剤、乳化剤、甘味剤、香味剤、矯味剤、着色剤、固化防止剤、湿潤剤(hemectants)、キレート剤、可塑剤、増粘剤、抗酸化剤、保存剤、安定剤、界面活性剤、および緩衝剤が含まれる。当業者ならば、ある種の薬学上許容可能な賦形剤が２つ以上の機能を果たすことがあり、どのくらいの賦形剤が処方物中に存在するか、および他にどんな成分が処方物中に存在するかによって別の機能を果たすことがあることを認識するであろう。

20

【０１３５】

当業者は、本発明で使用するための適当な量で好適な薬学上許容可能な賦形剤を選択できるだけの知識と技量を有する。加えて、薬学上許容可能な賦形剤を記載し、好適な薬学上許容可能な賦形剤の選択に有用であり得る、当業者に利用可能ないくつかの情報源がある。例としては、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited)、およびThe Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)が挙げられる。

【０１３６】

本発明の医薬組成物は、当業者に公知の技術および方法を用いて調製される。当技術分野で慣用される方法のいくつかはRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)に記載されている。

30

【０１３７】

一態様において、本発明は、安全かつ有効な量の本発明の化合物と希釈剤または増量剤とを含んでなる、錠剤またはカプセル剤などの固体経口投与形を対象とする。好適な希釈剤および増量剤としては、ラクトース、スクロース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、セルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）、硫酸カルシウムおよび第二リン酸カルシウムが含まれる。経口固体投与形は、結合剤をさらに含んでなり得る。好適な結合剤としては、デンプン（例えば、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン）、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、トラガカントガム、グアーガム、ポビドン、およびセルロースおよびその誘導体（例えば、微晶質セルロース）が含まれる。経口固体投与形は、崩壊剤をさらに含んでなり得る。好適な崩壊剤としては、クロスポビドン、グリコール酸ナトリウムデンプン、クロスカルメロース、アルギン酸、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムが含まれる。経口固体投与形は、滑沢剤をさらに含んでなり得る。好適な滑沢剤としては、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、およびタルクが含まれる。

40

【０１３８】

別の態様において、本発明は、皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む、患者への非経

50

口的投与に適合した投与形を対象とする。非経口投与に適合した医薬処方物としては、抗酸化剤、バッファー、静菌剤、および処方物を意図されるレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性無菌注射溶液、ならびに沈殿防止剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁液が含まれる。これらの処方物は単位用量容器または複数用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供されてよく、使用直前に無菌液体担体、例えば、注射水の添加を必要とするだけのフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時調合注射溶液および懸濁液は、無菌散剤、顆粒剤、および錠剤から調製可能である。

【0139】

別の態様において、本発明は、吸入による患者への投与に適合した投与形を対象とする。例えば、本発明の化合物は、乾燥粉末、エアロゾル、懸濁液、または溶液として肺に吸入され得る。

10

【0140】

吸入による肺送達のための乾燥粉末組成物は、一般に、微粉粉末としての本発明の化合物を微粉粉末としての1以上の薬学上許容可能な賦形剤とともに含んでなる。乾燥粉末で使用するために特に適した薬学上許容可能な賦形剤は当業者の公知であり、ラクトース、デンプン、マンニトール、および単糖、二糖、および多糖を含む。

【0141】

乾燥粉末は、ドライパウダー形態で複数回（非定量用量）の薬剤を保存するために好適なリザーバーを備えたりザーバードライパウダー吸入器(reservoir dry powder inhaler) (RDPI)を介して患者投与し得る。RDPIは一般に、リザーバーから送達場所への各薬剤用量を計量するための手段を含む。例えば、この計量手段は、カップがりザーバーからの薬剤で満たされ得る第1の位置から、計量された薬剤用量が吸入のために患者に利用可能となる第2の位置へと可動である計量カップを含んでなり得る。

20

【0142】

あるいは、ドライパウダーは、複数用量ドライパウダー吸入器(multi-dose dry powder inhaler) (MDPI)で使用するためのカプセル（例えば、ゼラチンまたはプラスチック）、カートリッジ、またはブリスターパックで提供されてもよい。MDPIは、薬剤の複数の規定用量（またはその一部）を含有する（またはそうでなければ運搬する）複数用量パック内に薬剤を含んでなる吸入器である。ドライパウダーがブリスターパックとして提供される場合、それは薬剤をドライパウダー形態で包含するための複数のブリスターを含んでなる。ブリスターは一般に、それから薬剤を容易に放出させるための規定の様式で配置される。例えば、ブリスターはディスク型ブリスターパック上に略円形式で構成されてもよいし、またはブリスターは、例えばストリップまたはテープを含んでなる形態で延長されてもよい。各カプセル、カートリッジ、またはブリスターは、例えば、 $20\mu\text{g}$ ～ 10mg の間の本発明の化合物を含有する。

30

【0143】

エアロゾルは、本発明の化合物を液化噴射剤中に懸濁または溶解させることによって形成され得る。好適な噴射剤としては、ハロ炭素、炭化水素、およびその他の液化ガスが含まれる。代表的な噴射剤としては、トリクロロフルオロメタン（噴射剤11）、ジクロロフルオロメタン（噴射剤12）、ジクロロテトラフルオロエタン（噴射剤114）、テトラフルオロエタン（HFA-134a）、1, 1-ジフルオロエタン（HFA-152a）、ジフルオロメタン（HFA-32）、ペンタフルオロエタン（HFA-12）、ヘプタフルオロプロパン（HFA-227a）、ペルフルオロプロパン、ペルフルオロブタン、ペルフルオロペンタン、ブタン、イソブタン、およびペンタンが含まれる。本発明の化合物を含んでなるエアロゾルは一般に、定量噴霧式吸入器(MDI)を介して患者に投与される。このようなデバイスは当業者に公知である。

40

【0144】

エアロゾルは、界面活性剤、滑沢剤、補助溶媒およびその他の賦形剤など、処方物の物理的安定性を向上させるため、バルブ性能を向上させるため、溶解度を高めるため、また

50

は味を改善するために複数用量吸入器と一般に併用される付加的な薬学上許容可能な賦形剤を含有し得る。

【0145】

本発明の化合物を含んでなる懸濁液および溶液はまた、ネブライザーを介して患者に投与されてもよい。噴霧化に使用される溶剤または懸濁剤は、水、生理食塩水、アルコールまたはグリコール、例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど、またはそれらの混合物といった薬学上許容可能ないずれの液体であってもよい。生理食塩水は、投与後に薬理活性をほとんどまたは全く示さない塩を使用する。アルカリ金属塩もしくはアンモニウムハロゲン塩（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム）などの両有機塩、またはカリウム、ナトリウムおよびアンモニウム塩などの有機塩、または例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、酒石酸などの有機酸がこの目的で使用できる。

10

【0146】

他の薬学上許容可能な賦形剤を前記懸濁液または溶液に加えてもよい。本発明の化合物は、無機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸および／もしくはリン酸；有機酸、例えば、アスコルビン酸、クエン酸、酢酸、および酒石酸など；錯化剤、例えば、EDTAもしくはクエン酸およびそれらの塩；またはビタミンEもしくはアスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって安定化され得る。これらは、本発明の化合物を安定化させるために単独で使用しても併用してもよい。塩化ベンザルコニウムまたは安息香酸およびそれらの塩などの保存剤を添加してもよい。特に界面活性剤の物理的懸濁液安定性を向上させるために界面活性剤を添加してもよい。これらには、レシチン、ジオクチルスルホコハク酸二ナトリウム、オレイン酸およびソルビタンエステルが含まれる。

20

【0147】

式(I)の化合物およびその薬学上許容可能な塩は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の予防または治療に使用可能な1以上の他の薬剤、例えば、抗原免疫療法、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、NSAID、ロイコトリエンモジュレーター、iNOS阻害剤、トリプターゼ阻害剤、IKK2阻害剤、p38阻害剤、Syk阻害剤、エラスターゼ阻害剤などのプロテアーゼ阻害剤、インテグリン拮抗薬（例えば、 β -2インテグリン拮抗薬）、アデノシンA2a作動薬、クロモグリク酸ナトリウムなどのメディエーター放出阻害剤、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、DP1拮抗薬、DP2拮抗薬、PI3K δ 阻害剤、ITK阻害剤、LP（リゾホスファチジン）阻害剤またはFLAP（5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質）阻害剤、気管支拡張薬（例えば、ムスカリン性拮抗薬、 β -2作動薬）、メトトレキサート、および類似の薬剤；モノクローナル抗体療法、例えば、抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1および類似の薬剤；サイトカイン受容体療法、例えば、エタネルセプトおよび類似の薬剤；抗原非特異的免疫療法（例えば、インターフェロンまたはその他のサイトカイン／ケモカイン、CCR3、CCR4またはCXCR2拮抗薬などのケモカイン受容体モジュレーター、その他のサイトカイン／ケモカイン作動薬または拮抗薬、TLR作動薬および類似の薬剤）と併用可能である。

30

【0148】

本化合物はまた、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン、アザチオプリン、シロリムス、ダクリズマブ、バシリキシマブ、またはOKT3を含む移植を補助するための薬剤とも併用可能である。

40

【0149】

本化合物はまた、糖尿病のための薬剤：メトホルミン（ビグアニド）、メグリチニド、スルホニル尿素、DPP-4阻害剤、チアゾリジンジオン、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アミリンミメティクス、インクレチンミメティクス、インスリンとも併用可能である。

【0150】

本化合物は、利尿剤、ACE阻害剤、ARBs、カルシウムチャネル遮断薬、および β 遮断薬などの抗高血圧薬と併用可能である。

50

【0151】

本発明の一実施形態は、1または2種類の他の治療薬を含んでなる組合せを包含する。適当であれば、他の1または複数の治療成分は、その治療成分の活性および／または安定性および／または物理的特性、例えば溶解度を至適化するために塩、例えば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩または酸付加塩、またはプロドラッグ、またはエステル、例えば、低級アルキルエステル、または溶媒和物、例えば、水和物の形態で使用されてよいことが当業者には自明である。また、適当であれば、治療成分は光学的に純粋な形態で使用されてよいことも自明である。

【0152】

上記で言及した組合せは、医薬処方物の形態で使用するために提供され得ることが好都合であり、従って、上記で定義された組合せを薬学上許容可能な希釈剤または担体とともに含んでなる医薬処方物は、本発明のさらなる態様に相当する。

10

【0153】

このような組合せの個々の化合物は、別個のまたは組合せられた医薬処方物で逐次または同時に投与され得る。一実施形態では、個々の化合物は組合せ医薬処方物で同時に投与される。既知の治療薬の適当な用量は当業者には容易に認識される。

【0154】

よって、本発明は、さらなる態様において、本発明の化合物の組合せを別の治療上有効な薬剤とともに含んでなる医薬組成物を提供する。

20

【実施例】

【0155】

以下の実施例は本発明を説明する。これらの実施例は本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、本発明の化合物、組成物、および方法を製造および使用するために当業者に指針を与えることを意図する。本発明の特定の実施形態が記載されるが、当業者ならば、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく種々の変更および改変が行えることを認識するであろう。

【0156】

温度は総て摂氏度で示し、溶媒は総て利用可能な最高純度であり、反応は総て、要すれば、アルゴン (Ar) または窒素 (N₂) 雰囲気中、無水条件下で行う。

【0157】

30

Ana l t e c h シリカゲル GF および E. Mer c k シリカゲル 60 F-254 薄層プレートは薄層クロマトグラフィーに使用した。フラッシュおよび重力の両クロマトグラフィーは E. Mer c k K i e s e l ゲル 60 (230~400メッシュ) シリカゲルで行った。本適用で精製に使用した C o m b i F l a s h (商標) システムは I s c o , I n c . から購入した。C o m b i F l a s h (商標) 精製は、プレパックシリカゲルカラム、UV波長 254 nm を備えた検出器および種々の溶媒または溶媒組合せを用いて行った。

【0158】

分取 HPLC は、G i l s o n 分取システムを可変波長 UV 検出とともに、または A g i l e n t 質量分析 A u t o P r e p (MDAP) システムを質量および可変波長 UV の両検出とともに用いて行った。種々の逆相カラム、例えば、L u n a 5 m C 18 (2) 100A、S u n F i r e C 18、X B r i d g e C 18、A t l a n t i c s T 3 を、精製に使用する条件に依存するカラムサポートを選択して精製に使用した。本化合物は CH₃CN および水の勾配を用いて溶出する。中性条件は CH₃CN および水の勾配を改質剤の添加無く使用し、酸性条件は酸改質剤、通常には 0.1% TFA (CH₃CN および水の両方に添加) を使用し、塩基性条件は塩基性改質剤、通常には 0.1% NH₄OH (水に添加) を使用した。分析的 HPLC は、A g i l e n t システム、S h i m a d z u / S c i e x L C M S を可変波長 UV 検出とともに使用し、0.02 または 0.1% TFA 改質剤 (各溶媒に添加) を含む CH₃CN および水勾配を用いる逆相クロマトグラフィーを用いて行った。LC-MS は、P E S c i e x シングル四重極 150

40

50

EX LC-MS装置、またはWaters ZQシングル四重極LC-MS装置のいずれかを用いて測定した。本化合物は、逆相カラム、例えば、Thermo Hypersil Gold C18を用いて分析し、0.02% TFAなどの低パーセンテージの酸改質剤を含むCH₃CNおよび水の勾配を用いて溶出する。

【0159】

分取キラルSFCは、Thar/Waters分取SFCシステムを一波長UV検出システムとともに使用して行った。種々のキラルSFCカラム、例えば、Chiralpak IA、IC、AY、ADを精製に使用した。これらの化合物は、超臨界流体CO₂および補助溶媒、例えば、MeOH、EtOH、IPA、および化合物の選択性に基づいた種々の比でのこれら溶媒の組合せを使用して溶出する。改質剤(0.1%のTFA、NH₄OH、DEA)が必要に応じて使用される。

10

【0160】

分析的キラルSFCは、Thar/Waters SFCシステムを可変波長UV検出とともに用いて行った。種々のキラルSFCカラム、例えば、Chiralpak IA、IB、IC、ID、AY、AD、AS、CCL4を精製に使用した。本化合物は、超臨界流体CO₂および補助溶媒、例えば、MeOH、EtOH、IPA、および化合物の選択性に基づいた種々の比でのこれら溶媒の組合せを使用して溶出する。改質剤(0.1%のTFA、NH₄OH、DEA)が必要に応じて使用される。

【0161】

セライト(商標)は、酸で洗浄した珪藻土シリカから構成される濾過助剤であり、Mannville Corp.、デンバー、コロラド州の登録商標である。Isolute(商標)は、官能基を有するシリカゲルに基づく吸着剤であり、Biotage ABCorp.、スウェーデンの登録商標である。

20

【0162】

核磁気共鳴スペクトルは、Bruker AVANCE 400またはBruker DPX 400分光計を用いて400MHzで記録した。CDCl₃はジュウテリオクロロホルムであり、DMSO-d₆はヘキサジュウテリオジメチルスルホキシドであり、MeODはテトラジュウテリオメタノールであり、CD₂Cl₂はジュウテリオジクロロメタンである。化学シフトは、内部標準テトラメチルシラン(TMS)から低磁場側へppm(100万分の1)(δ)で報告するか、またはNMR溶媒(例えば、CDCl₃中CHCl₃)中の残余プロトンシグナルに対して校正する。NMRデータの略号は次の通りである:s=一重線、d=二重線、t=三重線、q=四重線、m=多重線、dd=二重の二重線、dt=二重の三重線、app=明瞭、br=幅広。Jは、Hertzにて測定されたNMR結合定数を示す。

30

【0163】

マイクロ波照射による反応混合物の加熱は、Biotage Initiator(登録商標)マイクロ波反応器にて行い、一般に高吸光度設定を用いた。

【0164】

ポリマーに基づく官能基(酸、塩基、金属キレーターなど)を含有するカートリッジまたはカラムを化合物の後処理の一部として使用できる。酸性反応混合物または生成物を中和または塩基性化するためには、「アミン」カラムまたはカートリッジを使用する。これらには、Applied Separationsから入手可能なNH₂アミノプロピルSPE-ed SPEカートリッジおよびUnited Chemical Technologies, Inc.から入手可能なジエチルアミノSPEカートリッジが含まれる。

40

【0165】

略号を下表に列挙する。他の総ての略号はACS Style Guide(American Chemical Society、ワシントンDC、1986)に記載される通りである。

【0166】

50

【表 4】

略号の表

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: トリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$: 酢酸パラジウム(II)
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)-フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	$(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$: ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド
Pd/C : パラジウム炭素	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$: 水酸化パラジウム/炭素
$[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$: クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I)二量体	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$: 酢酸ロジウム(II)二量体
Cs_2CO_3 : 炭酸セシウム	NaH : 水素化ナトリウム
CH_3CN または MeCN : アセトニトリル	DMSO : ジメチルスルホキシド
Et_3N または TEA : トリエチルアミン	THF : テトラヒドロフラン
TFA : トリフルオロ酢酸	HCl : 塩酸
MeI : ヨードメタン	H_2SO_4 : 硫酸
K_2CO_3 : 炭酸カリウム	DMF : N,N-ジメチルホルムアミド
NaOH : 水酸化ナトリウム	NaNO_2 : 亜硝酸ナトリウム
NaOMe : ナトリウムメトキシド	NaN_3 : アジ化ナトリウム
NaOAc : 酢酸ナトリウム	EtOAc : 酢酸エチル
NaHCO_3 : 重炭酸ナトリウム	NaCl : 塩化ナトリウム
Na_2SO_4 : 硫酸ナトリウム	Et_2O : ジエチルエーテル
NaIO_4 : 過ヨウ素酸ナトリウム	$\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$: トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム

10

20

30

40

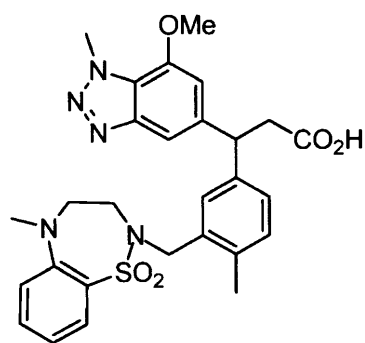
MgSO ₄ : 硫酸マグネシウム	NH ₄ Cl: 塩化アンモニウム	10
CH ₂ Cl ₂ または DCM: ジクロロメタン	NH ₄ OH: 水酸化アンモニウム	
MeOH: メタノール	NH ₄ OAc: 酢酸アンモニウム	
EtOH: エタノール	SnCl ₂ •2 H ₂ O: 塩化スズ(II)二水和物	
LiHMDS: リチウムヘキサメチルジシラザン	LDA: リチウムジイソプロピルアミド	
LiOH: 水酸化リチウム	LAH: 水素化リチウムアルミニウム	
DCE: 1,2-ジクロロエタン	n-BuLi: n-ブチルリチウム	20
PS-PPh ₃ : ポリマー支持トリフェニルホスフィン	m-CPBA: m-クロロ過安息香酸	
ADDP: (E)-ジアゼン-1,2-ジイルビス(ピペリジン-1-イルメタノン)	NBS: N-ブロモスクシンイミド	
DIAD: ジアゾジカルボン酸イソプロピル	DTBAD: アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル	
DIPEA: ジイソプロピルエチルアミン	KOt-Bu: カリウム tert-ブトキシド	30
AcOH: 酢酸	N ₂ : 窒素ガス	
mL: ミリリットル	TBAF: フッ化テトラブチルアンモニウム	
g: グラム	mmol: ミリモル	40
RT: 室温	mg: ミリグラム	
h: 時間	min: 分	

【0167】

実施例 1

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 2 7】

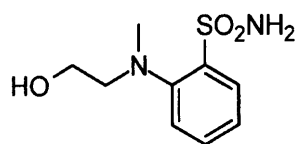


10

【0168】

2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化 2 8】



20

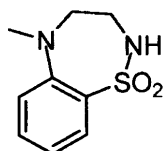
2-((メチルアミノ)エタノール)(9.64 mL、120 mmol)中、2-フルオロベンゼンスルホンアミド(2.102 g、12 mmol)の溶液を、マイクロ波照射を用いて130℃で30分間加熱し、再びマイクロ波を用いて130℃で30分間加熱した。この反応混合物をH₂O(100 mL)で希釈し、HCl(6 N、次いで、1 N)でpH 約5に調製し、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(2.4151 g、10.49 mmol、収率87%)を得た。LC-MS m/z 231 (M + H)⁺, 0.55 (保持時間)。

30

【0169】

1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン

【化 2 9】



40

THF(100 mL)中、2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(461 mg、2 mmol)の溶液に、DIAD(0.778 mL、4.00 mmol)、PS-PPh₃(1818 mg、4.00 mmol)を加えた。得られた反応混合物をRTで17時間攪拌するし、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン(310.1 mg、1.461 mmol、収率73.0%)を得た。LC-MS m/z 213 (M + H)⁺, 0.59 (保持時間)。

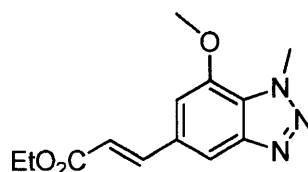
【0170】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5

50

ーイル) アクリル酸 (E) - エチル

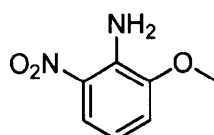
【化 3 0】



【 0 1 7 1 】

2-メトキシ-6-ニトロアニリン

【化 3 1】

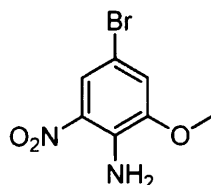


DMF (400 mL) 中、2-アミノ-3-ニトロフェノール (35 g、227 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (37.7 g、273 mmol) および MeI (17.04 mL、273 mmol) を室温で加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に、それを水に注いだ。生じた沈澱を濾取し、固体を水で洗浄して35 g (89%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 168.9 (M+H)⁺, 1.71 (保持時間)。

【 0 1 7 2 】

4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン

【化 3 2】

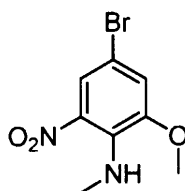


酢酸 (500 mL) 中、2-メトキシ-6-ニトロアニリン (35 g、208 mmol) の溶液に、NaOAc (27.3 g、333 mmol) および臭素 (11.80 mL、229 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温で20分間攪拌した。生じた沈澱を濾過し、水で洗浄し、真空ポンプで乾燥させ、50 g (95%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 248.9 (M+H)⁺, 1.78 (保持時間)。

【 0 1 7 3 】

4-ブロモ-2-メトキシ-N-メチル-6-ニトロアニリン

【化 3 3】



0℃にて、DMF (400 mL) 中、4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (50 g、202 mmol) の溶液に、NaH (5.83 g、243 mmol) を加えた。30分後、MeI (13.92 mL、223 mmol) を加え、この反応混合物をさらに30分間攪拌した。水 (1000 mL) を加えた。赤色沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾

10

20

30

40

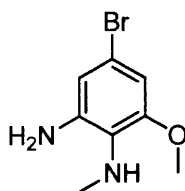
50

乾燥させ、50 g (71.8%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 263.0 (M+H)⁺, 1.86 (保持時間)。

【0174】

4-ブロモ-6-メトキシ-N1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【化34】



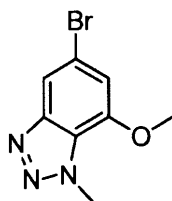
10

酢酸 (300 mL) 中、4-ブロモ-2-メトキシ-N-メチル-6-ニトロアニリン (25 g, 96 mmol) に、亜鉛 (18.78 g, 287 mmol) を少量ずつ加えた。次に、この反応混合物を室温で10時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、固体をEtOAcで十分に洗浄した。合わせた溶液を濃縮し、20 g (27.6%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 233.0 (M+H)⁺, 1.25 (保持時間)。

【0175】

5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

【化35】



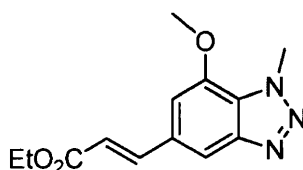
20

0℃にて、100 mLの10% H₂SO₄ 中、4-ブロモ-6-メトキシ-N1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (40 g, 173 mmol) に、NaNO₂ (16.72 g, 242 mmol) を20分かけて少量ずつ加えた。この反応混合物をさらに30分間攪拌した後、200 mLの水を加えた。生じた沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾燥させた。母液を16時間静置したところ、第2バッチの沈澱が生じ、これを前記のように回収した。合わせた固体をEtOAc中カラムに通して無機塩を除去し、15 g (35.8%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 244.0 (M+H)⁺, 1.68 (保持時間)。

【0176】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル

【化36】



30

40

乾燥DMF (10 mL) 中、5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (10 g, 41.3 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (20.68 g, 207 mmol)、DIPEA (18.04 mL, 103 mmol)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (2.51 g, 8.26 mmol)、次いで、Pd(OAc)₂ (0.927 g, 4.13 mmol) を加えた。この反応物を窒素雰囲気

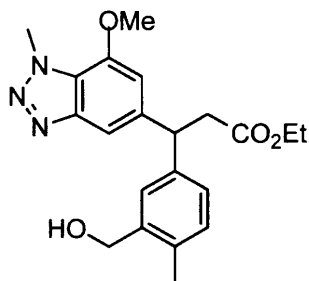
50

下で4時間、95℃に加熱した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(10~50% EtOAc/石油)、9.2g(83%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 262.1 (M+H)⁺, 1.70 (保持時間)。

【0177】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化37】



10

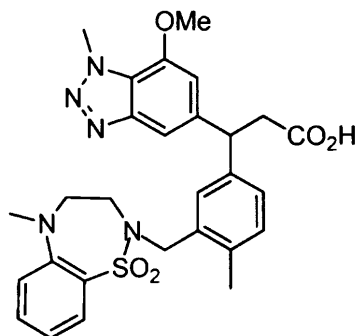
1,4-ジオキサン(10mL)および水(5mL)中、3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(0.390g、1.493mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.372g、2.239mmol)、Et₃N(0.312mL、2.239mmol)および[RhCl(cod)]₂(0.041g、0.075mmol)を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(354.5mg、0.925mmol、収率61.9%)を得た。LC-MS m/z 384 (M+H)⁺, 0.88 (保持時間)。

20

【0178】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化38】



40

THF(2mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(77mg、0.2mmol)の溶液に、1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン(63.7mg、0.300mmol)、PS-PPh₃(136mg、0.300mmol)お

50

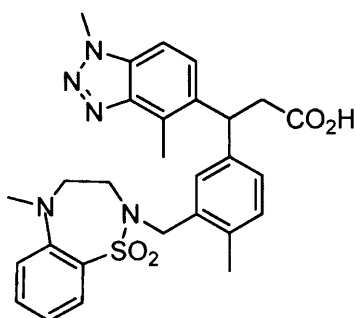
よびD I A D (0.058 mL、0.300 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で160分間攪拌した後、さらなるP S-P P h₃ (45.5 mg、0.100 mmol)およびD I A D (0.019 mL、0.100 mmol)を加え、その後、室温で15分間攪拌した。次に、この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的中間体3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(43.6 mg、0.075 mmol、収率37.7%)を得た。この中間体をMeOH(2.000 mL)に再溶解させた後、NaOH(2N)(0.500 mL、1.000 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で1時間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(37.6 mg、0.068 mmol、収率34.2%)を得た。LC-MS m/z 550 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

【0179】

実施例2

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

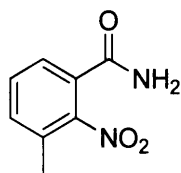
【化39】



【0180】

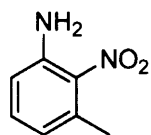
3-メチル-2-ニトロベンズアミド

【化40】



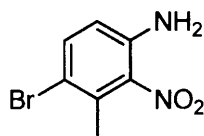
DCM(1000 mL)中、3-メチル-2-ニトロ安息香酸(100 g、552 mmol)の溶液に、25℃で塩化オキサリル(72.5 mL、828 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をCH₂Cl₂(100 mL)に溶かした。溶媒を室温でNH₄OH(1000 mL、7704 mmol)に加え、30分間攪拌した。次に、この反応混合物をEtOAc(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、67 g(60.6%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 181.1 (M+H)⁺, 1.40 (保持時間)。

【0181】

3-メチル-2-ニトロアニリン【化41】

水 (12 mL) 中、NaOH (2.220 g、55.5 mmol) の混合物に、0 °C で Br₂ (0.322 mL、6.26 mmol) を加えた。次に、3-メチル-2-ニトロ
ベンズアミド (1 g、5.55 mmol) を一度に加え、この混合物を水浴中でゆっくり
温める。この材料は間もなく暗色となり、50 ~ 55 °C (内部温度) で油滴が分離し始め
る。温度を70 °まで徐々に上げ、この点で1時間維持する。4 cc の水中、0.7 g の
NaOH の溶液をゆっくり加え、さらに1時間80 °C に昇温する。この反応物を室温に冷
却し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、0
.7 g (90 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 153.1 (M+H)⁺, 1.65 (保持時間)。

10

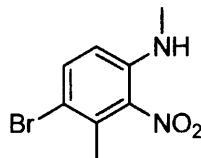
【0182】4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロアニリン【化42】

20

NBS (51.5 g、289 mmol)、3-メチル-2-ニトロアニリン (44 g、
289 mmol) および AcOH (450 mL) の混合物を110 °C で1時間攪拌した。
この混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) に注いだ。固体を回収し、55 g (78 %
) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 230.9 (M+H)⁺, 1.78 (保持時間)。

【0183】

30

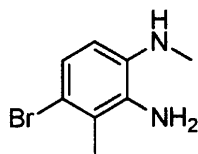
4-ブロモ-N, 3-ジメチル-2-ニトロアニリン【化43】

DMF (200 mL) 中、4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロアニリン (20 g、
87 mmol) の溶液に、NaH (3.81 g、95 mmol) を25 °C で加えた。この反
応混合物を25 °C で30分間攪拌した。次に、MeI (12.90 g、91 mmol) を
加えた。この反応混合物を12時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、固体を回収し
、18 g (59.4 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 247.0 (M+H)⁺, 1.90 (保持時間
)。

40

【0184】4-ブロモ-N¹, 3-ジメチルベンゼン-1, 2-ジアミン

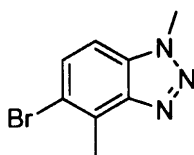
【化 4 4】



EtOH (600 mL) 中、4-ブロモ-N, 3-ジメチル-2-ニトロアニリン (30 g、122 mmol) の溶液に、SnCl₂ · 2H₂O (93 g、490 mmol) を加えた。この反応混合物を 75 °C で 2 時間攪拌した。次に、40 % NaOH を用いること

10

【0185】
5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール
【化 4 5】



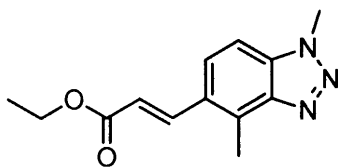
20

0 °C で 17 mL の 10 % H₂SO₄ 中、4-ブロモ-N¹, 3-ジメチルベンゼン-1, 2-ジアミン (30 g、139 mmol) に、NaNO₂ (13.47 g、195 mmol) を 20 分かけて少量ずつ加えた。この反応混合物をさらに 30 分間攪拌した後、200 mL の水を加えた。生じた沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾燥させた。母液を 16 時間静置したところ、第 2 バッチの沈澱が生じ、これを前記のように回収した。合わせた固体を EtOAc 中カラムに通して無機塩を除去し、10 g (21.57 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 226.0 (M+H)⁺, 1.71 (保持時間)。

30

【0186】
3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
アクリル酸 (E) -エチル

【化 4 6】



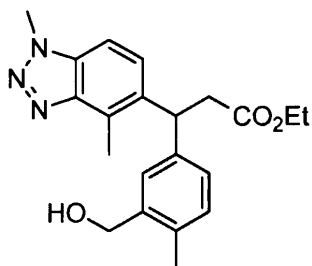
DMF (20 mL) 中、5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (10 g、44.2 mmol) の溶液に、トリ-*o*-トリルホスフィン (2.69 g、8.85 mmol)、アクリル酸メチル (7.62 g、88 mmol) および DIPEA (23.18 mL、133 mmol) を加えた。次に、Pd(OAc)₂ (0.993 g、4.42 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。この混合物を水に注ぎ、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得た。これをシリカゲルクロマトグラフィーカラムにより精製し (石油エーテル : EtOAc = 4 : 1)、8.2 g (76 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 246.1 (M+H)⁺, 1.68 (保持時間)。

40

【0187】
3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)

50

－ 3 － （ 3 － （ ヒドロキシメチル ） － 4 － メチルフェニル ） プロパン酸エチル
【化 4 7】

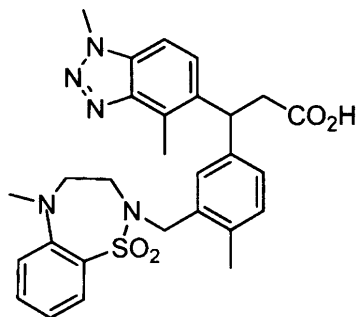


1, 4-ジオキササン (30 mL) および水 (10 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (1 g、4.08 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (1.015 g、6.12 mmol)、Et₃N (0.852 mL、6.12 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0.113 g、0.204 mmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で18.5時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (1.1954 g、3.25 mmol、収率80%) を得た。LC-MS m/z 368 (M + H)⁺, 0.88 (保持時間)。

【0188】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-メチル-3-(5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 4 8】



THF (10 mL) 中、2-((2-ヒドロキシエチル) (メチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (46.1 mg、0.2 mmol) の溶液に、DIAD (0.078 mL、0.400 mmol)、PS-PPh₃ (182 mg、0.400 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物に3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (73.5 mg、0.200 mmol) を加えた後、室温で16.5時間攪拌した。次に、この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、THF (2 mL) に再溶解させた後、PS-PPh₃ (182 mg、0.400 mmol)、DIAD (0.078 mL、0.400 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。この反応混合物を濾過した。濾液にNaOH (1N) (1.000 mL、1.000 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱し、100℃で1時間、再び加熱した。この反応混合物にさらなるNaOH (6N) (0.167 mL、1.000 mmol) を加えた後、マイクロ波照射を用

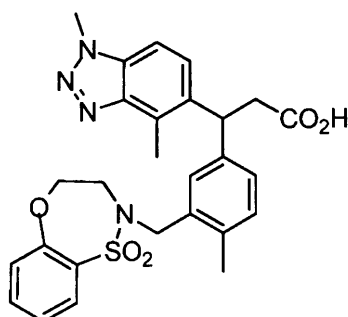
いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約5に酸性化し、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(35.7mg、0.067mmol、収率33.4%)を得た。LC-MS m/z 534 (M+H)⁺, 0.96(保持時間)。

【0189】

実施例3

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

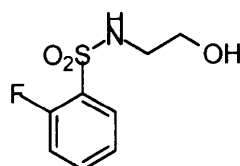
【化49】



【0190】

2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド

【化50】

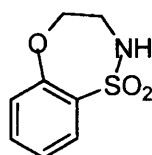


THF(40mL)および水(10mL)中、エタノールアミン(1.210mL、20.00mmol)の溶液に、K₂CO₃(2.76g、20.00mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド(2.65mL、20mmol)をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物をH₂O(20mL)で希釈し、EtOAc(40+2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンスルホンアミド(4.4966g、20.51mmol、収率103%)を得た。LC-MS m/z 220 (M+H)⁺, 0.49(保持時間)。

【0191】

1,1-二酸化3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン

【化51】



10

20

30

40

50

DMSO (20 mL) 中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエチル) ベンゼンスルホンアミド (1315 mg、6 mmol) の溶液に、KOtBu (2020 mg、18.00 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 60 分間加熱した。この反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、pH を HCl (1 N) で約 6 に調整し、EtOAc (80 + 2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (962.3 mg、4.83 mmol、収率 81%) を得た。LC-MS m/z 200 (M + H)⁺, 0.52 (保持時間)。

【0192】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸

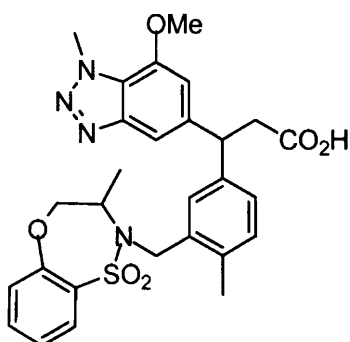
THF (2.5 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (90 mg、0.245 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (73.2 mg、0.367 mmol)、PS-PPh₃ (167 mg、0.367 mmol)、次いで、DIAD (0.071 mL、0.367 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。この粗中間体を MeOH (1.2 mL) に再溶解させた後、NaOH (2 N) (0.612 mL、1.225 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 100 °C で 30 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 3 に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸 (95.3 mg、0.183 mmol、収率 74.7%) を得た。LC-MS m/z 521 (M + H)⁺, 0.94 (保持時間)。

【0193】

実施例 4

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

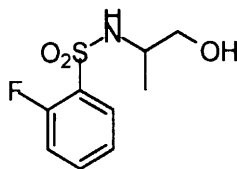
【化 5 2】



【0194】

2-フルオロ-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 5 3】



THF (10 mL) および水 (2 mL) 中、2-アミノ-1-プロパノール (0.390 mL、5.00 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.691 g、5.00 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.662 mL、5 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (3 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 2-フルオロ-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (1.2145 g、5.21 mmol、収率104%) を得た。LC-MS m/z 234 ($M+H$)⁺, 0.57 (保持時間)。

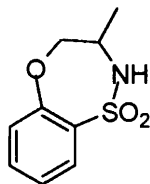
10

【0195】

1, 1-二酸化3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 5 4】

20



DMSO (20 mL) 中、2-フルオロ-N-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド (1.166 g、5 mmol) の溶液に、KOt-Bu (1.683 g、15.00 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した後、 H_2O (10 mL) を加え、HCl (1 N) でpH約7に調整し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化3-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1.0843 g、5.08 mmol、収率102%) を得た。LC-MS m/z 214 ($M+H$)⁺, 0.48 (保持時間)。

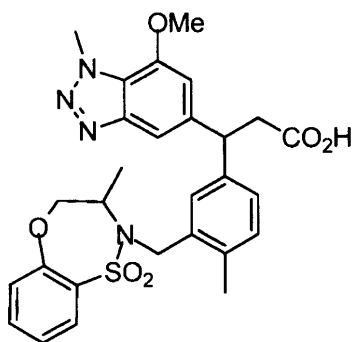
30

【0196】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((3-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

40

【化 5 5】



10

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(77 mg、0.2 mmol)の溶液に、1,1-二酸化3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(64.0 mg、0.300 mmol)、PS-PPh₃(136 mg、0.300 mmol)およびDIAD(0.058 mL、0.300 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で92時間攪拌した。この反応混合物にPS-PPh₃(45.5 mg、0.100 mmol)およびDIAD(0.019 mL、0.100 mmol)を加えた後、室温で90分間攪拌した。この反応混合物にさらなるPS-PPh₃(136 mg、0.300 mmol)およびDIAD(0.058 mL、0.300 mmol)を加えた後、室温で35分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH(2.000 mL)に再溶解させた後、NaOH(2 N)(0.500 mL、1.000 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl(1 N)でpH約3に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(62.1 mg、0.113 mmol、収率56.4%)を得た。LC-MS m/z 551 (M+H)⁺, 1.07 (保持時間)。

20

30

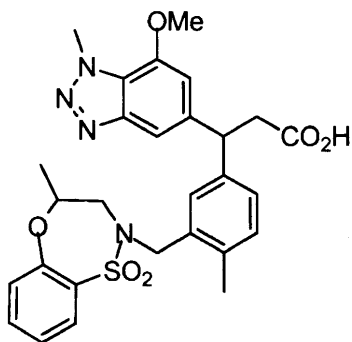
【0197】

実施例 5

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

40

【化 5 6】

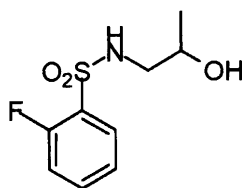


10

【 0 1 9 8 】

2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド

【化 5 7】



20

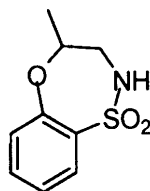
THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、1-アミノ-2-プロパノール (0.386 mL、5.00 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.691 g、5.00 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.662 mL、5 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で24時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発せ、目的生成物 2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (1.2272 g、5.26 mmol、収率 105%) を得た。LC-MS m/z 234 ($M + H$)⁺, 0.64 (保持時間)。

30

【 0 1 9 9 】

1, 1-二酸化4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 5 8】



40

DMSO (20 mL) 中、2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1.166 g, 5 mmol) の溶液に、KOt-Bu (1.683 g, 15.00 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 100 °C で 30 分間加熱した。この反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、HCl (1 N) で pH 約 6 に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (0.9423 g, 4.42

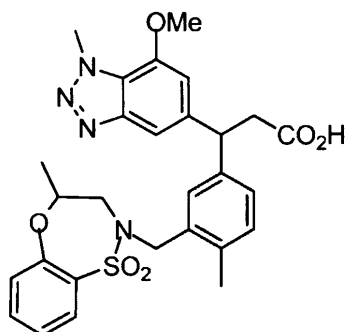
50

mmol、収率88%)を得た。LC-MS m/z 214 (M + H)⁺, 0.61 (保持時間)。

【0200】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化59】



10

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (77 mg、0.2 mmol) の溶液に、1,1-二酸化4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (64.0 mg、0.300 mmol)、PS-PPh₃ (136 mg、0.300 mmol) および DIAD (0.058 mL、0.300 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的中間体3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体を MeOH (2.000 mL) に再溶解させた後、NaOH (2N) (0.500 mL、1.000 mmol) を加えた。

20

得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物を HCl (1N) で pH 約3 に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (66.9 mg、0.121 mmol、収率60.7%) を得た。LC-MS m/z 551 (M + H)⁺, 1.00 (保持時間)。

30

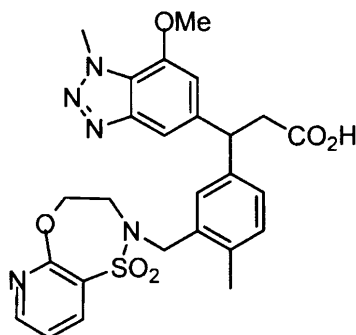
【0201】

実施例6

3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【化 6 0】

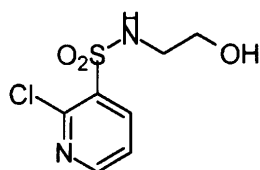


10

【0 2 0 2】

2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化 6 1】



20

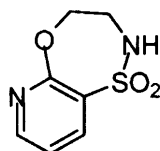
THF (2 mL) および水 (1 mL) 中、エタノールアミン (0.121 mL、2.000 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (276 mg、2.000 mmol)、次いで、THF (2 mL) 中 2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (424 mg、2 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で 19 時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (2 mL) で希釈し、EtOAc (4 + 2 × 2 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-スルホンアミド (458.4 mg、1.937 mmol、収率 97%) を得た。LC-MS m/z 237 ($M + H$)⁺, 0.47 (保持時間)。

30

【0 2 0 3】

1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 6 2】



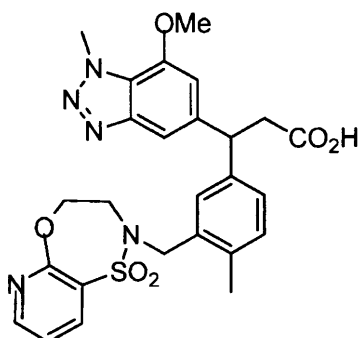
40

DMSO (8 mL) 中、2-クロロ-N-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-スルホンアミド (450 mg、1.901 mmol) の溶液に、KOt-Bu (640 mg、5.70 mmol) を加えた後、80 °C で 2 時間加熱した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、HCl (1 N) で pH 約 7 に酸性化し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層ブライン (20 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (116.7 mg、0.583 mmol、収率 30.7%) を得た。LC-MS m/z 201 ($M + H$)⁺, 0.29 (保持時間)。

【0 2 0 4】

50

3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸
 【化63】



10

THF (4 mL) 中、3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (0.120 g、0.313 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (0.094 g、0.469 mmol)、PS-PPh₃ (0.285 g、0.626 mmol) および DIAD (0.122 mL、0.626 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗目的中間体 3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチルを得た。この中間体を MeOH (4.00 mL) に再溶解させた後、NaOH (2N) (0.782 mL、1.565 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物を HCl (1N) で pH 約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (28.2 mg、0.052 mmol、収率16.76%) を得た。LC-MS m/z 538 (M + H)⁺, 0.87 (保持時間)。

20

30

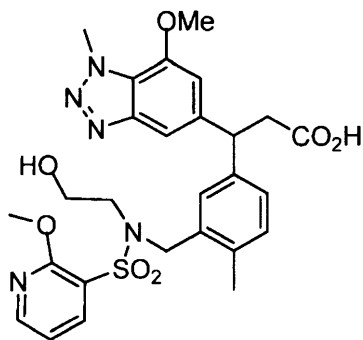
【0205】

実施例 7

3- (3- ((N- (2-ヒドロキシエチル) -2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

40

【化 6 4】



10

3-(3-((N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸は、3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸の精製から単離された(45.9mg、0.081mmol、収率25.7%)。LC-MS m/z 570 ($M + H$)⁺, 0.85 (保持時間)。

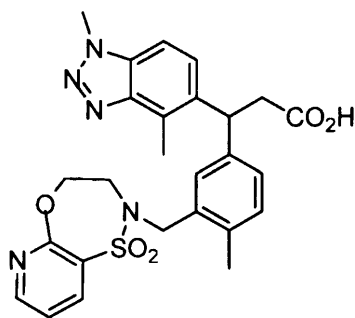
20

【0206】

実施例 8

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 6 5】



30

THF (2mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(0.055g、0.150mmol)の溶液に、1,1-二酸化3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピ(0.045g、0.225mmol)、PS-PPh₃(0.136g、0.299mmol)およびDIAD(0.058mL、0.299mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH(2.000mL)に再溶解させた後、NaOH(2N)(0.374mL、0.748mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-

40

50

1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(14.5mg、0.028mmol、収率18.57%)を得た。LC-MS m/z 522 (M+H)⁺, 0.84 (保持時間)。

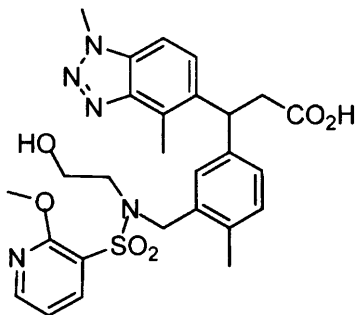
【0207】

実施例9

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

10

【化66】



20

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシエチル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸は、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸の精製から単離された(34.0mg、0.061mmol、収率41.0%)。LC-MS m/z 554 (M+H)⁺, 0.82 (保持時間)。

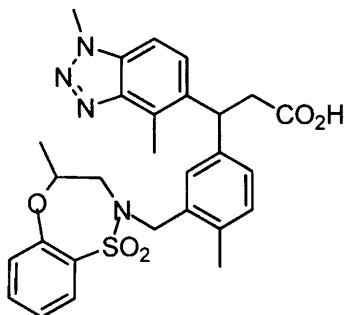
【0208】

30

実施例10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化67】



40

THF(2mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(0.055g、0.150mmol)の溶液に、1,1-二酸化4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(0.04

50

8 g、0.225 mmol)、PS-PPh₃ (0.136 g、0.299 mmol) およびDIAD (0.058 mL、0.299 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH (2.000 mL) に再溶解させた後、NaOH (2 N) (0.374 mL、0.748 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて100℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH 約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (60.5 mg、0.113 mmol、収率76%) を得た。LC-MS m/z 535 (M+H)⁺, 0.96 (保持時間)。

10

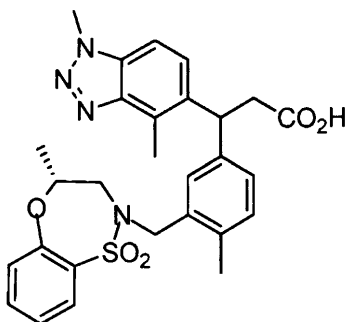
【0209】

実施例11

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

20

【化68】

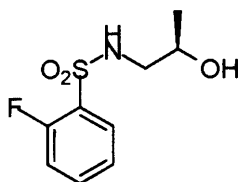


30

【0210】

(R)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド

【化69】



40

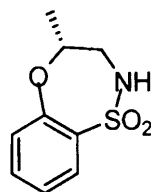
THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、(R)-1-アミノ-2-プロパノール (0.386 mL、5.00 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (0.691 g、5.00 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-ルスルホニルクロリド (0.662 mL、5 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で66時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20+2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物(R)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1.2159 g、5.21 mmol、収率104%) を得た。

50

LC-MS m/z 234 ($M + H$)⁺, 0.65 (保持時間)。

【0211】

1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン
【化70】



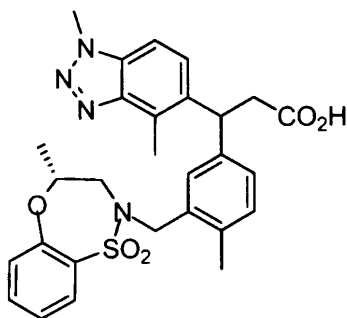
10

DMSO (20 mL) 中、(R)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1166 mg, 5 mmol) の溶液に、KOt-Bu (1683 mg, 15.00 mmol) を加えた。得られた反応混合物を100℃で20分間加熱した。この反応混合物をH₂O (30 mL) で希釈し、HCl (1 N) でpH約6に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン (841.6 mg, 3.95 mmol、収率79%) を得た。LC-MS m/z 214 ($M + H$)⁺, 0.73 (保持時間)。

20

【0212】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化71】



30

THF (4 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (100 mg, 0.272 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン (87 mg, 0.408 mmol)、PS-PPh₃ (247 mg, 0.544 mmol) およびDIAD (0.106 mL, 0.544 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH (4 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.680 mL, 1.361 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約3

40

50

に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(95.2mg、0.178mmol、収率65.4%)を得た。LC-MS m/z 535 ($M + H$)⁺, 0.97 (保持時間)。

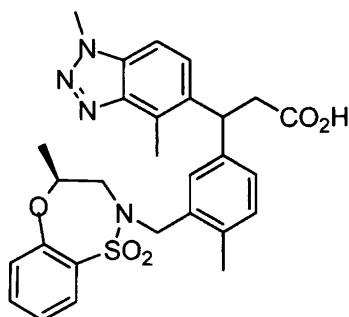
【0213】

実施例12

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

10

【化72】

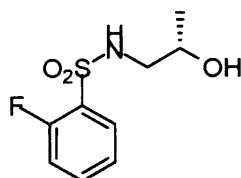


20

【0214】

(S)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド

【化73】



30

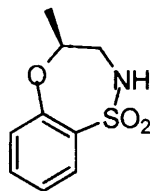
THF (10mL) および水 (2.5mL) 中、(S)-1-アミノ-2-プロパノール (0.386mL、5.00mmol) の溶液に、K₂CO₃ (0.691g、5.00mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-ルスルホニルクロリド (0.662mL、5mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で21時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (10mL) で希釈し、EtOAc (20+2×10mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 (S)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1.1981g、5.14mmol、収率103%) を得た。LC-MS m/z 234 ($M + H$)⁺, 0.63 (保持時間)。

40

【0215】

1,1-二酸化 (S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン

【化 7 4】



DMSO (20 mL) 中、(S)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミド (1166 mg、5 mmol) の溶液に、KOt-Bu (1683 mg、15.00 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 100℃ で 30 分間加熱した。反応混合物を H₂O (30 mL) で希釈し、HCl (1 N) で pH 約 6 に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 (S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (911.2 mg、4.27 mmol、収率 85%) を得た。LC-MS m/z 214 (M + H)⁺, 0.71 (保持時間)。

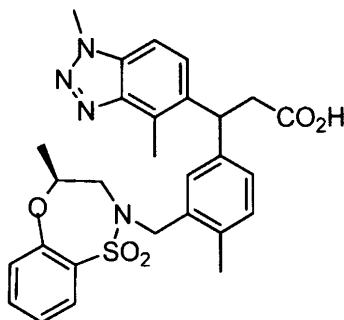
10

【0216】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

20

【化 7 5】



30

THF (4 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0.272 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 (S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (87 mg、0.408 mmol)、PS-PPh₃ (247 mg、0.544 mmol) および DIAD (0.106 mL、0.544 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させ、目的の粗中間体 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体に MeOH (4 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.680 mL、1.361 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 80℃ で 30 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 3 に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (

40

50

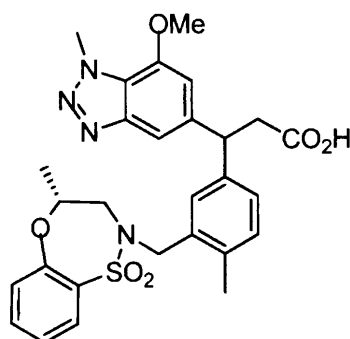
97.9 mg、0.183 mmol、収率67.3%)を得た。LC-MS m/z 535 ($M + H$)⁺, 0.97 (保持時間)。

【0217】

実施例13

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化76】



【0218】

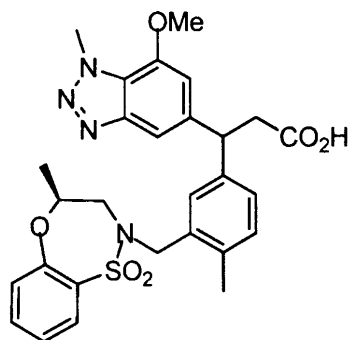
THF (4 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (100 mg、0.261 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (83 mg、0.391 mmol)、PS-PPh₃ (237 mg、0.522 mmol) および DIAD (0.101 mL、0.522 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で25分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーター(glass-col evaporator)で濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH (4 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.652 mL、1.304 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (58.1 mg、0.106 mmol、収率40.5%) を得た。LC-MS m/z 551 ($M + H$)⁺, 0.98 (保持時間)。

【0219】

実施例14

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 77】



10

THF (4 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(100 mg、0.261 mmol)の溶液に、1,1-二酸化(S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(83 mg、0.391 mmol)、PS-PPh₃(237 mg、0.522 mmol)およびDIAD(0.101 mL、0.522 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で25分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、ガラスコールドエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH(4 mL)、次いで、NaOH(2N)(0.652 mL、1.304 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(37.2 mg、0.068 mmol、収率25.9%)を得た。LC-MS m/z 551 (M+H)⁺, 0.97 (保持時間)。

20

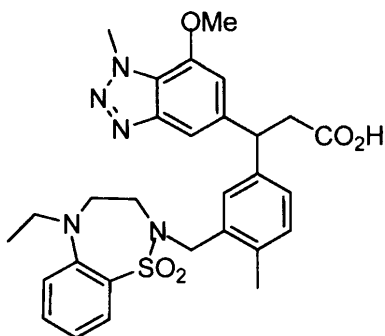
30

【0220】

実施例15

3-(3-((5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 78】



40

THF(2 mL)中、2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(0.053 g、0.215 mmol)の溶液に、PS-PPh₃(0.196 g、0.430 mmol)およびDTBAD(0.099 g、0.430 mmol)を加

50

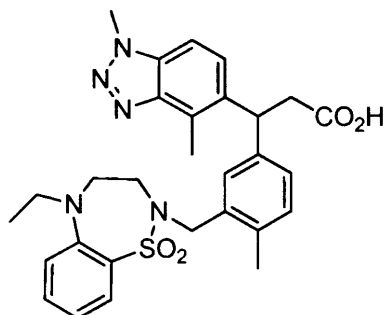
えた。得られた反応混合物を室温で15分間攪拌した。この反応混合物に3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(0.055g、0.143mmol)を加えた後、室温で20分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、目的中間体3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH(2.000mL)に再溶解させた後、NaOH(2N)(0.359mL、0.717mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(29.9mg、0.053mmol、収率37.0%)を得た。LC-MS m/z 564 (M+H)⁺, 1.04 (保持時間)。

【0221】

実施例16

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

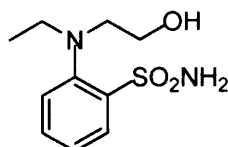
【化79】



【0222】

2-(エチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

【化80】



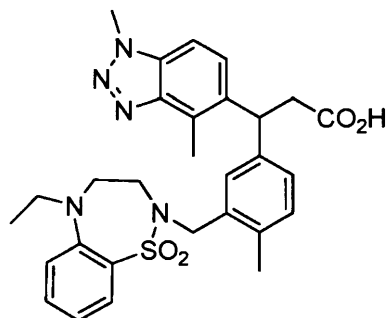
2-(エチルアミノ)エタノール(2.93mL、30.0mmol)中、2-フルオロベンゼンスルホンアミド(1051mg、6mmol)の溶液を、マイクロ波照射を用いて130℃で30分間加熱し、再びマイクロ波を用いて130℃で30分間加熱し(71-1)、再びマイクロ波を用いて150℃で30分間加熱した。この反応混合物にDMF(2mL)および水(0.2mL)を加えた後、マイクロ波照射を用いて130℃で2時間加熱し、再びマイクロ波を用いて140℃で1時間加熱し、再びマイクロ波を用いて150℃で1時間加熱し、再び150℃で5時間加熱した。この反応混合物をH₂O(30mL)で希釈し、pHをHCl(6N、次いで、1N)で約5に調整し、EtOAc

(3 × 30 mL) で抽出した。有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 2- (エチル (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (923.0 mg、3.78 mmol、収率 63.0%) を得た。LC-MS m/z 245 (M + H)⁺, 0.94 (保持時間)。

【0223】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸

【化81】



THF (2 mL) 中、2- (エチル (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (0.055 g、0.225 mmol) の溶液に、PS-PPh₃ (0.204 g、0.449 mmol) およびDTBAD (0.103 g、0.449 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で40分間攪拌した。この反応混合物に3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (0.055 g、0.150 mmol) を加えた後、室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、目的中間体 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH (2.000 mL) に再溶解させた後、NaOH (2N) (0.374 mL、0.748 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1N) でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸 (20.4 mg、0.037 mmol、収率 24.89%) を得た。LC-MS m/z 548 (M + H)⁺, 1.00 (保持時間)。

【0224】

実施例17

3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((S) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

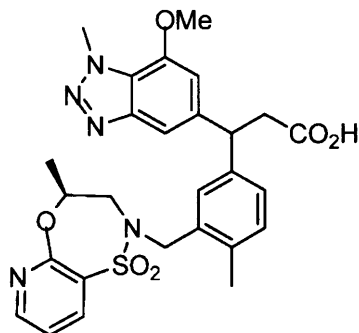
10

20

30

40

【化 8 2】

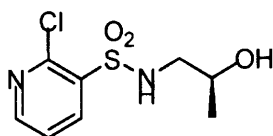


10

【0 2 2 5】

(S)-2-chloro-N-(2-hydroxypropyl)pyridine-3-sulfonamide

【化 8 3】



THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、(S)-1-アミノプロパン-2-オール (0.354 g、4.72 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.652 g、4.72 mmol) を加え、5 分間攪拌した後、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (1.0 g、4.72 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、層に分け、有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 (S)-2-chloro-N-(2-hydroxypropyl)pyridine-3-sulfonamide (1.1678 g、4.66 mmol、収率 99%) を得た。LC-MS m/z 251 ($M + H$)⁺, 0.48 (保持時間)。

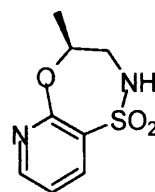
20

【0 2 2 6】

1, 1-二酸化 (S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

30

【化 8 4】



DMSO (15 mL) 中、(S)-2-chloro-N-(2-hydroxypropyl)pyridine-3-sulfonamide (1.16 g、4.63 mmol) の溶液に、 $KOt-Bu$ (1.558 g、13.88 mmol) を加えた後、80 °C で 30 分間加熱した。この反応混合物を H_2O (25 mL) で希釈し、 HCl (1 N) で pH 約 7 に酸性化し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 (S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (374.8 mg、1.749 mmol、収率 37.8%) を得た。LC-MS m/z 215 ($M + H$)⁺, 0.44 (保持時間)。

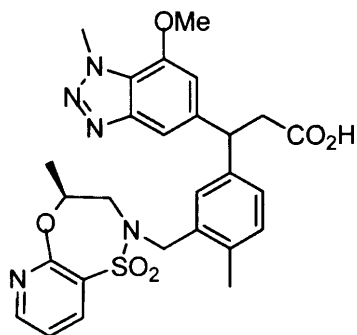
40

【0 2 2 7】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3,

50

4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)
メチル)フェニル)プロパン酸
【化85】



10

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (55 mg、0.143 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (46.1 mg、0.215 mmol)、P S-P Ph₃ (130 mg、0.287 mmol) および ADDP (72.4 mg、0.287 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物に DIAD (0.056 mL、0.287 mmol) を加えた後、室温で25分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、粗目の中間体 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体を MeOH (2.000 mL) に再溶解させた後、NaOH (2 N) (0.359 mL、0.717 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて60℃で30分間加熱し、再びマイクロ波を用いて60℃で30分間加熱し、再びマイクロ波を用いて80℃で10分間加熱し、再びマイクロ波を用いて90℃で10分間加熱した。この反応混合物にさらなる NaOH (1 N) (0.287 mL、0.287 mmol) を加えた後、マイクロ波照射を用いて80℃で10分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (36.6 mg、0.066 mmol、収率46.3%) を得た。LC-MS m/z 552 (M + H)⁺, 0.89 (保持時間)。

20

30

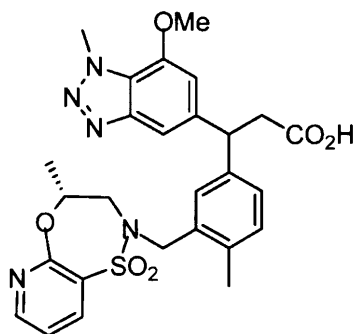
【0228】

実施例18

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

40

【化 8 6】

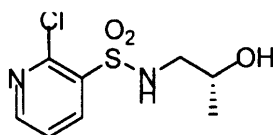


10

【0229】

(R) - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【化 8 7】



THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (0.354 g、4.72 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.652 g、4.72 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した後、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (1.0 g、4.72 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で17時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (20 mL) で希釈し、層に分け、有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 (R) - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (1.1486 g、4.58 mmol、収率97%) を得た。LC-MS m/z 251 ($M + H$)⁺, 0.45 (保持時間)。

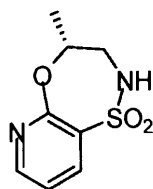
20

【0230】

1, 1 - 二酸化 (R) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

30

【化 8 8】



DMSO (15 mL) 中、(R) - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (1.15 g、4.59 mmol) の溶液に、 $KOt-Bu$ (1.544 g、13.76 mmol) を加えた後、80℃で1時間加熱した。この反応混合物を H_2O (25 mL) で希釈し、HCl (1 N) でpH約7に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1 - 二酸化 (R) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (607.5 mg、2.84 mmol、収率61.8%) を得た。LC-MS m/z 215 ($M + H$)⁺, 0.44 (保持時間)。

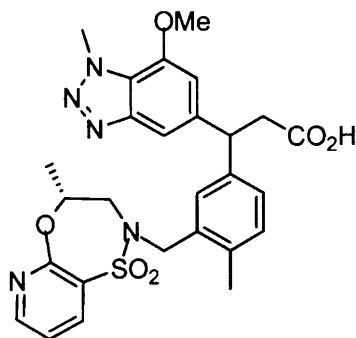
40

【0231】

3 - (7 - メトキシ - 1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン) - 2 - スルホニル) - 2 - クロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

50

4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル
(メチル)フェニル)プロパン酸
【化89】



10

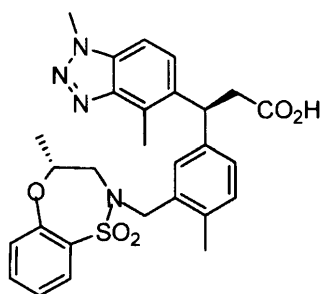
THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (55 mg、0.143 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (46.1 mg、0.215 mmol)、P S-P Ph₃ (130 mg、0.287 mmol) および DIAD (0.056 mL、0.287 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、粗目的
20
中間体 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体を MeOH (2.00 mL) に再溶解させた後、NaOH (2N) (0.359 mL、0.717 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物を HCl (1N) で pH 約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オ
30
キサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (42.4 mg、0.077 mmol、収率53.6%) を得た。LC-MS m/z 552 (M+H)⁺, 0.89 (保持時間)。

【0232】

実施例19

(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化90】



40

MeOH (40 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]

50

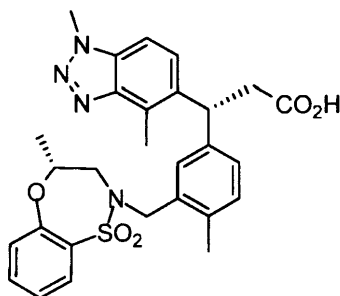
〕 トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(1.00g、1.777mmol)の溶液に、NaOH(3N)(2.96mL、8.89mmol)を加えた。得られた反応混合物を60℃で3時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、EtOAc(3×30mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(812.3mg、1.519mmol、収率85%)を得た。ジアステレオマー混合物であるこの生成物をSFCキラル精製によりさらに精製し、標題化合物(276.3mg、0.517mmol、収率29.1%)を得た。LC-MS m/z 535 (M + H)⁺, 0.93 (保持時間)。

【0233】

実施例20

(R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化91】



MeOH(40mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(1.00g、1.777mmol)の溶液に、NaOH(3N)(2.96mL、8.89mmol)を加えた。得られた反応混合物を60℃で3時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、EtOAc(3×30mL)で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(812.3mg、1.519mmol、収率85%)を得た。ジアステレオマー混合物であるこの生成物を、SFCキラル精製によりさらに精製し、標題化合物(286.2mg、0.535mmol、収率30.1%)を得た。LC-MS m/z 535 (M + H)⁺, 0.94 (保持時間)。

【0234】

実施例21

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

10

20

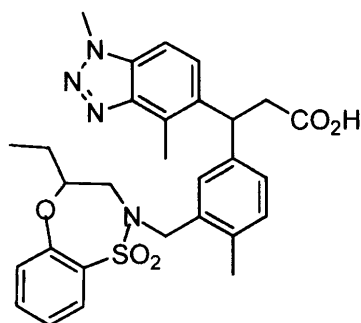
30

40

50

b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロ
パン酸

【化92】

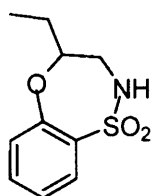


10

【0235】

1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキ
サチアゼピン

【化93】



20

THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、1-アミノ-2-ブタノール (0.446 g、5.00 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.691 g、5.00 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.662 mL、5 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で90分間攪拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体 2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミド (1.4313 g、5.79 mmol、収率116%) を得た。この中間体をDMSO (20 mL) に溶かし、得られた溶液にKOtBu (1.683 g、15.00 mmol) を加えた。得られた反応物を80℃で20分間攪拌した。この反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈した後、HCl (10 mL、1 N) を加え、EtOAc (50 + 2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1.1158 g、4.91 mmol、収率98%) を得た。LC-MS m/z 228 ($M + H$)⁺, 0.69 (保持時間)。

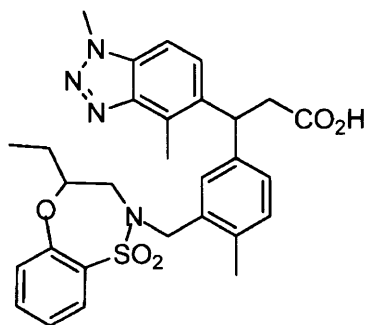
30

40

【0236】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロ
パン酸

【化 9 4】



10

THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(50 mg、0.136 mmol)の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(46.4 mg、0.204 mmol)、PS-PPh₃(124 mg、0.272 mmol)およびDIAD(0.053 mL、0.272 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、目的の粗中間体3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH(2 mL)、次いで、NaOH(2N)(0.340 mL、0.680 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(45.6 mg、0.083 mmol、収率61.1%)を得た。LC-MS m/z 549 (M+H)⁺, 0.99 (保持時間)。

20

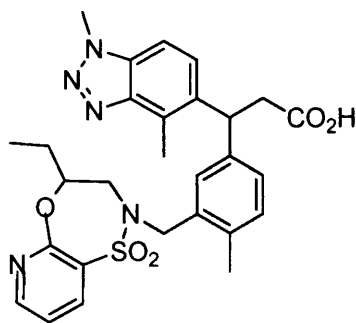
【0237】

30

実施例 22

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 9 5】

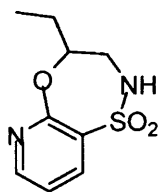


40

【0238】

1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン

【化 9 6】

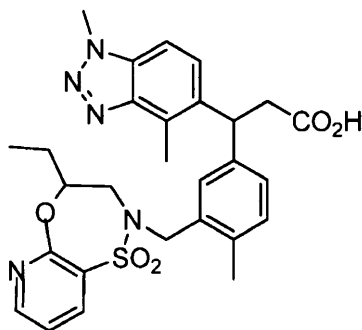


THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、1-アミノ-2-ブタノール (0.46 g、5.00 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (0.691 g、5.00 mmol)、次いで、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (1.060 g、5.00 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で90分間攪拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシブチル)ピリジン-3-スルホンアミド (1.6582 g、6.26 mmol、収率125%) を得た。この中間体を DMSO (20 mL) に溶かし、KOtBu (1.683 g、15.00 mmol) を加えた。得られた反応物を 80 °C で30分間攪拌した。この反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈し、HCl (10 mL、1 N) を加え、EtOAc (50 + 2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1.2522 g、5.10 mmol、収率102%) を得た。LC-MS m/z 229 ($M + H$)⁺, 0.52 (保持時間)。

【 0 2 3 9 】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3- (3- ((4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフエニ
ル) プロパン酸

【化 9 7】



THF (2 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.136 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[2, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン (46.6 mg、0.204 mmol)、PS-PPh₃ (124 mg、0.272 mmol) およびDIAD (0.053 mL、0.272 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、目的の粗中間体3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[2, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル

）プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH（2 mL）、次いで、NaOH（2 N）（0.340 mL、0.680 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl（1 N）でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸（41.0 mg、0.075 mmol、収率54.8%）を得た。LC-MS m/z 550 (M + H)⁺, 0.89 (保持時間)。

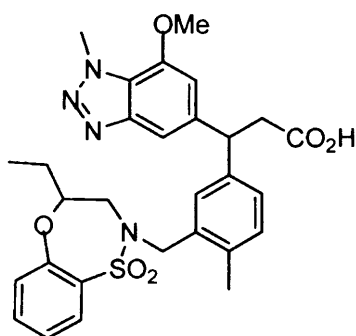
【0240】

10

実施例 23

3-（3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化98】



20

THF（2 mL）中、3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（50 mg、0.130 mmol）の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（44.5 mg、0.196 mmol）、PS-PPh₃（119 mg、0.261 mmol）およびDIAD（0.051 mL、0.261 mmol）を加えた。得られた反応混合物を室温で70分間撹拌した。この反応混合物を濾過し、ガラスコールドエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-（3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH（2 mL）、次いで、NaOH（2 N）（0.326 mL、0.652 mmol）を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl（1 N）でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-（3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸（36.0 mg、0.064 mmol、収率48.9%）を得た。LC-MS m/z 565 (M + H)⁺, 1.01 (保持時間)。

30

40

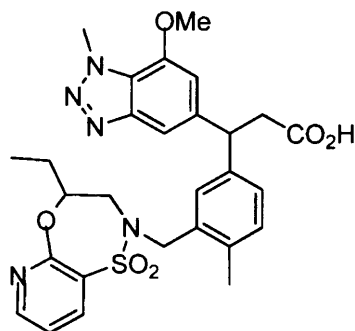
【0241】

実施例 24

3-（3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル

50

)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸
【化99】



10

THF (2 mL) 中、3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (50 mg、0.130 mmol) の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (44.6 mg、0.196 mmol)、PS-PPh₃ (119 mg、0.261 mmol) および DIAD (0.051 mL、0.261 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で70分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、目的の粗中間体3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH (2 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.326 mL、0.652 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (37.5 mg、0.066 mmol、収率50.8%) を得た。LC-MS m/z 566 (M + H)⁺, 0.91 (保持時間)。

20

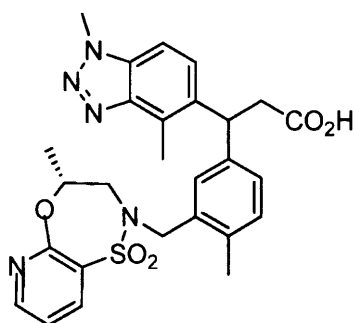
30

【0242】

実施例25

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化100】



40

THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]ト

50

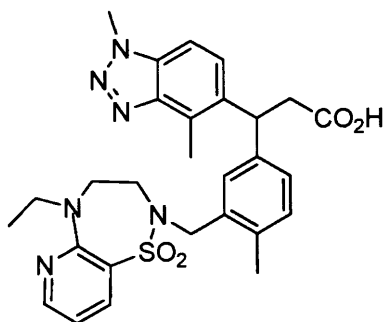
リアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(50mg、0.136mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(43.7mg、0.204mmol)、PS-PPh₃(170mg、0.272mmol)およびDIA(0.053mL、0.272mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で90分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、粗目的の中間体3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH(2.000mL)に再溶解させた後、NaOH(2N)(0.340mL、0.680mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(39.5mg、0.074mmol、収率54.2%)を得た。LC-MS m/z 536 (M+H)⁺, 0.90 (保持時間)。

【0243】

実施例26

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

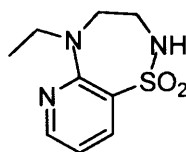
【化101】



【0244】

1,1-二酸化5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン

【化102】



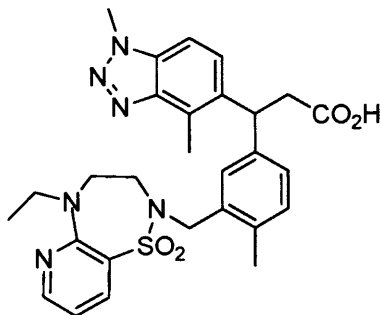
THF(25mL)中、N-エチルエチレンジアミン(0.790mL、7.50mmol)の溶液に、DIPEA(1.747mL、10.00mmol)、次いで、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド(1060mg、5mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で90分間攪拌した後、50℃で17日間加熱した。この反応混合物を濾過し、THF(約10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマ

トグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 5-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン (331.5 mg、1.459 mmol、収率 29.2%) を得た。LC-MS m/z 228 ($M + H$)⁺, 0.53 (保持時間)。

【0245】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化103】



THF (2 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (0.050 g、0.136 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 5-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン (0.046 g、0.204 mmol)、PS-PPh₃ (0.170 g、0.272 mmol)、次いで、DIAD (0.053 mL、0.272 mmol) を加えた。得られた反応物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体に MeOH (2.000 mL)、次いで、NaOH (2N) (0.340 mL、0.680 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1N) で pH 約 3 に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (44.0 mg、0.080 mmol、収率 58.9%) を得た。LC-MS m/z 549 ($M + H$)⁺, 0.97 (保持時間)。

【0246】

実施例 27

3-(3-(5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸

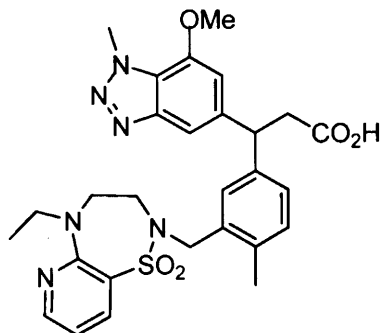
10

20

30

40

【化 1 0 4】



10

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(0.050 g、0.130 mmol)の溶液に、1,1-二酸化5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン(0.044 g、0.196 mmol)、PS-PPh₃(0.163 g、0.261 mmol)、次いで、DIAD(0.051 mL、0.261 mmol)を加えた。得られた反応物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、目的の粗中間体3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチルを得た。この中間体にMeOH(2.000 mL)、次いで、NaOH(2N)(0.326 mL、0.652 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(57.4 mg、0.102 mmol、収率78%)を得た。LC-MS m/z 565 (M+H)⁺, 1.00 (保持時間)。

20

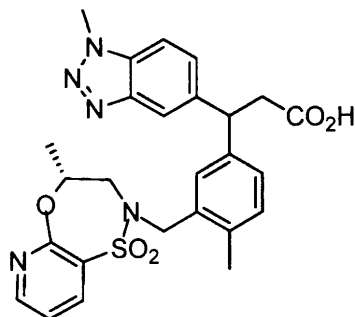
30

【0247】

実施例28

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 1 0 5】



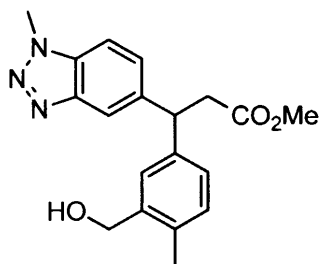
40

【0248】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル

50

【化106】

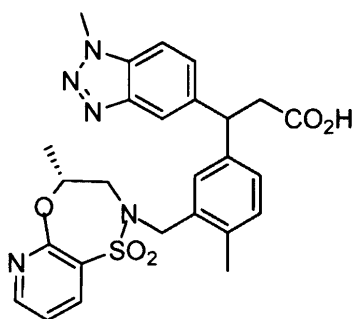


THF (50 mL) 中、ジエチルホスホノ酢酸メチル (2.495 mL、13.65 mmol) の溶液に、KOtBu (1.532 g、13.65 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した後、THF (10 mL) 中、1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルバルデヒド (2.0 g、12.41 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物にH₂O (30 mL) を加え、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-メチルを得た。この中間体に1,4-ジオキサン (90 mL) および水 (30 mL)、次いで、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (4.12 g、24.82 mmol)、TEA (5.19 mL、37.2 mmol) および[Rh(cod)Cl]₂ (0.306 g、0.620 mmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で45分間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (100+2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル (3.2661 g、9.62 mmol、収率78%) を得た。LC-MS m/z 340 (M+H)⁺, 0.77 (保持時間)。

【0249】

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル) プロパン酸

【化107】



THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル (50 mg、0.147 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (47.3 mg、0.221 mmol)、PS-PPh₃ (134 mg、0.295 mmol) およびDIAD (0.057 mL、0.295 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで

濾液を蒸発させ、目的の粗中間体 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸メチルを得た。この中間体に MeOH (2 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.368 mL、0.737 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 3 に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (45.0 mg、0.086 mmol、収率 58.6%) を得た。LC-MS m/z 522 (M + H)⁺, 0.88 (保持時間)。

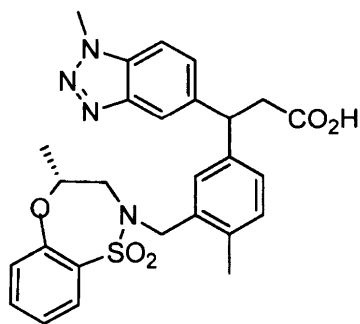
10

【0250】

実施例 29

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化108】



20

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル (50 mg、0.147 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (47.1 mg、0.221 mmol)、PS-PPh₃ (134 mg、0.295 mmol) および DIAD (0.057 mL、0.295 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸メチルを得た。この中間体に MeOH (2 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.368 mL、0.737 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 3 に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相 HPLC により精製し、目的生成物 3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (51.7 mg、0.099 mmol、収率 67.4%) を得た。LC-MS m/z 521 (M + H)⁺, 0.97 (保持時間)。

30

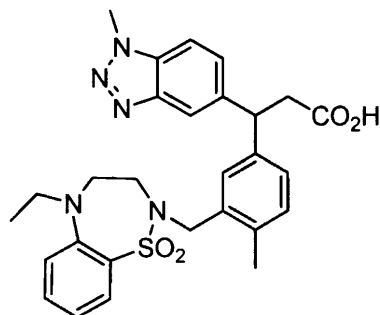
40

【0251】

実施例 30

50

3- (3- ((5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸
【化109】



10

THF (2 mL) 中、2- (エチル (2-ヒドロキシエチル) アミノ) ベンゼンスルホンアミド (54.0 mg、0.221 mmol) の溶液に、PS-PPh₃ (276 mg、0.442 mmol) および DIAD (0.086 mL、0.442 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20分間攪拌した。次に、この反応混合物に3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル (50 mg、0.147 mmol) を加えた後、室温で90分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで蒸発させ、目的中間体3- (3- ((5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチルを得た。この中間体をMeOH (2.000 mL) に再溶解させた後、NaOH (2N) (0.368 mL、0.737 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (1N) でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3- (3- ((5-エチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (54.1 mg、0.101 mmol、収率68.8%) を得た。LC-MS m/z 534 (M + H)⁺, 1.00 (保持時間)。

20

30

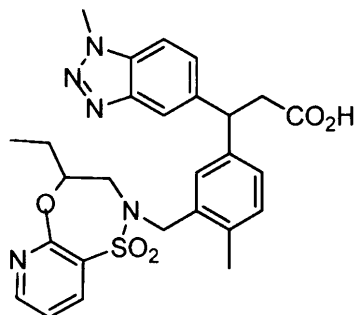
【0252】

実施例31

3- (3- ((4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化110】

40



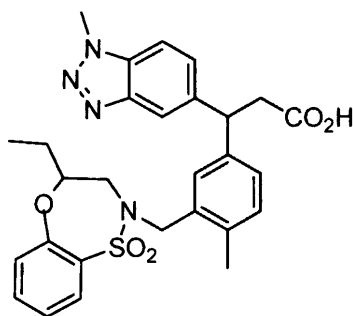
50

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(50 mg、0.147 mmol)の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(50.4 mg、0.221 mmol)、PS-PPh₃(134 mg、0.295 mmol)およびDIAD(0.057 mL、0.295 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチルを得た。この中間体にMeOH(2 mL)、次いで、NaOH(2N)(0.368 mL、0.737 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(50.1 mg、0.094 mmol、収率63.5%)を得た。LC-MS m/z 536 (M + H)⁺, 0.91 (保持時間)。

【0253】

実施例32

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸
【化111】



THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(50 mg、0.147 mmol)の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(50.2 mg、0.221 mmol)、PS-PPh₃(134 mg、0.295 mmol)およびDIAD(0.057 mL、0.295 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチルを得た。この中間体にMeOH(2 mL)、次いで、NaOH(2N)(0.368 mL、0.737 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オ

キサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(60.9mg、0.114mmol、収率77%)を得た。LC-MS m/z 535 ($M + H$)⁺, 1.02 (保持時間)。

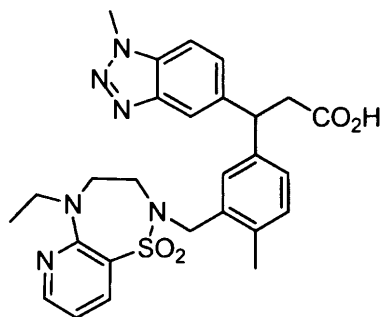
【0254】

実施例33

3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化112】

10



20

THF(2mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(0.050g、0.147mmol)の溶液に、1,1-二酸化5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン(0.050g、0.221mmol)、PS-PPh₃(0.184g、0.295mmol)、次いで、DIAD(0.057mL、0.295mmol)を加えた。得られた反応物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチルを得た。この中間体にMeOH(2.000mL)、次いで、NaOH(2N)(0.368mL、0.737mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(52.2mg、0.098mmol、収率66.3%)を得た。LC-MS m/z 535 ($M + H$)⁺, 0.97 (保持時間)。

30

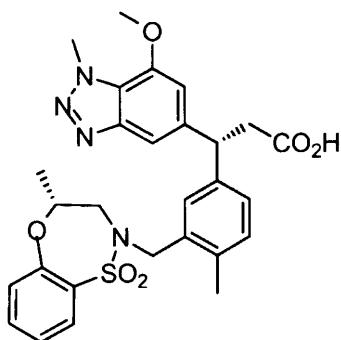
【0255】

40

実施例34

(3R)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 1 1 3】



10

THF (30 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(980 mg、2.56 mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(818 mg、3.83 mmol)、PS-PPh₃(3195 mg、5.11 mmol)を加え、次いで、THF(10 mL)中、DIAD(0.994 mL、5.11 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的の粗中間体3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(1.2990 g、2.245 mmol、収率88%)を得た。この粗中間体をMeOH(30.0 mL)に溶かした後、NaOH(2N)(6.39 mL、12.78 mmol)を加えた。得られた反応混合物を80℃で40分間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(1.4075 g、2.56 mmol、収率100%)を得た。標題化合物はSFCキラル精製により得られた(400 mg、0.726 mmol、収率28.4%)。LC-MS m/z 551 (M+H)⁺, 1.02 (保持時間)。

20

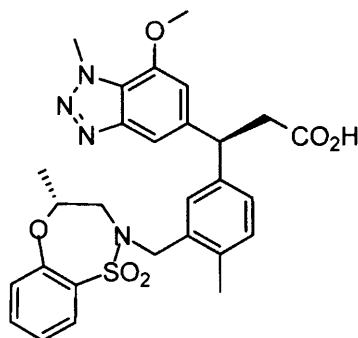
30

【0256】

3-(3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

40

【化 1 1 4】



10

THF (30 mL) 中、3-((3-((ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-
 -(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-
 イル)プロパン酸エチル (980 mg、2.56 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピ
 ン (818 mg、3.83 mmol)、PS-PPh₃ (3195 mg、5.11 mmol) を加え、次いで、THF (10 mL) 中、DIAD (0.994 mL、5.11 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾
 過し、濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、目的の粗中間体 3-((7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピ
 ン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (1.2990 g、2.245 mmol、収率88%) を得た。この粗中間体を MeOH (30.0 mL) に溶かした後、NaOH (2N) (6.39 mL、12.78 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 80℃で40分間攪拌した。この反応混合物を HCl (1N) で pH 約3に酸性化し、減
 圧下で濃縮し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的生成物 3-((7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピ
 ン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (1.4075 g、2.56 mmol、収率100%) を得た。標題化合物は目的の鏡像異性体的に純粋な生成物を得るための SFC キラル精製により得られた (367 mg、0.667 mmol、収率26.1%)。LC-MS m/z 551 (M+H)⁺, 1.02 (保持時間)。

20

30

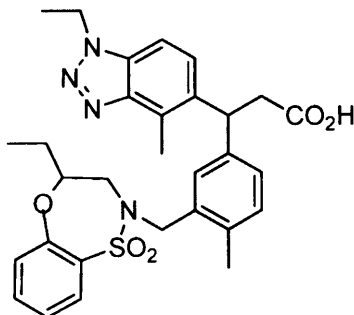
【0257】

実施例 35

3-((3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピ
 ン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-
 (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)
)プロパン酸

40

【化 1 1 5】

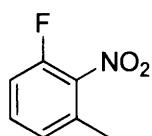


10

【0 2 5 8】

1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン

【化 1 1 7】



【0 2 5 9】

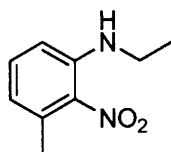
DCE (150 mL) 中、2-フルオロ-6-メチルアニリン (8.5 g、67.9 mmol) の溶液に、室温、窒素下で、m-CPBA (58.6 g、272 mmol) をゆっくり加えた。この反応混合物を 70℃ で 4 時間攪拌した。DCM (500 mL) を加えた。次に、それを 1N NaOH (200 mL × 4) で洗浄した。合わせた有機層を乾燥させ、窒素流下、50℃ で濃縮し、11.2 g (65.9%) の標題化合物を得た。

20

【0 2 6 0】

N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン

【化 1 1 8】



30

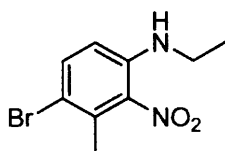
EtOH (80 mL) 中、1-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン (11.2 g、72.2 mmol) の溶液に、エタンアミン (80 mL、911 mmol) を室温、窒素下でゆっくり加えた。この反応混合物を 60℃ で 16 時間攪拌した。水 (100 mL) を加えた。次に、それを EtOAc (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、窒素流下、50℃ で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: EtOAc = 100:1)、11.9 g (85%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 181.2(M+H)⁺, 1.81 (保持時間)。

40

【0 2 6 1】

4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン

【化 1 1 9】



DMF (100 mL) 中、N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (11.9 g

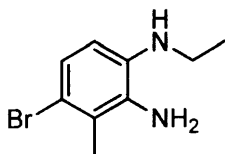
50

、66.0 mmol)の溶液に、100 mLのDMF中、NBS (11.75 g、66.0 mmol)を滴下した。次に、この反応混合物を室温で16時間攪拌した。800 mLの水を加えた。固体を濾過し、乾燥させ、16 g (78%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 2.02(M+H)⁺, 260.9 (保持時間)。

【0262】

4-ブロモ-N1-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【化120】



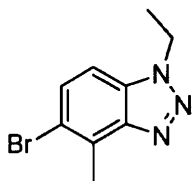
10

AcOH (100 mL)中、4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (16 g、61.8 mmol)に、亜鉛 (12.11 g、185 mmol)を少量ずつ加えた。この反応混合物を室温で10時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、固体をEtOAcで洗浄した (3回)。合わせた有機層を濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: EtOAc = 10:1)、4.0 g (16.96%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 231.0(M+H)⁺, 1.51 (保持時間)。

【0263】

5-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

【化121】



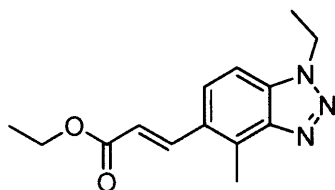
水 (30 mL)中、H₂SO₄ (1.954 mL、36.7 mmol)に、4-ブロモ-N1-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (4 g、10.48 mmol)を加えた。次に、水 (20 mL)中、NaNO₂ (1.445 g、20.95 mmol)を0℃で滴下した。この反応混合物を0℃で16時間攪拌した。200 mLの水を加えた。固体を濾過した。この固体を500 mLのDCMに溶かし、NaCl水溶液 (50 mL × 2)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、2.4 g (76%)の標題化合物を得た。

LC-MS m/z 242.0(M+H)⁺, 1.80 (保持時間)。

【0264】

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸 (E)-エチル

【化122】



DMF (100 mL)中、5-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (2.4 g、7.00 mmol)の溶液に、トリ-*o*-トリ

30

40

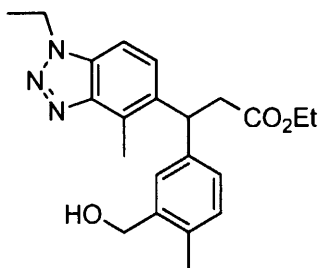
50

ルホスフィン (0.426 g、1.399 mmol)、アクリル酸エチル (1.401 g、13.99 mmol) および DIPEA (3.67 mL、20.99 mmol) を加えた。次に、Pd(OAc)₂ (0.157 g、0.700 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 °C で 12 時間攪拌した。この反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: EtOAc = 4:1)、1.75 g (87%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 260.1(M+H)⁺, 1.75 (保持時間)。

【0265】

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル
【化123】

10



20

1,4-ジオキサン (30 mL) および水 (10 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸 (E)-エチル (1 g、3.86 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸 (1.280 g、7.71 mmol)、Et₃N (1.613 mL、11.57 mmol)、次いで、[RhCl(cod)]₂ (0.095 g、0.193 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 90 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (1.376 g、3.61 mmol、収率 94%) を得た。LC-MS m/z 382 (M+H)⁺, 0.96 (保持時間)。

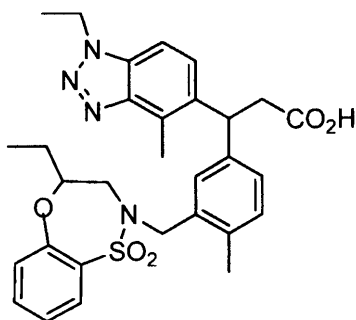
30

【0266】

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化124】

40



CH₃CN (2 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェ

50

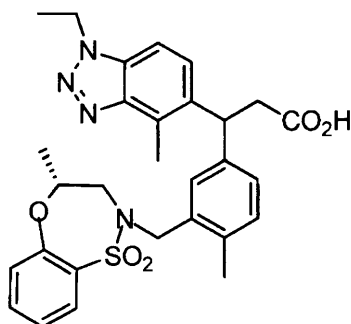
ニル) プロパン酸エチル (50 mg、0.131 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (44.7 mg、0.197 mmol)、PS-PPh₃ (164 mg、0.262 mmol)、次いで、DIAD (0.051 mL、0.262 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、THF (2.000 mL) に再溶解した。この溶液にPS-PPh₃ (164 mg、0.262 mmol)、DIAD (0.051 mL、0.262 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で35分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで蒸発させ、MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。この溶液にNaOH (2 N) (0.328 mL、0.655 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱し、再びマイクロ波を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物にさらなるH₂O (0.1 mL) を加えた後、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物にNaOH (1 N) (0.262 mL、0.262 mmol) を加えた後、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (49.5 mg、0.088 mmol、収率67.1%) を得た。LC-MS m/z 563 (M + H)⁺, 1.08 (保持時間)。

【0267】

実施例 36

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化125】



THF (2 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸メチル (50 mg、0.136 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (43.5 mg、0.204 mmol)、PS-PPh₃ (170 mg、0.272 mmol) および DIAD (0.053 mL、0.272 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、目的の粗中間体3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸メチルを得た。この中間体にMeOH (2 mL)、次いで、NaOH (2 N) (0.340 mL、0.680 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N

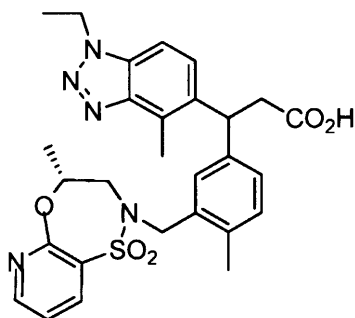
）でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（37.3mg、0.068mmol、収率50.0%）を得た。LC-MS m/z 549 (M + H)⁺, 1.04 (保持時間)。

【0268】

実施例37

3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸

【化126】



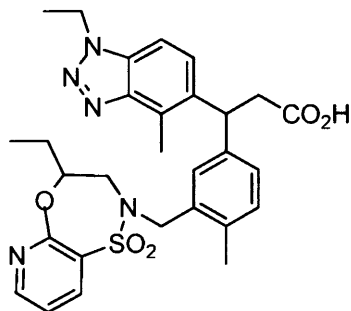
1) THF (2 mL) 中、3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸メチル（50mg、0.136mmol）の溶液に、1,1-二酸化（R）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン（43.7mg、0.204mmol）、PS-PPh₃（170mg、0.272mmol）およびDIAD（0.053mL、0.272mmol）を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで濾液を蒸発させ、目的の粗中間体3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸メチルを得た。この中間体にMeOH（2 mL）、次いで、NaOH（2N）（0.340mL、0.680mmol）を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl（1N）でpH約3に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（34.2mg、0.062mmol、収率45.7%）を得た。LC-MS m/z 550 (M + H)⁺, 0.95 (保持時間)。

【0269】

実施例38

3-（3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 1 2 7】



10

THF (2 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.131 mmol) の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (44.9 mg、0.197 mmol)、PS-PPh₃ (164 mg、0.262 mmol)、次いで、DIAD (0.051 mL、0.262 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、ガラスコルエバポレーターで蒸発させ、MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。この溶液にNaOH (2 N) (0.328 mL、0.655 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイ
クロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH
約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(
(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-
エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (32.9 mg、0.058 mmol、収率44.5%) を得た。LC-MS m/z 564 (M + H)⁺, 0.97 (保持時間)。

20

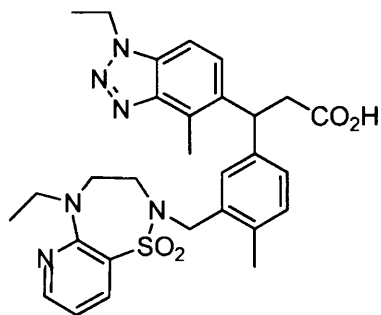
【0270】

実施例39

3-(3-(5-エチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【化 1 2 8】



40

THF (2 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.131 mmol) の溶液に、1,1-二酸化5-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [2, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン (44.7 mg、0.197 mmol)、PS-PPh₃ (164 mg、0.262 mmol)、次いで、DIAD (0.051 mL、0.262 mmol) を加えた。得られ

50

た反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。この溶液にNaOH (2 N) (0.328 mL、0.655 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-((5-エチル-1,1-ジオキド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(41.5 mg、0.074 mmol、収率56.3%)を得た。LC-MS m/z 563 (M + H)⁺, 1.04 (保持時間)。

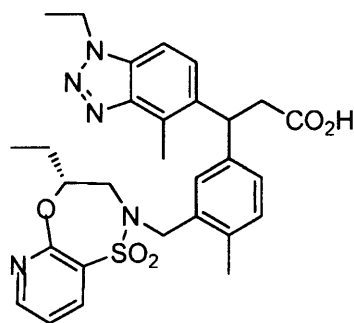
【0271】

10

実施例40

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化129】

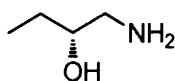


20

【0272】

(R)-1-アミノブタン-2-オール

【化130】



30

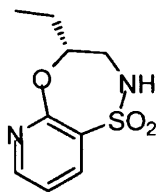
NH₄OH (H₂O中約28%溶液)の溶液(36.3 mL、261 mmol)に(R)-2-エチルオキシラン(2.246 mL、26.1 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、目的生成物(R)-1-アミノブタン-2-オール(2.4880 g、19.54 mmol、収率74.9%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.97 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.42 - 1.53 (m, 2 H) 1.71 (br. s., 3 H) 2.47 - 2.59 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=12.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H)。

40

【0273】

1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン

【化 1 3 1】

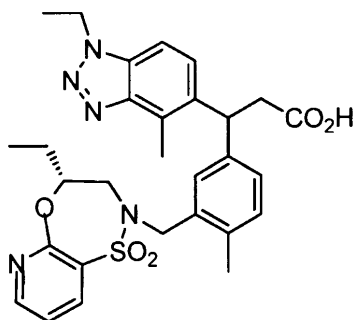


THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、(R)-1-アミノ-2-ブタノール (468 mg、5.25 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (691 mg、5.00 mmol)、次いで、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (1060 mg、5 mmol) を加えた。得られた反応混合物室温で5時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシブチル)ピリジン-3-スルホンアミドを得た。この中間体をDMSO (20 mL) に溶かし、KOtBu (1683 mg、15.00 mmol) を加えた。得られた反応物を80℃で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈した後、HCl (10 mL、1 N) を加え、EtOAc (50 + 2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (443.0 mg、1.941 mmol、収率 38.8%) を得た。LC-MS m/z 229 ($M + H$)⁺, 0.58 (保持時間)。

【0274】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 1 3 2】



THF (2 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.131 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (44.9 mg、0.197 mmol)、PS-PPh₃ (164 mg、0.262 mmol)、次いで、DIAD (0.051 mL、0.262 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、ガラスコールエバポレーターで蒸発させ、MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。この溶液にNaOH (2 N) (0.328 mL、0.655 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物 3-(

3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(29.4mg、0.052mmol、収率39.8%)を得た。LC-MS m/z 564 ($M + H$)⁺, 0.98 (保持時間)。

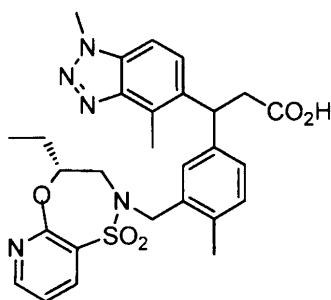
【0275】

実施例41

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

10

【化133】



20

THF(2mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(50mg、0.136mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(46.6mg、0.204mmol)、PS-PPh₃(170mg、0.272mmol)、次いで、DIAD(0.053mL、0.272mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、MeOH(2.000mL)に再溶解させた。この溶液にNaOH(2N)(0.340mL、0.680mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(30.8mg、0.056mmol、収率41.2%)を得た。LC-MS m/z 550 ($M + H$)⁺, 0.95 (保持時間)。

30

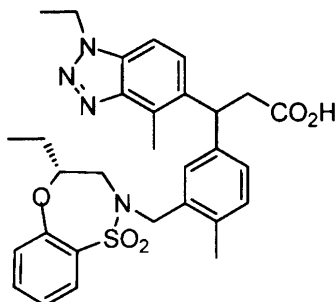
【0276】

実施例42

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【化 1 3 4】

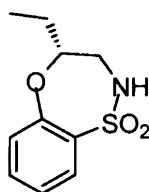


10

【0 2 7 7】

1, 1-二酸化 (R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 1 3 5】



20

THF (10 mL) および水 (2.5 mL) 中、(R)-1-アミノ-2-ブタノール (579 mg、6.50 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (691 mg、5.00 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.662 mL、5 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で80分間攪拌した。この反応混合物にさらなる (R)-1-アミノ-2-ブタノール (134 mg、1.500 mmol) を加えた後、室温で66時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、目的中間体 2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミドを得た。この中間体 DMSO (20 mL) に溶かした後、KOtBu (1683 mg、15.00 mmol) を加えた。得られた反応物を 80 °C で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (20 mL) で希釈した後、HCl (10 mL、1 N) を加え、EtOAc (50 + 2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 (R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (822.8 mg、3.62 mmol、収率 72.4%) を得た。LC-MS m/z 228 ($M + H$)⁺, 0.74 (保持時間)。

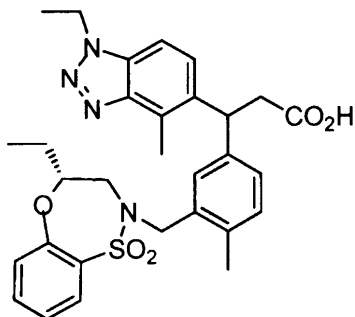
30

【0 2 7 8】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【化 1 3 6】



10

THF (2 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.131 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (44.7 mg、0.197 mmol)、PS-PPh₃ (164 mg、0.262 mmol)、次いで、DIAD (0.051 mL、0.262 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で40分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、ガラスコールドエバポレーターで蒸発させ、MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。この溶液にNaOH (2 N) (0.328 mL、0.655 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (42.3 mg、0.075 mmol、収率57.4%) を得た。LC-MS m/z 563 (M + H)⁺, 1.09 (保持時間)。

20

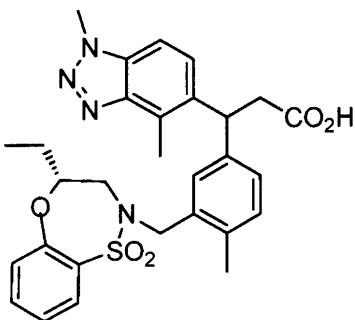
【0279】

実施例 43

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

30

【化 1 3 7】



40

THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.136 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (46.4 mg、0.204 mmol)、PS-PPh₃ (170 mg、0.272 mmol)、次いで、DIAD (0.053 mL、0.272 mmol) を加えた。得られた反応混

50

合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、グラスコールエバポレーターで蒸発させ、MeOH(2.000mL)に再溶解させた。この溶液にNaOH(2N)(0.340mL、0.680mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(30.6mg、0.056mmol、収率41.0%)を得た。LC-MS m/z 549 (M+H)⁺, 1.05(保持時間)。

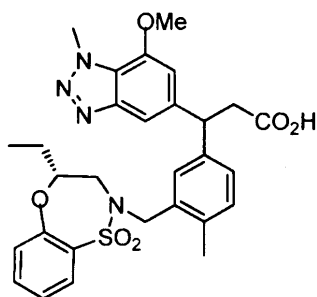
10

【0280】

実施例44

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化138】



20

THF(2mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(50mg、0.130mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(44.5mg、0.196mmol)、PS-PPh₃(163mg、0.261mmol)、次いで、DIAD(0.051mL、0.261mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、MeOH(2.000mL)に再溶解させた。この溶液にNaOH(2N)(0.326mL、0.652mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(35.4mg、0.063mmol、収率48.1%)を得た。LC-MS m/z 565 (M+H)⁺, 1.07(保持時間)

30

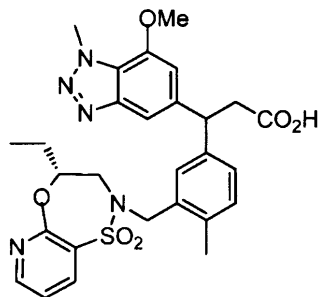
40

【0281】

実施例45

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 1 3 9】



10

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (50 mg、0.130 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (44.6 mg、0.196 mmol)、PS-PPh₃ (163 mg、0.261 mmol)、次いで、DIAD (0.051 mL、0.261 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。この溶液にNaOH (2N) (0.326 mL、0.652 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3N) でpH約5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (23.8 mg、0.042 mmol、収率32.3%) を得た。LC-MS m/z 566 (M + H)⁺, 0.97 (保持時間)。

20

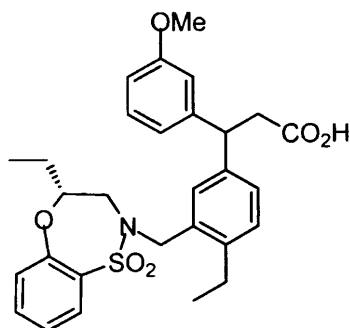
【0282】

実施例 46

3-(4-エチル-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【化 1 4 0】

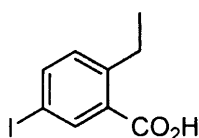


40

【0283】

2-エチル-5-ヨード安息香酸

【化 1 4 1】



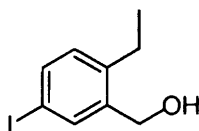
50

NaIO₄ (5.56 g、26.0 mmol) および I₂ (4.31 g、17.00 mmol) を一緒に摩砕した後、AcOH (37.2 mL、650 mmol) および Ac₂O (18.87 mL、200 mmol) を加えた。次に、この混合物に H₂SO₄ (濃) (18.66 mL、350 mmol) を、添加中、氷水浴にて温度を 5℃ より低く維持しながらゆっくり加えた。上記反応混合物に 2-エチル安息香酸 (7.51 g、50 mmol) (摩砕) を加えた。得られた反応混合物を室温で 19 時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (150/150 g) に注ぎ、室温で 30 分間攪拌した後に濾過し、H₂O (2×30 mL) で洗浄し、2-エチル-5-ヨード安息香酸 (14.7552 g、53.4 mmol、収率 107%) を得た。LC-MS m/z 277 (M + H)⁺, 0.95 (保持時間)。

【0284】

(2-エチル-5-ヨードフェニル) メタノール

【化142】

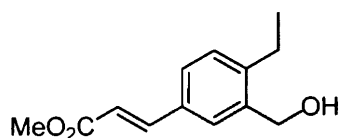


2-エチル-5-ヨード安息香酸 (2.76 g、10 mmol) に BH₃·THF (THF 中 1.0 M) (20.00 mL、20.00 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で 130 分間攪拌した。次に、この反応混合物を 60℃ で 105 分間加熱した。この反応混合物にさらなる BH₃·THF (THF 中 1.0 M) (0.430 g、5.00 mmol) を加えた後、60℃ でさらに 140 分間加熱した。この反応物にさらなる BH₃·THF (THF 中 1.0 M) (0.430 g、5.00 mmol) を加えた後、60℃ でさらに 16 時間加熱した。この反応混合物を、NaHCO₃ (20 mL 飽和水溶液) をゆっくり加えることにより急冷した後、H₂O (20 mL) を加え、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 (2-エチル-5-ヨードフェニル) メタノール (1.6081 g、6.14 mmol、収率 61.4%) を得た。LC-MS m/z 245 (M - OH)⁺, 0.92 (保持時間)。

【0285】

3-(4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)フェニル) アクリル酸 (E) -メチル

【化143】

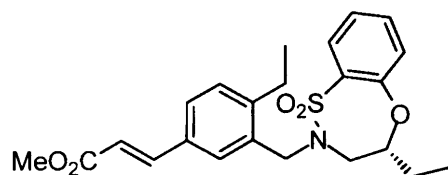


DMF (20 mL) 中、(2-エチル-5-ヨードフェニル) メタノール (1.337 g、5.1 mmol) の溶液に、アクリル酸メチル (2.311 mL、25.5 mmol)、DIPEA (2.227 mL、12.75 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.114 g、0.510 mmol) および トリ-*o*-トリルホスフィン (0.310 g、1.020 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 30℃ にて N₂ 雰囲気下で 1 時間加熱した。この反応混合物を H₂O (20 mL) で希釈し、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(4-エチル-3-(ヒドロキシメチル)フェニル) アクリル酸 (E) -メチル (1.0220 g、4.64 mmol、収率 91%) を得た。LC-MS m/z 221 (M + H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0286】

3-((4-エチル-3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル

【化144】



10

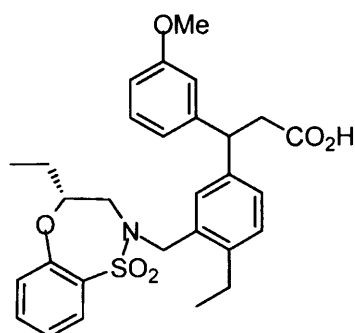
THF (40 mL) 中、3-((4-エチル-3-((ヒドロキシメチル)フェニル)アクリル酸(E)-メチル(0.441 g、2 mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(0.591 g、2.60 mmol)、PS-PPh₃(1.875 g、3.00 mmol)、次いで、DIAD(0.583 mL、3.00 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-((4-エチル-3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル(1.0258 g、2.388 mmol、収率119%)を得た。LC-MS m/z 430 (M+H)⁺, 1.25 (保持時間)。

20

【0287】

3-((4-エチル-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸

【化145】



30

1) 1,4-ジオキサン(2 mL)および水(0.7 mL)中、3-((4-エチル-3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル(64.4 mg、0.15 mmol)の溶液に、(3-メトキシフェニル)ボロン酸(34.2 mg、0.225 mmol)、Et₃N(0.063 mL、0.450 mmol)および[RhCl(cod)]₂(3.70 mg、7.50 μmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で90分間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(2×3 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗中間体3-((4-エチル-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸エチルを得た。この中間体をMeOH(2 mL)に再溶解させた後、NaOH(2 N)(0.375 mL

40

50

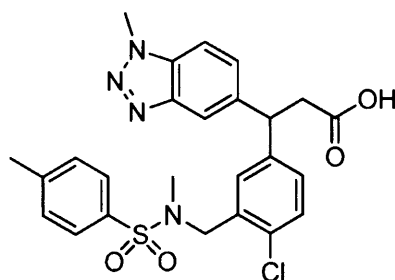
、0.750 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて60℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3N)でpH4~5に酸性化し、減圧下で濃縮し、逆相HPLCにより精製し、目的生成物3-(4-エチル-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸(24.8 mg、0.047 mmol、収率31.6%)を得た。LC-MS m/z 524 (M+H)⁺, 1.20 (保持時間)。

【0288】

実施例47

3-(4-クロロ-3-((N,4-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

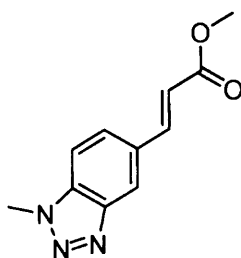
【化146】



【0289】

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-メチル

【化147】

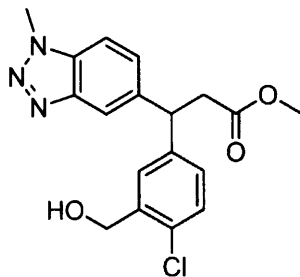


0℃で攪拌したTHF(4 mL)中、KOt-Bu(108 mg、0.96 mmol)の懸濁液に、THF(4 mL)中、2-(ジメトキシホスホリル)酢酸メチル(0.18 mL、1.12 mmol)を加えた。この反応混合物を0℃で1.5時間攪拌した。次に、1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルバルデヒド(100 mg、0.62 mmol)を一度に加えた。この懸濁液を0℃で1.5時間攪拌した。この反応物を飽和NH₄Cl溶液の添加により急冷し、水で希釈した。沈澱が生じ、これを濾過し、乾燥させ、105 mg(78%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 218.0 (M+H)⁺, 0.68分(保持時間)。

【0290】

3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル

【化 1 4 8】



10

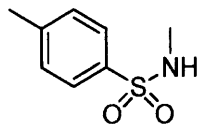
水 (8 mL) および 1, 4-ジオキサン (1. 5 mL) 中、(2-クロロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノール (500 mg、1. 86 mmol)、3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-メチル (640 mg、2. 95 mmol) および $[RhCl(cod)]_2$ (92 mg、0. 19 mmol) の懸濁液に、室温で攪拌しながら、 Et_3N (0. 5 mL、3. 61 mmol) を加えた。この反応混合物を 95℃ で 2 時間、次いで、室温で 17 時間攪拌した。この反応物を水および $EtOAc$ で希釈した。有機相を水およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた後、濾過した。濾液をイソルット(isolute)に吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、98 mg (15%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 360.0 ($M+H$)⁺, 0.81分 (保持時間)。

20

【0 2 9 1】

N, 4-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化 1 4 9】



0℃にて、ジクロロメタン (15 mL) 中、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1. 9 g、9. 97 mmol) の溶液に、メチルアミン (THF 中 2. 0 M) (10. 0 mL、19. 93 mmol) を加え、この間に白色沈澱が生じた。この懸濁液を 2 時間攪拌した後、白色固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、2. 14 g の粗生成物を白色固体として得た。次に、この粗生成物を $EtOAc$ に溶かし、15% $NaHCO_3$ 溶液およびブラインにより洗浄した。有機層を $MgSO_4$ により乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮し、1. 82 g (99%) の標題生成物を得た。LC-MS m/z 185.9 ($M+H$)⁺, 0.65分 (保持時間)。

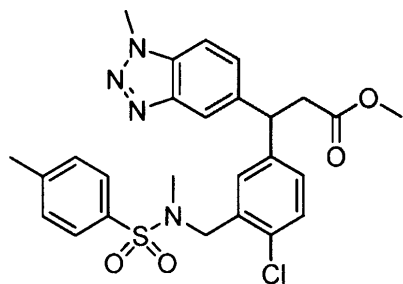
30

【0 2 9 2】

3-(4-クロロ-3-((N, 4-ジメチルフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル

40

【化 1 5 0】



10

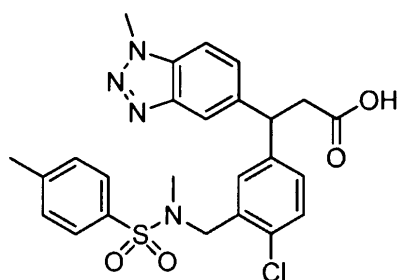
0℃にて窒素下、THF（5 mL）中、3-（4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（113 mg、0.31 mmol）、N,4-ジメチルベンゼンスルホンアミド（87 mg、0.47 mmol）およびADDP（238 mg、0.94 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.23 mL、0.94 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃で40分間攪拌し、この間に沈澱が生じた。混合物を室温で19時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcに溶かし、ブライン（2×20 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。この混合物を濾過し、減圧下で濃縮し、312 mgの粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、171 mg（87%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 527.3 (M+H)⁺, 1.16 分（保持時間）。

20

【0 2 9 3】

3-（4-クロロ-3-（（N,4-ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 1 5 1】



30

室温で攪拌したMeOH（15 mL）およびTHF（1 mL）中、3-（4-クロロ-3-（（N,4-ジメチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（171 mg、0.32 mmol）の溶液に、水（16 mL）中、LiOH（16 mL、16.00 mmol）の溶液を加えた。この溶液は懸濁液となり、次いで、MeOH（10 mL）で希釈した。この反応混合物を室温で1時間10分攪拌した。反応混合物のpHを1N HCl溶液で2に調整し、EtOAcで希釈した。有機層をブライン（2×10 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、174 mgの粗生成物を得た。この粗生成物をDMSO（1 mL）に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過し、10分で10%CH₃CN/H₂O（0.1%TFA）から90%CH₃CN/H₂O（0.1%TFA）へ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC（YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム）により精製した。目的画分を窒素流下、50℃で濃縮し、25 mgの標題化合物を得た。LC-MS m/z 513.3 (M+H)⁺, 1.04分（保持時間）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ ppm 7.94 (s, 1 H); 7.74 (d, J=8.03 Hz, 2 H); 7.43 - 7.49 (m, 2 H); 7.34 - 7.40 (m, 3 H); 7.26 (d, J=8.28 Hz,

40

50

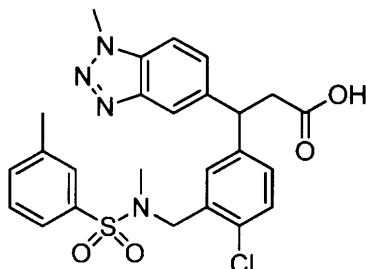
1 H); 7.08 (dd, J=8.28, 2.01 Hz, 1 H); 4.72 (t, J=7.78 Hz, 1 H); 4.29 (s, 2 H); 4.28 (s, 3 H) 3.08 - 3.23 (m, 2 H); 2.63 (s, 3 H); 2.47 (s, 3 H)。

【0294】

実施例48

3-(4-クロロ-3-((N, 3-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化152】

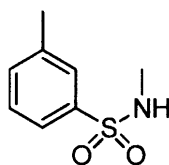


10

【0295】

N, 3-ジメチルベンゼンスルホンアミド

【化153】



20

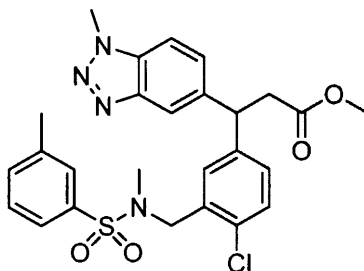
0℃にて、ジクロロメタン(15mL)中、3-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.45mL、9.97mmol)の溶液に、メチルアミン(THF中2.0M)(10.0mL、19.93mmol)を加え、この間に白色沈澱が生じた。この懸濁液を2時間攪拌した後、白色固体を濾過し、濾液を10%NaHCO₃溶液で洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、1.63g(89%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 185.9 (M+H)⁺, 0.63分(保持時間)。

30

【0296】

3-(4-クロロ-3-((N, 3-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル

【化154】



40

0℃で攪拌した、THF(5mL)中、窒素により保護された3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(101mg、0.28mmol)、N, 3-ジメチルベンゼンスルホンアミド(78mg、0.42mmol)およびADDP(

50

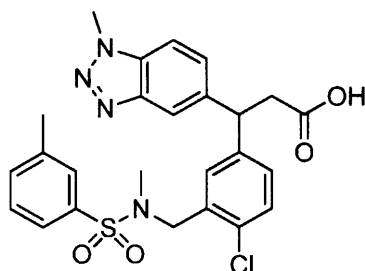
212 mg、0.84 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (0.20 mL、0.84 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃で 24 時間攪拌し、この間に沈澱が生じた。この混合物を室温でさらに 19 時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去した後、EtOAc に溶かし、ブライン (2×20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。この混合物を濾過し、イソルートを吸収させ、30 分で 100% ヘキサンから 70% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて 30 mL/分で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー (CombiFlash、12 g) により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、130 mg (11%) の標題化合物を得た。

LC-MS m/z 527.4 (M+H)⁺, 1.16 分 (保持時間)

【0297】

3-(4-クロロ-3-((N,3-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化155】



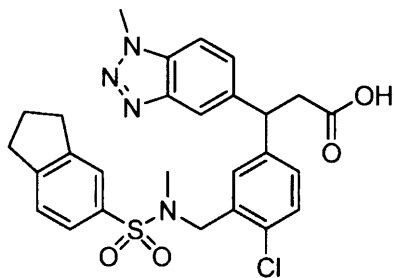
室温で攪拌した MeOH (15 mL) および THF (1 mL) 中、3-(4-クロロ-3-(N,3-ジメチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル (130 mg、0.25 mmol) の溶液に、水 (16 mL) 中、LiOH (16 mL、16.00 mmol) の溶液を加えた。この溶液は懸濁液となり、MeOH (10 mL) で希釈した。この反応混合物を室温で 1 時 13 分攪拌した。大部分の MeOH を減圧下で除去した。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。水層の pH を 1 N HCl 溶液で 2 に調整し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、21 mg の粗生成物を得た。この粗生成物を DMSO (1 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10 分で 10% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) から 90% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製した。目的画分を窒素流下、50℃で濃縮し、18 mg (14%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 513.3 (M+H)⁺, 1.05 分 (保持時間)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.94 (s, 1 H); 7.63 - 7.70 (m, 2 H); 7.43 - 7.51 (m, 4 H); 7.35 - 7.40 (m, 1 H); 7.27 (d, J=8.28 Hz, 1 H); 7.09 (d, J=8.28 Hz, 1 H); 4.73 (t, J=7.78 Hz, 1 H); 4.32 (s, 2 H); 4.29 (s, 3 H); 3.16 (t, J=7.91 Hz, 2 H); 2.66 (s, 3 H); 2.48 (s, 3 H)。

【0298】

実施例 49

3-(4-クロロ-3-(N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 1 5 6】

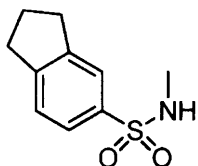


10

【0 2 9 9】

N-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド

【化 1 5 7】



0℃にて、ジクロロメタン（5 mL）中、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホニルクロリド（500 mg、2.31 mmol）の溶液に、メチルアミン（THF中 2.0 M）（2.5 mL、2.2 mmol）を加え、この間に白色沈澱が生じた。この懸濁液を2時間攪拌した後、白色固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、535 mgの粗生成物を得た。この粗生成物をEtOAcに溶かし、15% NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、285 mg（59%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 212.0 (M+H)⁺, 0.79分（保持時間）。

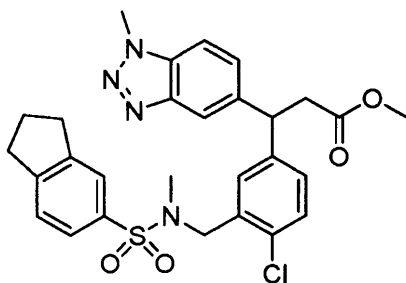
20

【0 3 0 0】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル

30

【化 1 5 8】



40

0℃で攪拌したTHF（5 mL）中、窒素下、3-（4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（111 mg、0.31 mmol）、N-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド（123 mg、0.58 mmol）およびADDP（156 mg、0.61 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.15 mL、0.61 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃で40分間攪拌し、この間に沈澱が生じた。この混合物を室温で89時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去した。残渣をEtOAcに溶かし、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。この混合物を濾過し、濾液をイソルートを吸収させ、35分で100%ヘキサンから80%EtOAc／ヘキサンへ移行する勾配を用いて20 mL／分で溶出するシリカゲルクロマトグ

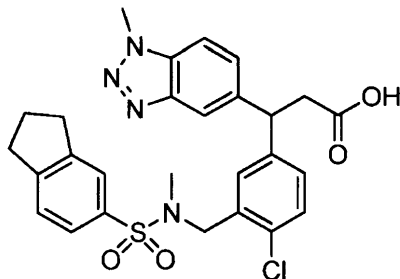
50

ラフィー（CombiFlash、12g）により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、65mg（22%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 553.2 ($M+H$)⁺, 1.23分（保持時間）

【0301】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化159】



10

室温で攪拌したMeOH（5mL）中、3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（65mg、0.12mmol）の溶液に、LiOHの溶液（10mL、10.00mmol）を加えた。この溶液は懸濁液となり、次いで、MeOH（5mL）で希釈した。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。大部分のMeOHを減圧下で除去した。次に、この溶液を水で希釈し、LCMSが、大部分の副生成物が水層から除去されたことを示すまで、Et₂O（12×10mL）で抽出した。水層のpHを1N HCl溶液で2に調整し、EtOAc（2×15mL）で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、51mgの粗生成物を得た。粗生成物をDMSO（1mL）に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で10%CH₃CN/H₂O（0.1%TFA）から90%CH₃CN/H₂O（0.1%TFA）へ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC（YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム）により精製した。目的画分を窒素流下、50℃で濃縮し、40mg（62%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 539.3 ($M+H$)⁺, 1.10分（保持時間）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃-d）δ ppm 7.95（s, 1H）; 7.69（s, 1H）; 7.63（d, J=7.78 Hz, 1H）; 7.45 - 7.51（m, 2H）; 7.36 - 7.43（m, 2H）; 7.24 - 7.31（m, 2H）; 7.08（dd, J=8.28, 1.76 Hz, 1H）; 4.73（t, J=7.78 Hz, 1H）; 4.30（br. s., 2H）; 4.29（s, 3H）; 3.10 - 3.22（m, 2H）; 3.01（t, J=6.78 Hz, 4H）; 2.65（s, 3H）; 2.13 - 2.23（m, 2H）。

20

30

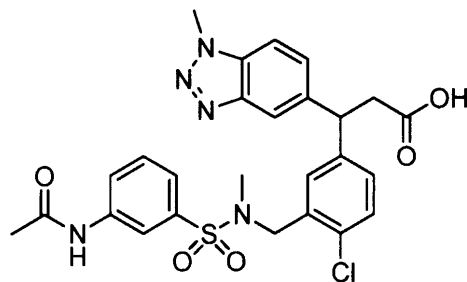
【0302】

実施例50

3-（3-（（3-アセトアミド-N-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）-4-クロロフェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

40

【化 1 6 0】

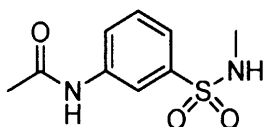


10

【0 3 0 3】

N-(3-(N-methylsulfonyl)phenyl)acetamide

【化 1 6 1】



0℃にて、ジクロロメタン（5 mL）中、3-アセトアミドベンゼン-1-スルホンクロリド（500 mg、2.14 mmol）の溶液に、メチルアミン（THF中2.0 M）（2.5 mL、5 mmol）を加えた。この溶液を2時間攪拌した。全溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶かした。この溶液を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、256 mg（52%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 229.0 (M+H)⁺, 0.46分（保持時間）。

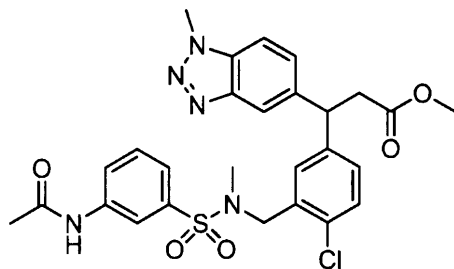
20

【0 3 0 4】

3-(3-(3-(3-アセトアミド-N-methylフェニルスルホンアミド)メチル)-4-クロロフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル

【化 1 6 2】

30



0℃で攪拌した、THF（7 mL）中、窒素下、3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル（285 mg、0.79 mmol）、N-(3-(N-methylsulfonyl)phenyl)acetamide（256 mg、1.12 mmol）およびADDP（400 mg、1.58 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.4 mL、1.62 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃で40分間攪拌し、この間に沈澱が生じた。この混合物を室温でさらに21時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶かし、ブライン（2×20 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。この混合物を濾過し、濾液(filtrated)をイソルートを吸収させ、次いで、35分で100%ヘキサンから70%EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて20 mL/分で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（Combiflash、12 g）によ

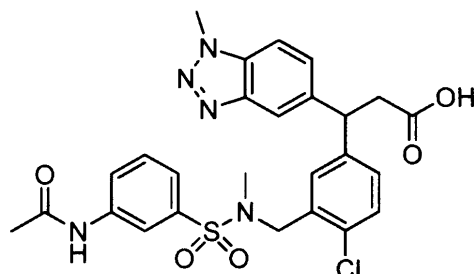
40

50

り精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、592mg (63%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 570.1 (M+H)⁺, 0.96分 (保持時間)。

【0305】

3- (3- ((3-アセトアミド-N-メチルフェニルスルホンアミド) メチル) -4-クロロフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸
【化163】



10

室温で攪拌したMeOH (15mL) 中、3- (3- ((3-アセトアミド-N-メチルフェニルスルホンアミド) メチル) -4-クロロフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル (592mg、0.50mmol) の溶液に、LiOHの溶液 (20mL、20.00mmol) を加えた。この溶液は懸濁液となり、MeOH (10mL) で希釈した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。大部分のMeOHを減圧下で除去した。次に、この混合物を水で希釈し、LCMSで決定されるように大部分の副生成物 (m/z 219および235) が水層から除去されるまでEt₂O (12×15mL) で抽出した。水層のpHを1N HCl溶液で2に調整し、EtOAc (2×20mL) で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、172mgの粗生成物を得た。粗生成物をDMSO (1mL) に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で10%CH₃CN/H₂O (0.1%TFA) から90%CH₃CN/H₂O (0.1%TFA) へ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC (YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム) により精製した。目的画分を窒素流下、50℃で濃縮し、136mg (49%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 556.5 (M+H)⁺, 0.89分 (保持時間)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 8.34 (s, 1 H); 8.04 (d, J=8.28 Hz, 1 H); 7.87 (s, 2 H); 7.44 - 7.62 (m, 3 H); 7.34 (d, J=8.53 Hz, 1 H); 7.25 (d, J=8.28 Hz, 1 H); 7.07 (d, J=8.03 Hz, 1 H); 4.68 (t, J=7.78 Hz, 1 H); 4.39 (s, 2 H); 4.30 (s, 3 H); 3.06 - 3.19 (m, 2 H); 2.71 (s, 3 H); 2.24 (s, 3 H)。

20

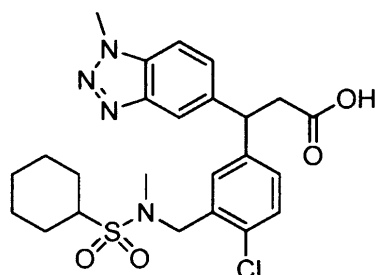
30

【0306】

実施例 51

3- (4-クロロ-3- ((N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド) メチル) フェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸
【化164】

40

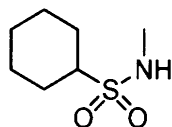


50

【0307】

N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド

【化165】



0℃にて、ジクロロメタン（5 mL）中、シクロヘキサンスルホニルクロリド（0.40 mL、2.46 mmol）の溶液に、メチルアミン（THF中2.0 M）（2.5 mL、5 mmol）を加えた。この溶液を20時間攪拌した。この混合物をDCMで希釈し、10% NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、380 mg（87%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 177.9 (M+H)⁺, 0.57分（保持時間）。

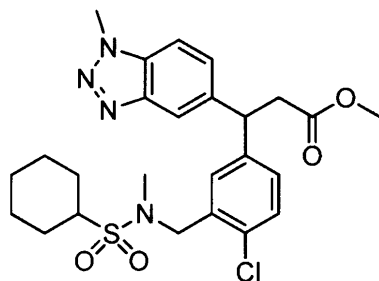
10

【0308】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル

【化166】

20



0℃で攪拌した、THF（5 mL）中、窒素下、3-（4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（137 mg、0.38 mmol）、N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド（183 mg、1.03 mmol）およびADDP（207 mg、0.82 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.2 mL、0.81 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃で40分間攪拌し、この間に沈澱が生じた。この混合物を室温で66時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶かし、ブラインで洗浄し、でMgSO₄乾燥させた。この混合物を濾過し、濾液をイソルーフトに吸収させ、35分で100%ヘキサンから80%EtOAc／ヘキサンへ移行する勾配を用いて20 mL／分で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（Combiflash、12 g）により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、82 mg（42%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 519.1 (M+H)⁺, 1.16分（保持時間）。

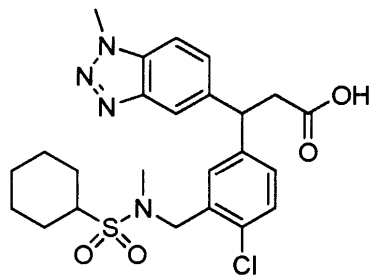
30

40

【0309】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 1 6 7】



10

室温で攪拌したMeOH（4 mL）中、3-（4-クロロ-3-（（N-メチルシクロヘキサンスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（82 mg、0.15 mmol）の溶液に、LiOHの溶液（10 mL、10.00 mmol）を加えた。この溶液は懸濁液となり、次いで、MeOH（6 mL）で希釈した。この反応混合物を室温で1時間40分攪拌した。大部分のMeOHを減圧下で除去した。水層のpHを1 N HCl溶液で2に調整し、EtOAc（2×20 mL）で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、93 mgの粗生成物を得た。この粗生成物をDMSO（4 mL）に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過し、10分で10% CH₃CN/H₂O（0.1% TFA）から90% CH₃CN/H₂O（0.1% TFA）へ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC（YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム）により精製した。目的画分を窒素流下、50℃で濃縮し、55 mg（69%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 505.1 (M+H)⁺, 1.06分（保持時間）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.95 (s, 1 H); 7.51 (d, J=1.76 Hz, 1 H); 7.42 - 7.47 (m, 1 H); 7.35 - 7.40 (m, 1 H); 7.26 - 7.31 (m, 1 H); 7.08 (d, J=8.28, 2.01 Hz, 1 H); 4.74 (t, J=7.91 Hz, 1 H); 4.50 (s, 2 H); 4.26 (s, 3 H); 3.10 - 3.24 (m, 2 H); 2.99 (tt, J=12.02, 3.29 Hz, 1 H); 2.81 (s, 3 H); 2.14 (d, J=11.80 Hz, 2 H); 1.90 (d, J=11.29 Hz, 2 H); 1.72 (d, J=8.28 Hz, 1 H); 1.52 - 1.65 (m, 2 H); 1.17 - 1.35 (m, 3 H)。

20

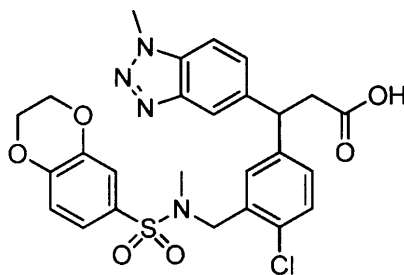
【0310】

30

実施例 5 2

3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシシン-6-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 1 6 8】

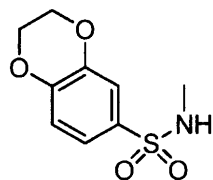


40

【0311】

N-メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[b][1, 4]ジオキシシン-6-スルホンアミド

【化 1 6 9】



0℃にて、ジクロロメタン（5 mL）中、2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-スルホニルクロリド（500 mg、1.92 mmol）の溶液に、メチルアミン（THF中2.0 M）（2.5 mL、5 mmol）を加えた。この溶液を2時間攪拌した。この混合物をDCMで希釈し、10% NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、436 mgの粗生成物を得た。これをイソルートを吸収させ、35分で100%ヘキサンから80% EtOAc /ヘキサンへ移行する勾配を用いて20 mL /分で溶出する combiflash（12 g）により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、403 mg（85%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 229.9 (M+H)⁺, 0.60分（保持時間）。

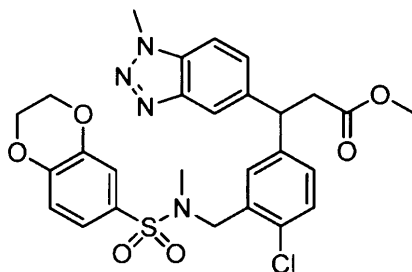
10

【0312】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル

20

【化 1 7 0】



30

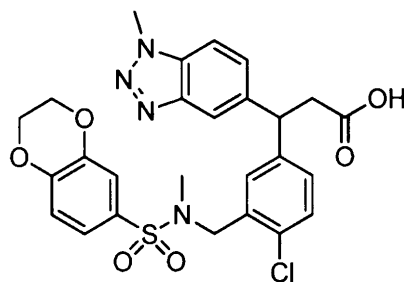
0℃で攪拌したTHF（5 mL）中、窒素下、3-（4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（106 mg、0.30 mmol）、N-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-スルホンアミド（136 mg、0.59 mmol）およびADDP（158 mg、0.62 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.2 mL、0.81 mmol）を加えた。この反応混合物を0℃で40分間攪拌し、この間に沈澱が生じた。この混合物を室温で63時間攪拌した。大部分の溶媒を減圧下で除去し、残渣をEtOAcに溶かし、ブライン（2×15 mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液をイソルートを吸収させ、40分で100%ヘキサンから80% EtOAc /ヘキサンへ移行する勾配を用いて20 mL /分で溶出するシリカゲルクロマトグラフィー（Combiflash、12 g）により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、45 mg（27%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 571.1 (M+H)⁺, 1.11分（保持時間）。

40

【0313】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシシン-6-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 1 7 1】



10

室温で攪拌したMeOH（5 mL）中、3-（4-クロロ-3-（（N-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1,4] ジオキシシン-6-スルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*] [1,2,3] トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（45 mg、0.08 mmol）の溶液に、LiOHの溶液（5 mL、5.00 mmol）を加えた。この溶液は懸濁液となり、次いで、MeOH（5 mL）で希釈した。この反応混合物を室温で1時間40分攪拌した。大部分のMeOHを減圧下で除去した。水を加えてこの溶液を希釈し、次いで、LCMSが、副生成物（*m/z*：219および235）が水層から除去されたことを示すまで、Et₂O（4×15 mL）で抽出した。次に、水層のpHを1N HCl溶液で2に調整し、EtOAc（3×20 mL）で希釈した。有機層を合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濾液(filtrated)を濃縮し、32 mgの粗生成物を得た。この粗生成物をDMSO（3 mL）に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過し、10分で10%CH₃CN/H₂O（0.1%TFA）から90%CH₃CN/H₂O（0.1%TFA）へ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC（YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム）により精製した。目的画分を窒素流下、50℃で濃縮し、16 mg（37%）の標題化合物を得た。LC-MS *m/z* 557.1 (M+H)⁺, 1.01分（保持時間）。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.98 (s, 1 H); 7.46 - 7.52 (m, 2 H); 7.33 - 7.42 (m, 3 H); 7.26 (s, 1 H); 7.08 (dd, *J*=8.28, 2.01 Hz, 1 H); 7.02 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H); 4.74 (t, *J*=7.78 Hz, 1 H); 4.32 - 4.39 (m, 4 H); 4.31 (s, 5 H); 3.11 - 3.25 (m, 2 H); 2.66 (s, 3 H)。

20

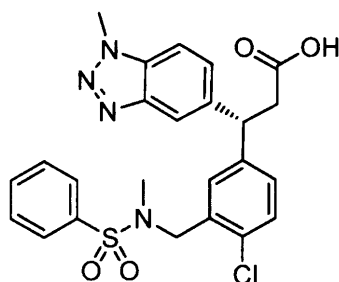
30

【0314】

実施例 53

（3R）-3- {4-クロロ-3- [（N-メチルベンゼンスルホンアミド）メチル] フェニル} -3-（1-メチル-1*H*-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 1 7 2】

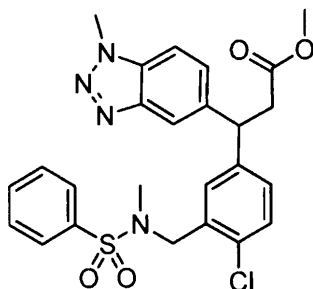


40

【0315】

3-（4-クロロ-3-（（N-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1*H*-ベンゾ[*d*] [1,2,3] トリアゾール-5-イル）プロパン酸（R）-メチル

【化 1 7 3】



10

0℃にて、THF（18mL）中、3-（4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸メチル（0.485g、1.348mmol）、N-メチルベンゼンスルホンアミド（0.243g、1.419mmol）、およびADDP（0.715g、2.83mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.75mL、3.04mmol）を加えた。添加時、深い橙色から明るい黄色に変色した。氷浴を外し、溶液を室温で15時間攪拌し、この間に沈澱が生じた。上清を除去し、溶液をアセトンおよびEtOAcで希釈し、水（2回）、ブライン（1回）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過しおよび濃縮し、1.427gの黄色油を得た。これをイソルートを吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、0.522gの白色固体を得た。

20

【0316】

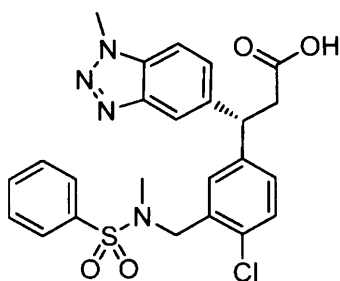
これにキラルSFC HPLC分割を行い、3-（4-クロロ-3-（（N-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸（R）-メチルを白色固体として得た。LC-MS m/z 513.2 (M+H)⁺, 515.2(M+H+2)⁺, 1.07分（保持時間）。

【0317】

（3R）-3- { 4-クロロ-3- [（N-メチルベンゼンスルホンアミド）メチル] フェニル } -3-（1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル）プロパン酸

30

【化 1 7 4】



40

室温でMeOH（15mL）およびTHF（1mL）中、3-（4-クロロ-3-（（N-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸（R）-メチル（0.177g、0.345mmol）の溶液に、1M LiOH溶液（16mL、16.00mmol）を加えた。添加後、MeOH（10mL）を加えた。得られた懸濁液を室温で維持した。1時間20分後、この反応混合物をpH1~2に酸性化し、この溶液をEtOAcで希釈した。有機相を水で洗浄し（2回）、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0.148gの淡黄色固体を得た。この材料をクロロホルムに溶かし、濃縮し（3回）、0.137gの標題化合物を淡黄色固体として得た。LC-MS m/z 499.4 (M+H)⁺, 501.4 (M+H+2)⁺, 1.03分（保持時間）。

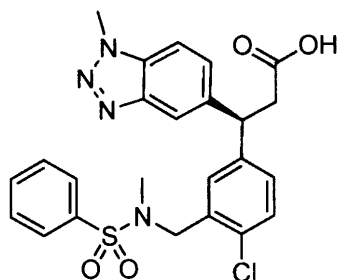
50

【0318】

実施例54

(3S)-3-{4-クロロ-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化175】

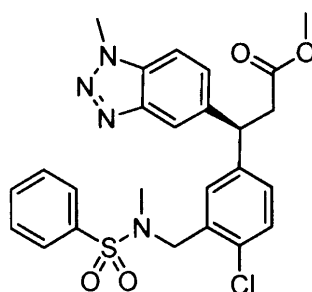


10

【0319】

3-(4-クロロ-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(S)-メチル

【化176】



20

30

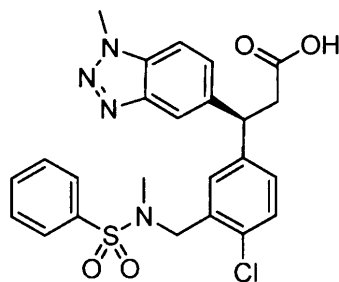
3-(4-クロロ-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチルのキラルSFC HPLC分割により、0.113gの3-(4-クロロ-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(S)-メチルが白色固体として得られた。LC-MS m/z 513.2 ($M+H$)⁺, 515.2($M+H+2$)⁺, 1.08分(保持時間)。

【0320】

(3S)-3-{4-クロロ-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【化 1 7 7】



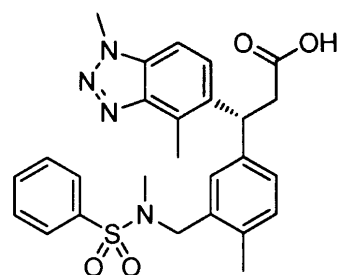
室温でMeOH（15mL）およびTHF（1mL）中、3-（4-クロロ-3-（（N-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸（S）-メチル（0.180g、0.351mmol）の溶液に、LiOHの1M溶液（16mL、16.00mmol）を加えた。得られた懸濁液をMeOH（10mL）で希釈した。室温で1時間20分後、この反応混合物をpH1～2に酸性化し、この溶液をEtOAcで希釈した。有機相を水で洗浄し（2回）、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0.156gの淡黄色固体を得た。この材料をクロロホルムに溶かし、濃縮し（3回）、0.141gの標題化合物を淡黄色固体として得た。LC-MS m/z 499.4 (M+H)⁺, 501.4(M+H+2)⁺, 1.03分（保持時間）。

【0321】

実施例55

（3R）-3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-〔4-メチル-3-〔（N-メチルベンゼンスルホンアミド）メチル〕フェニル〕プロパン酸

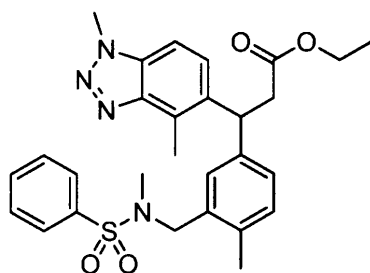
【化 1 7 8】



【0322】

3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（N-メチルフェニルスルホンアミド）メチル）フェニル）プロパン酸エチル

【化 1 7 9】



0℃にて、THF（15mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフ

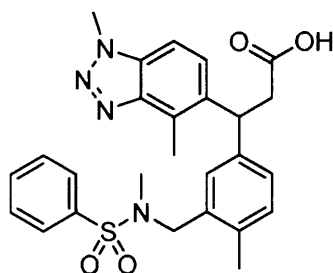
ェニル) プロパン酸エチル (0.5 g、1.361 mmol)、N-メチルベンゼンスルホンアミド (0.238 g、1.390 mmol)、および 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.689 g、2.73 mmol) の溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン (0.7 mL、2.84 mmol) を加えた。添加後、氷浴を外し、攪拌を室温で続けた。16 時間後、この反応混合物を EtOAc およびアセトンで希釈し、イソルートに吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、0.578 g の白色固体を得た。LC-MS m/z 521.4 (M+H)⁺, 1.16 分 (保持時間)

【0323】

3-(1, 4-ジメチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸

10

【化180】



20

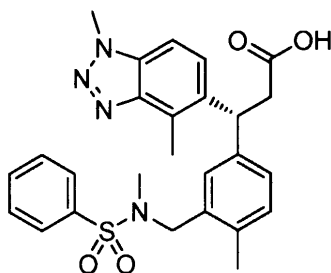
室温で MeOH (50 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (0.578 g、1.110 mmol) の溶液に、LiOH の 1 M 溶液 (50 mL、50.0 mmol) を加えた。得られた懸濁液を MeOH (50.0 mL) で希釈し、ほぼ均質な溶液を得た。得られた混合物を室温で攪拌した。1 時間 15 分後、この混合物を pH 1~2 に酸性化し、EtOAc で希釈した。この溶液を水で抽出し、有機相をブラインで洗浄し (1 回)、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、0.587 g の白色固体を得た。これを EtOAc に取り、飽和 NaHCO₃ 溶液で抽出した。水相をさらに EtOAc で抽出した後、6 N HCl で pH 1~2 に酸性化し、EtOAc で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、0.513 g の白色固体を得た。それ以上精製せずにこれにキラル SFC HPLC 分割を行った。

30

【0324】

(3R)-3-(1, 4-ジメチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸

【化181】



40

標題化合物は 3-(1, 4-ジメチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸のキラル SFC 分割により得られ、0.156 g の灰白色固体として得

50

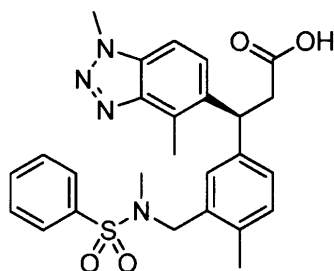
られた。LC-MS m/z 493.4 ($M+H$)⁺, 0.98分 (保持時間)。

【0325】

実施例 56

(3S)-3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸

【化182】



10

標題化合物は3-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸のキラルSFC分割により得られ、0.156gの灰白色固体として得られた。LC-MS m/z 493.4 ($M+H$)⁺, 0.98分 (保持時間)。

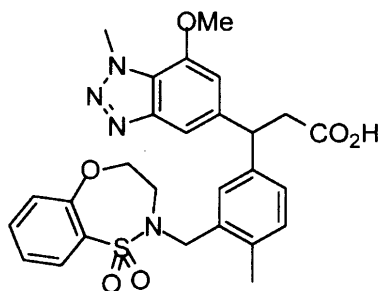
20

【0326】

実施例 57

3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化183】

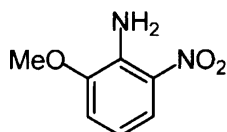


30

【0327】

2-メトキシ-6-ニトロアニリン

【化184】



40

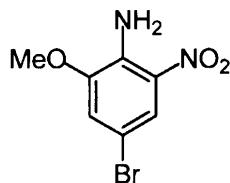
DMF (35 mL) に溶かした2-アミノ-3-ニトロフェノール (2.55 g、16.55 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (2.52 g、18.20 mmol) を加えた。この混合物を5分間攪拌した後、MeI (1.138 mL、18.20 mmol) を加え、反応物を室温で2時間攪拌した。水 (75 mL) を加えて反応物を急冷し、沈澱生成物を濾取し、水で洗浄し、2.26 gの2-メトキシ-6-ニトロアニリン (81%) を得た。LC-MS m/z 168.9 ($M+H$)⁺, 0.74(保持時間)

50

【0328】

4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン

【化185】



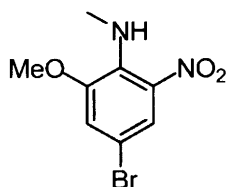
10

AcOH (50 mL) に溶かした 2-メトキシ-6-ニトロアニリン (2.26 g、13.44 mmol) の溶液に、NaOAc (1.654 g、20.16 mmol) および臭素 (0.762 mL、14.78 mmol) を加え、この混合物を室温で 30 分間攪拌した。水を加え (75 mL) て反応物を急冷し、沈澱生成物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させ、2.78 g の 4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (84%) を得た。LC-MS m/z 246.9/248.9 ($M+H$)⁺, 0.93 (保持時間)。

【0329】

4-ブロモ-2-メトキシ-N-メチル-6-ニトロアニリン

【化186】



20

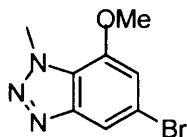
DMF (50 mL) に溶かした 4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロアニリン (2.76 g、11.17 mmol) の溶液に、0 °C で、NaH (300 mg、12.50 mmol) をゆっくり加え、この反応混合物を 30 分間攪拌した。次に、ヨウ化メチル (0.768 mL、12.29 mmol) を加えた。水を加え (60 mL) て反応物を急冷し、沈澱生成物を濾取し、水で洗浄し、真空乾燥させ、2.82 g の 4-ブロモ-2-メトキシ-N-メチル-6-ニトロアニリン (97%) を得た。LC-MS m/z 260.9/263 ($M+H$)⁺, 1.03 (保持時間)。

30

【0330】

5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

【化187】



40

氷 AcOH (100 mL、1747 mmol) に溶かした 4-ブロモ-2-メトキシ-N-メチル-6-ニトロアニリン (2.82 g、10.80 mmol) の溶液に、亜鉛 (4.94 g、76 mmol) を加え、この反応混合物を室温で 2 時間 30 分攪拌した。この混合物に亜鉛 (150 mg、2.294 mmol) を加え、この溶液を橙色が消失するまで攪拌した (30 分前後)。この混合物を濾過し、固体を EtOAc で十分に洗浄した後、濾液を濃縮し、ジアミン化合物を得た。粗生成物を H₂SO₄ (10%) (50 mL、10.80 mmol) に溶かし、0 °C で NaNO₂ を少量ずつ加え (0.745 g、1

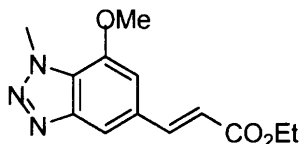
50

0.80 mmol)、この混合物を0℃で1時間45分撹拌した。水(100 mL)を加えて反応物を急冷し、沈澱生成物を濾取し、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、1.28 gの5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(49%)を得た。LC-MS m/z 241.9/243.9 (M+H)⁺, 0.83 (保持時間)。

【0331】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化188】



10

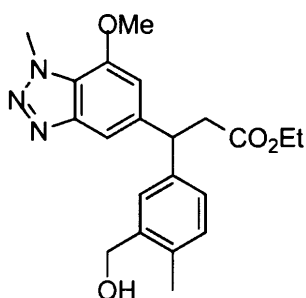
DMF(15 mL)に溶かした5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(974 mg、4.02 mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.108 mL、12.07 mmol)、アクリル酸エチル(4.29 mL、40.2 mmol)、Pd(OAc)₂(271 mg、1.207 mmol)およびトリ-*o*-トリルホスフィン(980 mg、3.22 mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波内に150℃で2時間置いた。水を加え(50 mL)て反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。次に、水層をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した後、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、820 mgの3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(78%)を得た。LC-MS m/z 262 (M+H)⁺, 0.90 (保持時間)。

20

【0332】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化189】



30

1,4-ジオキサン(10 mL)および水(10 mL) 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(790 mg、3.02 mmol)の溶液に、[RhCl(cod)]₂(502 mg、0.907 mmol)、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(1506 mg、9.07 mmol)およびEt₃N(0.969 mL、6.95 mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて150℃で45分間加熱した。この混合物を水(25 mL)およびEtOAc(25 mL)に溶かし、層に分けた。水層をEtOAcで3回抽出した後、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、560 mgの3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(48%)を得た。LC-MS m/z 384.1 (M+H)⁺, 0.91 (保持時間)。

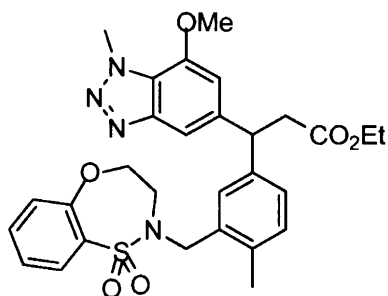
40

50

【0333】

3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化190】

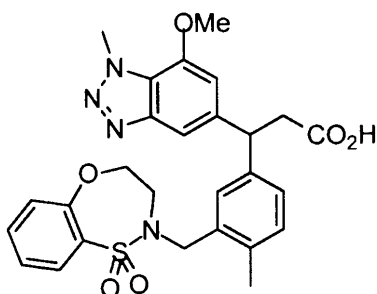


乾燥THF(15mL)に溶かした3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(483mg、1.260mmol)の溶液に、0℃で、1,1-二酸化3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(376mg、1.889mmol)、(E)-1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(636mg、2.52mmol)およびトリブチルホスフィン(0.622mL、2.52mmol)を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、この反応混合物を室温で21時間攪拌した。この溶液をEtOAcおよびアセトン(50/50 20mL)に溶かし、イソルートを吸収させ、溶媒を除去した。次に、この混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、365mgの3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(51%)を得た。LC-MS m/z 565.4 (M+H)⁺, 1.15 (保持時間)。

【0334】

3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化191】



MeOH(20mL)に溶かした3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(365mg、0.646mmol)の溶液に、NaOH(1N)(1.293mL、1.293mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて100℃で1時間加熱した。この溶液をHCl 1NでpH約2~3まで酸

性化し、この混合物を濾過し、3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(311mg、0.580mmol、収率90%)を得た。LC-MS m/z 537.4 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

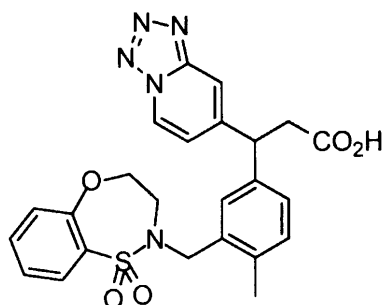
【0335】

実施例58

3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(テトラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)プロパン酸

10

【化192】

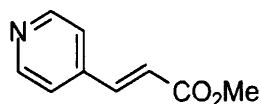


20

【0336】

3-(ピリジン-4-イル)アクリル酸(E)-メチル

【化193】



乾燥THF(10mL)に溶かした2-(ジエトキシホスホリル)酢酸メチル(2.033mL、11.20mmol)の溶液に、0℃で、乾燥THF(10mL)に溶かした2-メチルプロパン-2-オレイン酸カリウム(1.257g、11.20mmol)を加え、この混合物を窒素雰囲気下で25分間攪拌した。次に、この混合物に、乾燥THF(10mL)に溶かしたイソニコチンアルデヒド(0.880mL、9.34mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。この溶液に飽和NH₄Cl溶液(60mL)、次いで、EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで2回抽出した後、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去し、1.511gの3-(ピリジン-4-イル)アクリル酸(E)-メチル(99%)を得た。LC-MS m/z 163.9 (M+H)⁺, 0.41 (保持時間)。

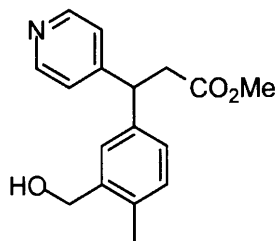
30

【0337】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)プロパン酸メチル

40

【化 1 9 4】

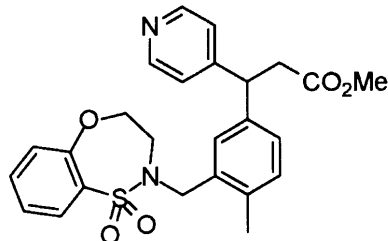


1, 4-ジオキサン (6 mL) および水 (6 mL) に溶かした 3-(ピリジン-4-イル) アクリル酸 (E)-メチル (511 mg、3.13 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (780 mg、4.70 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (173 mg、0.313 mmol) および TEA (0.873 mL、6.26 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 1 時間加熱した。水を加え (10 mL) てこの反応物を急冷し、EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で 2 回抽出した後、合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、360 mg の 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (13%) を得た。LC-MS m/z 286.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.54 (保持時間)。

【0338】

3-(3-((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) プロパン酸メチル

【化 1 9 5】

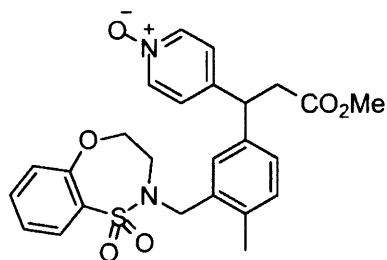


0 °C で冷却した乾燥 THF (7 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (360 mg、1.262 mmol) の攪拌溶液に、1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (264 mg、1.325 mmol)、DIAD (0.491 mL、2.52 mmol) および PS-PPh₃ (1.15 g、2.52 mmol) を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、この混合物を室温で 1 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、430 mg の 3-(3-((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (収率 73%) を得た。LC-MS m/z 467.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.79 (保持時間)。

【0339】

1-酸化 4-(1-(3-((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-メトキシ-3-オキソプロピル) ピリジン

【化 1 9 6】

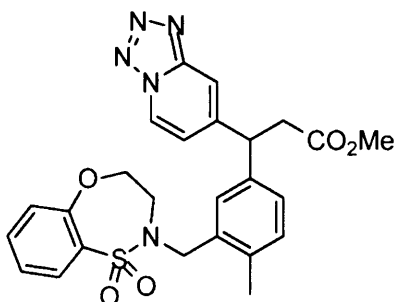


MeOH (10 mL) に溶かした 3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (ピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (430 mg、0.922 mmol) の溶液に、モノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物 (456 mg、0.922 mmol) を加え、この混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を除去し、この混合物をMeOHに溶かし、逆相クロマトグラフィーにより精製し、180 mg の1-酸化4- (1- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-メトキシ-3-オキソプロピル) ピリジン (40.5%) を得た。LC-MS m/z 483.1 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0340】

3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (テトラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) プロパン酸メチル

【化 1 9 7】

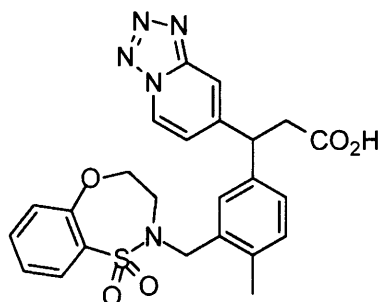


1-酸化4- (1- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-メトキシ-3-オキソプロピル) ピリジン (180 mg、0.373 mmol) にアジドリン酸ジフェニル (482 μl、2.238 mmol) およびピリジン (75 μl、0.933 mmol) を加えた後、この混合物を窒素でパージし、120℃で30時間攪拌しながら加熱し、水を加え (5 mL)、次いで、EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで2回抽出した後、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、96.1 mg の3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (テトラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) プロパン酸メチル (28%) を得た。LC-MS m/z 508.2 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

【0341】

3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (テトラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) プロパン酸

【化 1 9 8】



10

MeOH (6 mL) に溶かした 3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(テトラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)プロパン酸メチル (96.1 mg, 0.189 mmol) の溶液に、NaOH 1N (0.379 mL, 0.379 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100℃ で 3 時間加熱した。この混合物を HCl 1N で pH=2 まで酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 35% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) から 65% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19×100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45℃ で乾燥させ、13 mg の 3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(テトラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)プロパン酸 (14%) を得た。LC-MS m/z 508.2 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

20

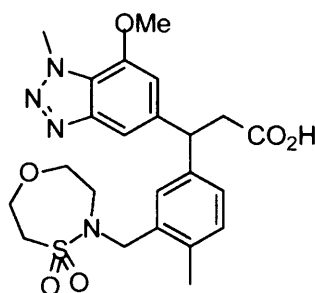
【0342】

実施例 59

3-(3-((4,4-ジオキシド-1,4,5-オキサチアゼパン-5-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 1 9 9】

30

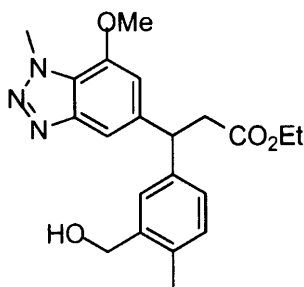


【0343】

40

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化 2 0 0】



10

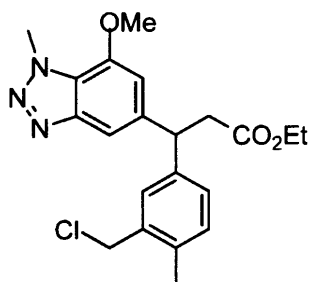
1, 4-ジオキササン (6 mL) および水 (6.00 mL) に溶かした 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (2 g、7.65 mmol) および (3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (3.177 g、19.13 mmol) の溶液に、[RhCl(cod)]₂ (0.863 g、1.56 mmol) および TEA (4.13 mL、31.8 mmol) を加え、この混合物を 100 °C で 9 時間、マイクロ波内に置いた。この混合物を濾過し、EtOAc で洗浄した後、濾液を水で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、885 mg の 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (30.2%) を得た。LC-MS m/z 384.1 (M+H)⁺, 0.92 (保持時間)。

20

【0344】

3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

【化 2 0 1】



30

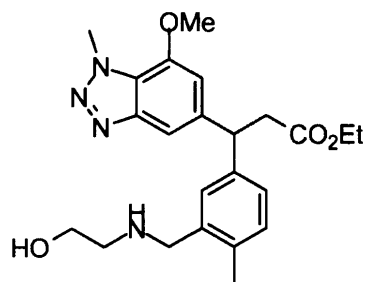
DCM (6 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (416 mg、1.085 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.119 mL、1.627 mmol) を加え、この混合物を室温で攪拌した (was stirred at RT for)。溶媒を除去し、466 mg の 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (466 mg、1.160 mmol、収率 107%) を得た。LC-MS m/z 402.1 (M+H)⁺, 1.13 (保持時間)。

40

【0345】

3-(3-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

【化 2 0 2】



10

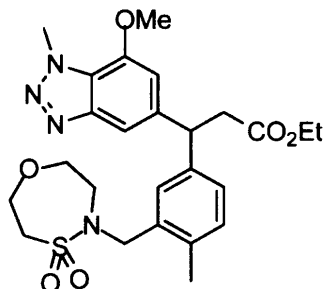
THF (4 mL) に溶かした 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (156.5 mg、0.389 mmol) の溶液に、Et₃N (0.133 mL、0.974 mmol) およびエタノールアミン (0.177 mL、2.92 mmol) を加え、この混合物を室温で 65 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、この混合物を MeOH に溶かし、逆相クロマトグラフィーにより精製し、50.8 mg の 3-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (30.6%) を得た。LC-MS m/z 427.2 (M+H)⁺, 0.70 (保持時間)。

【0346】

20

3-(3-(4,4-ジオキシド-1,4,5-オキサチアゼパン-5-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化 2 0 3】



30

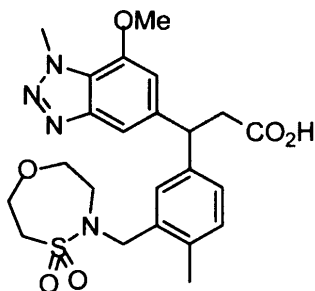
DCM (1.5 mL) に溶かした 3-(3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (50.8 mg、0.119 mmol) の溶液に、Et₃N (0.081 mL、0.596 mmol) および 2-クロロエタンスルホニルクロリド (0.019 mL、0.179 mmol) を加え、この混合物を室温で 90 分間攪拌した。溶媒を除去し、この混合物を MeOH (1.5 mL) に溶かし、逆相クロマトグラフィーにより精製し、57.5 mg の 3-(3-(4,4-ジオキシド-1,4,5-オキサチアゼパン-5-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (94%) を得た。LC-MS m/z 517.2 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

40

【0347】

3-(3-(4,4-ジオキシド-1,4,5-オキサチアゼパン-5-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 2 0 4】



10

THF (2 mL) に溶かした 3- (3- ((4, 4-ジオキシド-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (57.7 mg, 0.112 mmol) の溶液に、LiOH の 50 mg/mL 溶液 (1.336 mL, 2.79 mmol) を加え、この混合物を室温で 40 時間攪拌した。この混合物を HCl 1 N で pH = 2 ~ 3 まで酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 25% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) から 55% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分 で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μ カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45 °C で乾燥させ、11.7 mg の 3- (3- ((4, 4-ジオキシド-1, 4, 5-オキサチアゼパン-5-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (21%) を得た。LC-MS m/z 489.2 (M+H)⁺, 0.85 (保持時間)。

20

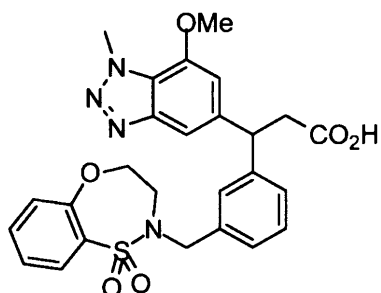
【0348】

実施例 60

3- (3- ((1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 2 0 5】

30

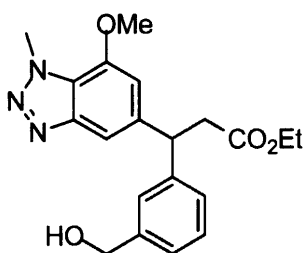


【0349】

40

3- (3- (ヒドロキシメチル) フェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

【化 2 0 6】

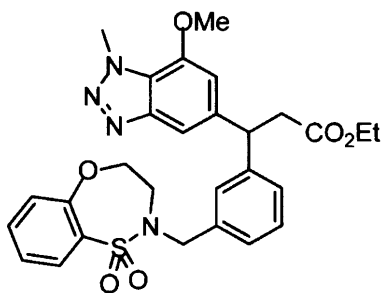


1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (10 mL) に溶かした 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (1 g、3.83 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル) フェニル) ボロン酸 (1.90 g、12.50 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (0.423 g、0.765 mmol) および TEA (1.227 mL、8.80 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 150 °C で 1 時間加熱した。この混合物に水 (35 mL) を加え、EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、779 mg の 3-(3-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (55.1%) を得た。LC-MS m/z 370.0 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0350】

3-(3-(1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

【化 2 0 7】

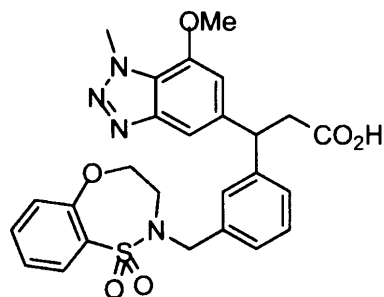


0 °C に冷却した、乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (55.5 mg、0.150 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (30.8 mg、0.155 mmol)、DIAD (53 μl、0.273 mmol) および PS-PPh₃ (169 mg、0.270 mmol) を加え、この混合物を 0 °C で 90 分間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、60 mg の 3-(3-(1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (72.5%) を得た。LC-MS m/z 551.3 (M+H)⁺, 1.10 (保持時間)。

【0351】

3-(3-(1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 208】



10

MeOH (2 mL) に溶かした 3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (60 mg, 0.109 mmol) の溶液に、NaOH 1 N の溶液 (0.272 mL, 0.272 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 45 分間加熱した。この混合物を HCl 1 N で pH = 2 ~ 3 まで酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 35 % CH₃CN / H₂O (0.1 % ギ酸) から 60 % CH₃CN / H₂O (0.1 % ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL / 分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18, 19 × 100 mm, 5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45 °C で乾燥させ、10 mg の 3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (17.56 %) を得た。LC-MS m/z 523.2 (M+H)⁺, 0.95 (保持時間)。

20

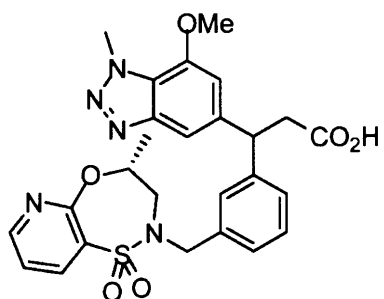
【0352】

実施例 61

3-((7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

30

【化 209】

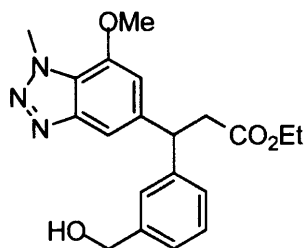


40

【0353】

3-((3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化 2 1 0】

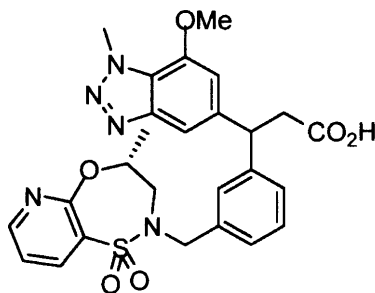


1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (10 mL) に溶かした 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (1 g、3.83 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル) フェニル) ボロン酸 (1.90 g、12.50 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (0.423 g、0.765 mmol) および TEA (1.227 mL、8.80 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 150 °C で 1 時間加熱した。この混合物に水 (35 mL) を加え、EtOAc で 3 回抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、779 mg の 3-(3-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (55.1%) を得た。LC-MS m/z 370.0 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0354】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 2 1 1】



乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (50 mg、0.135 mmol) の攪拌溶液に、0 °C にて、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (31.3 mg、0.146 mmol)、DIAD (0.078 mL、0.400 mmol) および PS-PPh₃ (253 mg、0.405 mmol) を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、この混合物を室温で 96 時間攪拌した。この混合物を濾過し、溶媒を除去した後、この混合物を MeOH (2 mL) に溶かし、NaOH 1N (0.406 mL、0.406 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 1 時間 100 °C で加熱した。得られた混合物を、HCl 1N を pH = 3 まで加えて酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 25% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) から 50% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分

を、MeCNを含むバイアルに移し、N₂流下、45℃で乾燥させ、24.3mgの目的生成物3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(33.4%)を得た。LC-MS m/z 538.3 (M+H)⁺, 0.88 (保持時間)。

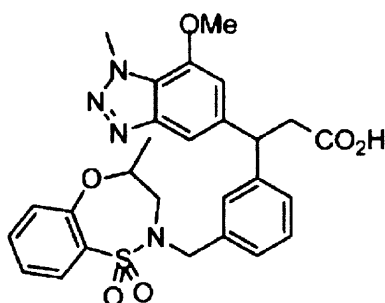
【0355】

実施例62

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

10

【化212】

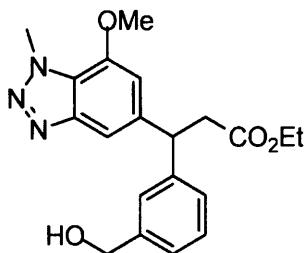


20

【0356】

3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化213】



30

1,4-ジオキサン(10mL)および水(10mL)に溶かした3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(1g、3.83mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(1.90g、12.50mmol)、[RhCl(cod)]₂(0.423g、0.765mmol)およびTEA(1.227mL、8.80mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて150℃で1時間加熱した。この混合物に水(35mL)を加え、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、779mgの3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(55.1%)を得た。LC-MS m/z 370.0 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

40

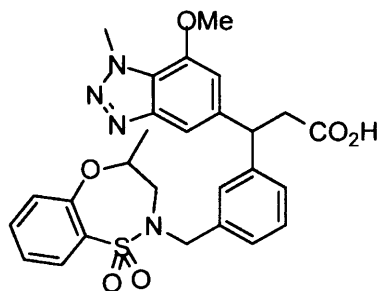
【0357】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-

50

ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 2 1 4】



10

乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (50 mg、0.135 mmol) の攪拌溶液に、0℃にて、1, 1-二酸化 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (53.3 mg、0.249 mmol)、DIAD (0.088 mL、0.400 mmol) および P S-P Ph₃ (169 mg、0.271 mmol) を加えた。20 分後、氷浴を外し、この混合物を室温で 50 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2 mL) に溶かした後、NaOH 1N (1.088 mL、1.088 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 2 時間 100℃で加熱した (1 時間後 34-10)。

20

【0358】

得られた混合物を HCl 6N (182 mL) で酸性化した後、HCl 1N を pH=2 まで加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮し、10 分で 35% CH₃CN/H₂O (0.1%ギ酸) から 65% CH₃CN/H₂O (0.1%ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19×100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45℃で乾燥させた後、蒸発させ、一連の精製を施し (given to the purification team)、27.7 mg の 3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (38.1%) を得た。LC-MS m/z 537.2 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

30

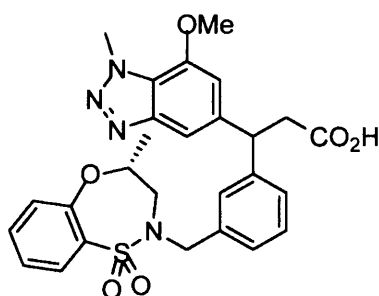
【0359】

実施例 63

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

40

【化 2 1 5】

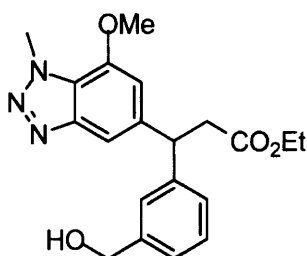


50

【0360】

3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化216】



10

1,4-ジオキサン(10 mL)および水(10 mL)に溶かした3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(1 g、3.83 mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(1.90 g、12.50 mmol)、[RhCl(cod)]₂(0.423 g、0.765 mmol)およびTEA(1.227 mL、8.80 mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて150℃で1時間加熱した。この混合物に水(35 mL)を加え、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、779 mgの3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(55.1%)を得た。

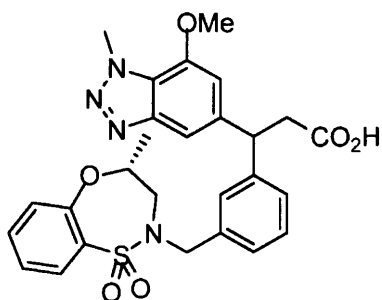
20

LC-MS m/z 370.0 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0361】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-3,4-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化217】



30

乾燥THF(2 mL)に溶かした3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(40 mg、0.108 mmol)の溶液に、0℃で、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(23.09 mg、0.108 mmol)、DIAD(0.040 mL、0.206 mmol)およびPS-PPh₃(135 mg、0.217 mmol)を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH(2 mL)に溶かした後、NaOH 1N(0.434 mL、0.434 mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて100℃で2時間加熱した。得られた混合物をHCl 1NでpH=2まで酸性化し、減圧下で濃縮し、10分で35%CH₃CN/H₂O(0.1%ギ酸)から65%CH₃CN/H₂O(0.1%ギ酸)へ移行

40

50

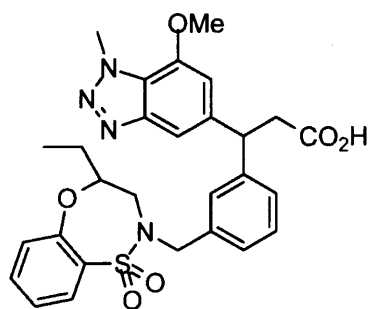
する直線勾配を用いて18 mL/分で溶出する逆相HPLC (Sunfire C18、19×100 mm、5 μmカラム) で精製した。目的画分を回収し、V10溶溶剤エバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCNを含むバイアルに移し、N₂ 流下、45℃で乾燥させ、21.9 mgの3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(37.7%)を得た。LC-MS m/z 537.2 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

【0362】

実施例64

3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

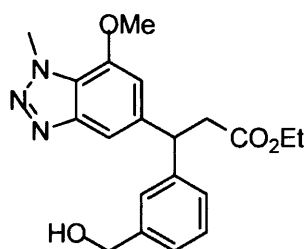
【化218】



【0363】

3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化219】

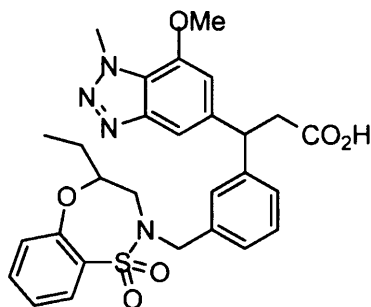


1,4-ジオキササン(10 mL)および水(10 mL)に溶かした3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(1 g、3.83 mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(1.90 g、12.50 mmol)、[RhCl(cod)]₂(0.423 g、0.765 mmol)およびTEA(1.227 mL、8.80 mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて150℃で1時間加熱した。この混合物に水(35 mL)を加え、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、779 mgの3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(55.1%)を得た。LC-MS m/z 370.0 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0364】

3-((3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化220】



10

乾燥THF(2mL)に溶かした3-((3-((ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(40mg、0.108mmol)の攪拌溶液に、0℃で、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(25.8mg、0.114mmol)、DIAD(0.042mL、0.217mmol)およびPS-PPh₃(135mg、0.217mmol)を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、この混合物を室温で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH(2.000mL)に溶かした後、NaOH 1N(0.541mL、0.541mmol)を加え、この混合物を100℃で1時間マイクロ波内に置いた。この混合物をHCl 1NでpH=2~3まで酸性化し、減圧下で濃縮し、10分で40%CH₃CN/H₂O(0.1%ギ酸)から65%CH₃CN/H₂O(0.1%ギ酸)へ移行する直線勾配を用いて18mL/分で溶出する逆相HPLC(Sunfire C18、19×100mm、5μカラム)で精製した。目的画分を回収し、V10溶溶剤エバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCNを含むバイアルに移し、N₂流下、45℃で乾燥させ、21.3mgの3-((3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(35.7%)を得た。LC-MS m/z 551.2 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

20

30

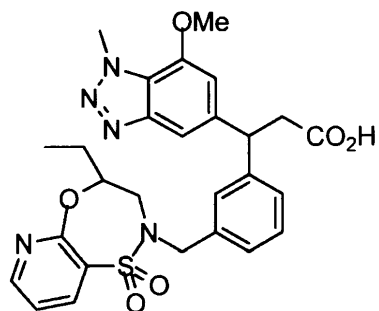
【0365】

実施例65

3-((3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【化 2 2 1】

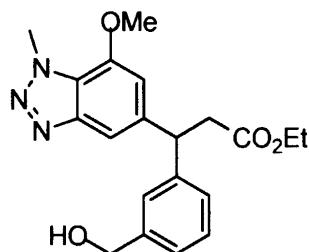


10

【0 3 6 6】

3-(3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化 2 2 2】



20

1,4-ジオキサン(10 mL)および水(10 mL)に溶かした3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(1 g、3.83 mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)ボロン酸(1.90 g、12.50 mmol)、[RhCl(cod)]₂(0.423 g、0.765 mmol)およびTEA(1.227 mL、8.80 mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて150℃で1時間加熱した。この混合物に水(35 mL)を加え、EtOAcで3回抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、779 mgの3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(55.1%)を得た。LC-MS m/z 370.0 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

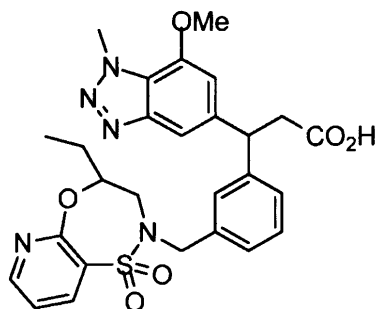
30

【0 3 6 7】

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

40

【化 2 2 3】



10

乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (40 mg、0.108 mmol) の攪拌溶液に、0℃で、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (26.0 mg、0.114 mmol)、DIAD (0.042 mL、0.217 mmol) および PS-PPh₃ (135 mg、0.217 mmol) を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、この溶液を室温で1時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2.000 mL) に溶かした後、NaOH 1N (0.541 mL、0.541 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて100℃で1時間加熱した。この混合物を HCl 1N を pH=2~3 まで加えて酸性化し、減圧下で濃縮し、10分で30% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) から55% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19×100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45℃で乾燥させ、18.3 mg の 3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (30.6%) を得た。LC-MS m/z 552.2 (M+H)⁺, 0.89 (保持時間)。

20

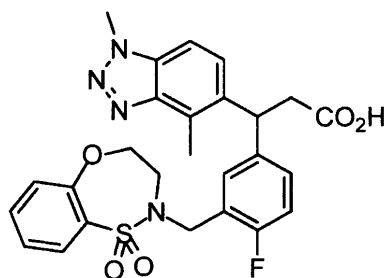
30

【0368】

実施例 66

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニル)プロパン酸

【化 2 2 4】

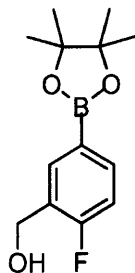


40

【0369】

(2-フルオロ-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)フェニル)メタノール

【化 2 2 5】



10

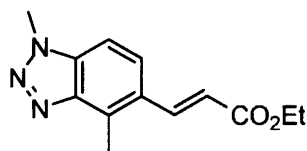
1, 4-ジオキサン (15 mL) に溶かした (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノール (1046 mg、5.10 mmol) の懸濁液を酢酸カリウム (1903 mg、19.39 mmol) および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1555 mg、6.12 mmol) で処理し、窒素雰囲気下に 10 分間置いた後、(PPh₃)₂PdCl₂ (215 mg、0.306 mmol) を加え、次いで、この混合物 (その容量のために 2 本の 20 mL マイクロ波バイアルに分割した) をマイクロ波内に 120 °C で 30 分間置いた。合わせた溶液をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した後、この暗色混合物を水で 3 回およびブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、762 mg の (2-フルオロ-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) フェニル) メタノール (59.2%) を得た。LC-MS m/z 235.0 (M-18)⁺, 0.94 (保持時間)。

20

【0370】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル

【化 2 2 6】



30

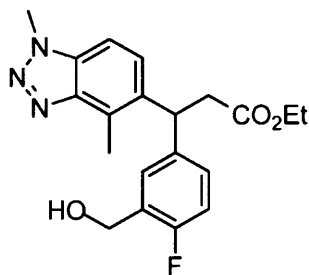
DMF (14 mL) に溶かした 5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (1000 mg、4.42 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (4.24 mL、39.8 mmol)、DIPEA (2.70 mL、15.48 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (539 mg、1.769 mmol) および Pd(OAc)₂ (199 mg、0.885 mmol) を加え、この溶液をマイクロ波にて 100 °C で 3 時間加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した後、水で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、627.3 mg の 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (57.8%) を得た。LC-MS m/z 246.0 (M+1)⁺, 0.85 (保持時間)。

40

【0371】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化 2 2 7】

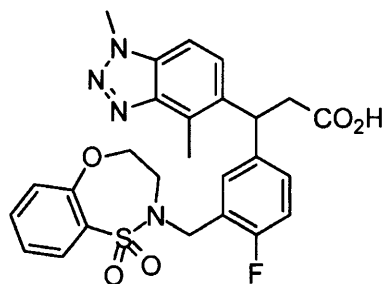


1, 4-ジオキササン (9 mL) および水 (6 mL) に溶かした 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (490 mg、1.998 mmol) および (2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノール (762 mg、3.02 mmol) の溶液に、[RhCl(cod)]₂ (65 mg、0.132 mmol) および TEA (0.557 mL、4.00 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 1 時間加熱した。得られた混合物を濾過し、水 (10 mL) および EtOAc に溶かし、層に分けた後、この混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、400 mg の 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル (53.9%) を得た。LC-MS m/z 372.2 (M+1)⁺, 0.84 (保持時間)。

【0372】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-フルオロフェニル) プロパン酸

【化 2 2 8】



乾燥 THF (3 mL) に溶かした 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル (40 mg、0.108 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で、1, 1-二酸化 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (22.53 mg、0.113 mmol)、DIAD (0.042 mL、0.215 mmol) および PS-PPH₃ (135 mg、0.215 mmol) を加えた。添加が終わったところで氷浴を外し、この混合物を室温で 1 時間 45 分攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2 mL) に溶かし、NaOH 1N (0.538 mL、0.538 mmol) を加え、次いで、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 1 時間加熱した。得られた混合物を HCl 1N で pH = 2 ~ 3 まで酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 35% CH₃CN/H₂O (0.1% 乙酸) から 60% CH₃CN/H₂O (0.1% 乙酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分 で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N

2 流下、45℃で乾燥させ、17.9mgの3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニル)プロパン酸(31.7%)を得た。LC-MS m/z 525.3 (M+)⁺, 0.94 (保持時間)。

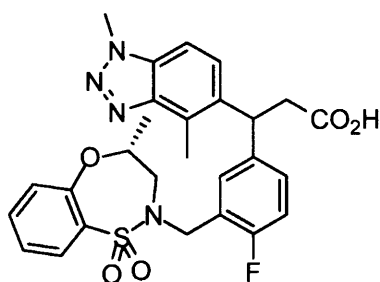
【0373】

実施例67

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

10

【化229】

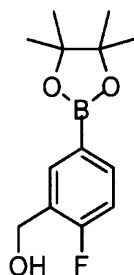


20

【0374】

(2-フルオロ-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)フェニル)メタノール

【化230】



30

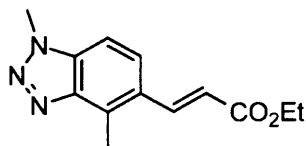
1,4-ジオキササン(15mL)に溶かした(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)メタノール(1046mg、5.10mmol)の懸濁液を酢酸カリウム(1903mg、19.39mmol)および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(1555mg、6.12mmol)で処理し、窒素雰囲気下に10分間置いた後、(PPh₃)₂PdCl₂(215mg、0.306mmol)を加え、次いで、この混合物(その容量のために2本の20mLマイクロ波バイアルに分割した)をマイクロ波内に120℃で30分間置いた。合わせた溶液をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄した後、この暗色混合物を水で3回およびブラインで1回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、762mgの(2-フルオロ-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)フェニル)メタノール(59.2%)を得た。LC-MS m/z 235.0 (M-18)⁺, 0.94 (保持時間)。

40

【0375】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化 2 3 1】

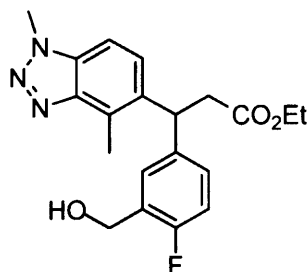


DMF (14 mL) に溶かした 5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (1000 mg、4.42 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (4.24 mL、39.8 mmol)、DIPEA (2.70 mL、15.48 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (539 mg、1.769 mmol) および Pd (OAc)₂ (199 mg、0.885 mmol) を加え、この溶液をマイクロ波にて 100 °C で 3 時間加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した後、水で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、627.3 mg の 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (57.8 %) を得た。LC-MS *m/z* 246.0 (M+1)⁺, 0.85 (保持時間)。

【0376】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化 2 3 2】

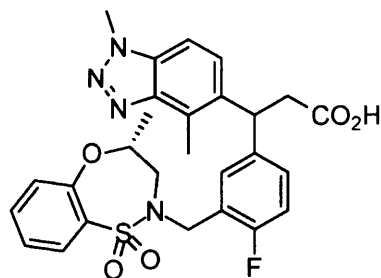


1, 4-ジオキササン (9 mL) および水 (6 mL) に溶かした 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (490 mg、1.998 mmol) および (2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノール (762 mg、3.02 mmol) の溶液に、[RhCl(cod)]₂ (65 mg、0.132 mmol) および TEA (0.557 mL、4.00 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 1 時間加熱した。得られた混合物を濾過し、水 (10 mL) および EtOAc に溶かし、層に分けた後、この混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、400 mg の 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル (53.9 %) を得た。LC-MS *m/z* 372.2 (M+1)⁺, 0.84 (保持時間)。

【0377】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(4-フルオロ-3-((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジ
ヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェ
ニル) プロパン酸

【化 2 3 3】



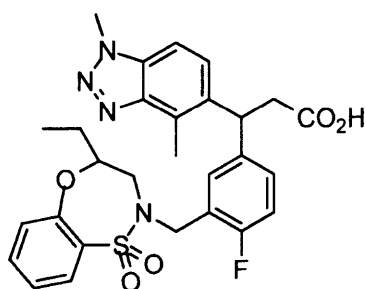
乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (24.66 mg, 0.116 mmol)、ジアゼン-1,2-ジカルボン酸 (E)-ジイソプロピル (0.043 mL, 0.220 mmol) および P S-P Ph₃ (138 mg, 0.220 mmol) を加えた。20 分後に氷浴を外し、この混合物を室温で 18 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2.000 mL) に溶かした後、NaOH 1 N (0.551 mL, 0.551 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 1 時間 100 °C で加熱した。この混合物を、この混合物に HCl 1 N を pH = 2~3 まで加えて酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 35 % CH₃CN/H₂O (0.1 % ギ酸) から 65 % CH₃CN/H₂O (0.1 % ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19×100 mm、5 μ カラム) で精製した。目的画分を回収し V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45 °C で乾燥させ、7.4 mg の 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (12.48 %) を得た。LC-MS m/z 532.2 (M+1)⁺, 0.99 (保持時間)。

【0378】

実施例 68

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニル)プロパン酸

【化 2 3 4】



【0379】

(2-フルオロ-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)フェニル)メタノール

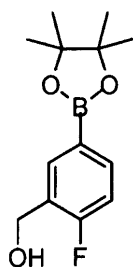
10

20

30

40

【化 2 3 5】



10

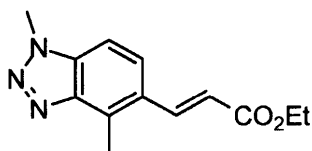
1, 4-ジオキササン (15 mL) に溶かした (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノール (1046 mg、5.10 mmol) の懸濁液を酢酸カリウム (1903 mg、19.39 mmol) および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1555 mg、6.12 mmol) で処理し、窒素雰囲気下に 10 分間置いた後、(PPh₃)₂PdCl₂ (215 mg、0.306 mmol) を加え、次いで、この混合物 (その容量のために 2 本の 20 mL マイクロ波バイアルに分割した) をマイクロ波内に 120 °C で 30 分間置いた。合わせた溶液をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した後、この暗色混合物を水で 3 回およびブラインで 1 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、762 mg の (2-フルオロ-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) フェニル) メタノール (59.2%) を得た。LC-MS m/z 235.0 (M-18)⁺, 0.94 (保持時間)。

20

【0380】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル

【化 2 3 6】



30

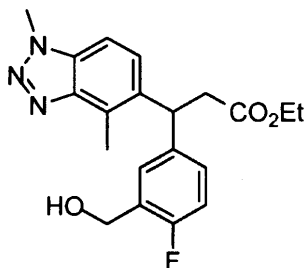
DMF (14 mL) に溶かした 5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (1000 mg、4.42 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (4.24 mL、39.8 mmol)、DIPEA (2.70 mL、15.48 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (539 mg、1.769 mmol) および Pd(OAc)₂ (199 mg、0.885 mmol) を加え、この溶液をマイクロ波にて 100 °C で 3 時間加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄し、次いで、水 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、627.3 mg の 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (57.8%) を得た。LC-MS m/z 246.0 (M+1)⁺, 0.85 (保持時間)。

40

【0381】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化 2 3 7】

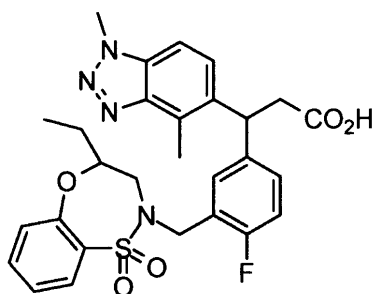


1, 4-ジオキササン (9 mL) および水 (6 mL) に溶かした 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (490 mg、1.998 mmol) および (2-フルオロ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノール (762 mg、3.02 mmol) の溶液に、[RhCl(cod)]₂ (65 mg、0.132 mmol) および TEA (0.557 mL、4.00 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 1 時間加熱した。得られた混合物を濾過し、水 (10 mL) および EtOAc に溶かし、層に分けた後、この混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、400 mg の 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル (53.9%) を得た。LC-MS m/z 372.2 (M+1)⁺, 0.84 (保持時間)。

【0382】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-フルオロフェニル) プロパン酸

【化 2 3 8】



乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル) フェニル) プロパン酸エチル (40 mg、0.108 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で、1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (25.7 mg、0.113 mmol)、DIAD (0.042 mL、0.215 mmol) および PS-PPh₃ (135 mg、0.215 mmol) を加えた。10 分後に氷浴を外し、この混合物を室温で 4 時間攪拌した。この混合物を濾過し、濃縮し、MeOH (2.000 mL) に溶かした後、NaOH 1N (0.538 mL、0.538 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100 °C で 45 分間加熱した。得られた混合物を HCl 1N を pH = 2 ~ 3 まで加えて酸性化し、減圧下で濃縮し、10 分で 25% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) から 50% CH₃CN/H₂O (0.1% ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて 18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し

、 N_2 流下、 45°C で乾燥させ、 27.1 mg の 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-フルオロフェニル) プロパン酸 (45.5%) を得た。LC-MS m/z 553.2 ($M+1$)⁺, 1.05 (保持時間)。

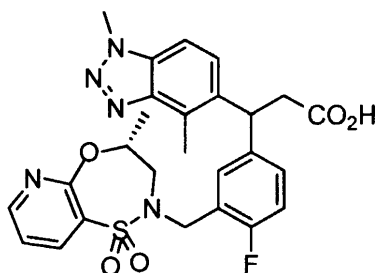
【0383】

実施例 69

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-フルオロ-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

10

【化239】

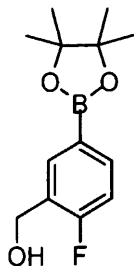


20

【0384】

(2-フルオロ-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) フェニル) メタノール

【化240】



30

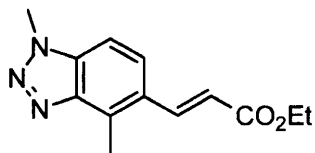
1, 4-ジオキササン (15 mL) に溶かした (5-ブロモ-2-フルオロフェニル) メタノール (1046 mg , 5.10 mmol) の懸濁液を酢酸カリウム (1903 mg , 19.39 mmol) および 4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (1555 mg , 6.12 mmol) で処理、窒素雰囲気下に 10 分間置いた後、 $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (215 mg , 0.306 mmol) を加え、次いで、この混合物 (その容量のために 2 本の 20 mL マイクロ波バイアルに分割した) をマイクロ波内に 120°C で 30 分間置いた。合わせた溶液をセライトで濾過し、 EtOAc で洗浄した後、この暗色混合物を水で 3 回およびブラインで 1 回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、 762 mg の (2-フルオロ-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) フェニル) メタノール (59.2%) を得た。LC-MS m/z 235.0 ($M-18$)⁺, 0.94 (保持時間)。

40

【0385】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル

【化 2 4 1】

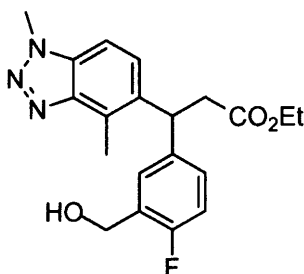


DMF (14 mL) に溶かした 5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (1000 mg、4.42 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (4.24 mL、39.8 mmol)、DIPEA (2.70 mL、15.48 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (539 mg、1.769 mmol) および Pd (OAc)₂ (199 mg、0.885 mmol) を加え、この溶液をマイクロ波にて 100℃ 3 時間加熱した。得られた混合物をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した後、水で 2 回およびブラインで 1 回洗浄した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、627.3 mg の 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (57.8%) を得た。LC-MS *m/z* 246.0 (M+1)⁺, 0.85 (保持時間)。

【0386】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化 2 4 2】

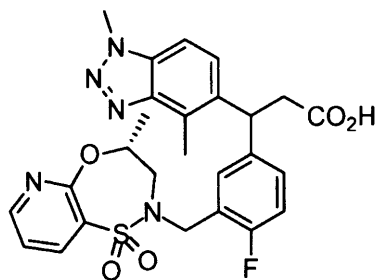


1,4-ジオキサン (9 mL) および水 (6 mL) に溶かした 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (490 mg、1.998 mmol) および (2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (762 mg、3.02 mmol) の溶液に、[RhCl(cod)]₂ (65 mg、0.132 mmol) および TEA (0.557 mL、4.00 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波にて 100℃ で 1 時間加熱した。得られた混合物を濾過し、水 (10 mL) および EtOAc に溶かし、層に分けた後、この混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、400 mg の 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)プロパン酸エチル (53.9%) を得た。LC-MS *m/z* 372.2 (M+1)⁺, 0.84 (保持時間)。

【0387】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(4-フルオロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジ
ヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチ
ル)フェニル)プロパン酸

【化 2 4 3】



10

乾燥 THF (2 mL) に溶かした 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-((ヒドロキシメチル)フェニル)プロパン酸エチル (40 mg、0.108 mmol) の溶液に、0℃で、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン (25 mg、0.117 mmol)、DIAD (0.042 mL、0.215 mmol) および PS-PPh₃ (135 mg、0.215 mmol) を加えた。10分後に氷浴を外し、この混合物を室温で2時間30分攪拌した。この混合物を濃縮し、MeOH (2.000 mL) に溶かし、この混合物をマイクロ波にて100℃で1時間加熱した。得られた混合物を HCl 1N を pH = 2~3 まで加えて酸性化し、この混合物を減圧下で濃縮し、10分で30% CH₃CN/H₂O (0.1%ギ酸) から55% CH₃CN/H₂O (0.1%ギ酸) へ移行する直線勾配を用いて18 mL/分で溶出する逆相 HPLC (Sunfire C18、19×100 mm、5 μm カラム) で精製した。目的画分を回収し、V10 ソルベントエバポレーターにより乾燥させた。乾燥画分を、MeCN を含むバイアルに移し、N₂ 流下、45℃で乾燥させ、28.5 mg の目的生成物 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-フルオロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (49.0%) を得た。LC-MS m/z 540.2 (M+1)⁺, 0.84 (保持時間)。

20

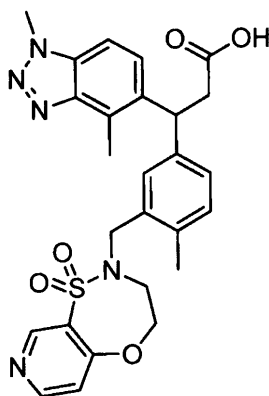
【0388】

30

実施例 70

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [4,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 2 4 4】



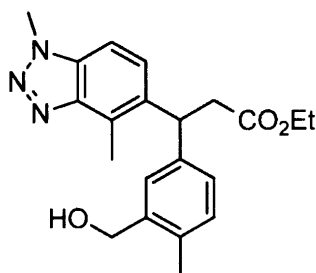
40

【0389】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-

50

— 3 — (3- (ヒドロキシメチル) - 4-メチルフェニル) プロパン酸エチル
【化 2 4 5】



10

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (5 mL) 中、3- (1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (400 mg、1.631 mmol) を、(3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) ボロン酸 (406 mg、2.446 mmol)、Et₃N (0.341 mL、2.446 mmol) および [RhCl (cod)]₂ (45.1 mg、0.082 mmol) で処理した。得られた反応混合物を 95℃ で 90 分間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30 分で 0 から 30% EtOAc /ヘキサン、次いで、20 分で 30% から 100% への勾配を流す 18 mL /分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、410 mg (68.4%) の標題化合物を得た。

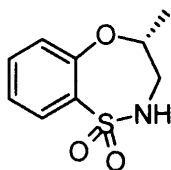
20

LC-MS m/z 368.2 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0390】

1, 1-二酸化 (R) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 2 4 6】



30

THF (5 mL) および水 (1.250 mL) 中、(R) -1-アミノプロパン-2-オール (0.198 mL、2.57 mmol) を、K₂CO₃ (355 mg、2.57 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.340 mL、2.57 mmol) でゆっくり処理した。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、690 mg の粗 (R) -2-アミノ-N- (2-ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミドを得た。DMSO (4 mL) 中、(R) -2-フルオロ-N- (2-ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (690 mg、2.96 mmol) に KOt-Bu (996 mg、8.87 mmol) を加えた後、80℃ で 2 時間加熱した。この反応混合物を H₂O (10 mL) で希釈し、HCl (1 N) で pH 7 に酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、525 mg (83%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 214.0 (M+H)⁺, 0.58 (保持時間)。

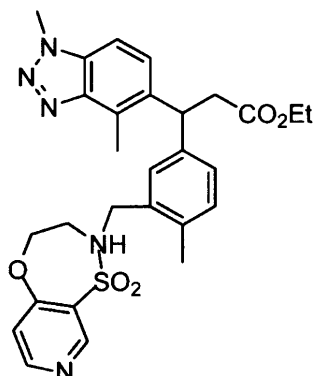
40

【0391】

3- (1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)

50

ー 3 ー (3 ー ((1 , 1 ー ジ オ キ シ ド ー 3 , 4 ー ジ ヒ ド ロ ー 2 H ー ピ リ ド [4 , 3 ー b]
 [1 , 4 , 5] オ キ サ チ ア ゼ ピ ン ー 2 ー イ ル) メ チ ル) ー 4 ー メ チ ル フ ェ ニ ル) プ ロ パ ン
 酸 エ チ ル
 【化 2 4 7】



10

THF (5 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロ
 パン酸エチル(160 mg、0.435 mmol)、1,1-二酸化3,4-ジヒドロ-
 2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(92 mg、0.457 m
 mol)、および ADDP (220 mg、0.871 mmol) の溶液に、0℃で、トリ
 ブチルホスフィン(176 mg、0.871 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、
 室温で1時間撹拌を続けた。ADDP (220 mg、0.871 mmol) およびトリ
 ブチルホスフィン(176 mg、0.871 mmol)を加え、この反応物を48時間撹
 拌した。この反応混合物を濃縮し、逆相HPLC中性条件により精製し、110 mg (4
 6%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 550.3 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

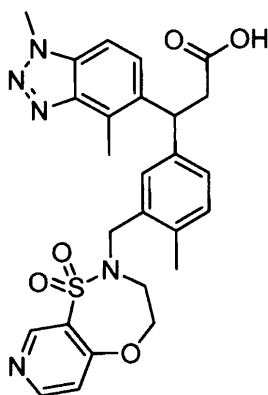
20

【0392】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)
 ー 3 ー (3 ー ((1 , 1 ー ジ オ キ シ ド ー 3 , 4 ー ジ ヒ ド ロ ー 2 H ー ピ リ ド [4 , 3 ー b]
 [1 , 4 , 5] オ キ サ チ ア ゼ ピ ン ー 2 ー イ ル) メ チ ル) ー 4 ー メ チ ル フ ェ ニ ル) プ ロ パ ン
 酸

30

【化 2 4 8】



40

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)
 ー 3 ー (3 ー ((1 , 1 ー ジ オ キ シ ド ー 3 , 4 ー ジ ヒ ド ロ ー 2 H ー ピ リ ド [4 , 3 ー b]
 [1 , 4 , 5] オ キ サ チ ア ゼ ピ ン ー 2 ー イ ル) メ チ ル) ー 4 ー メ チ ル フ ェ ニ ル) プ ロ パ ン
 酸エチル(110 mg、0.200 mmol)をTHF (2 mL) および水 (0.40
 0 mL) に溶かした後、LiOH (47.9 mg、2.001 mmol)を加えた。この
 反応混合物を室温で20時間撹拌した。この反応混合物をHCl (1 N) で酸性化し、濃
 縮した。粗生成物をDMSO (1 mL) に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過

50

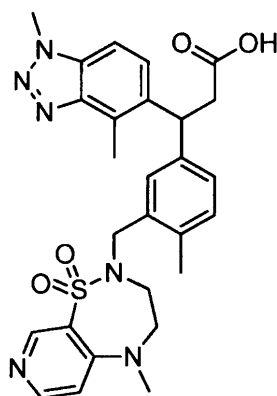
し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、101mg(97%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 550.3 (M+H)⁺, 1.01(保持時間)。

【0393】

実施例71

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[4,3-f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

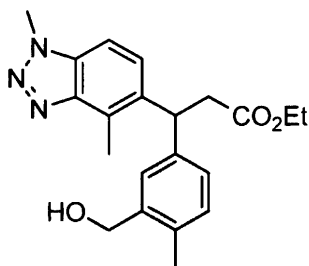
【化249】



【0394】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化250】

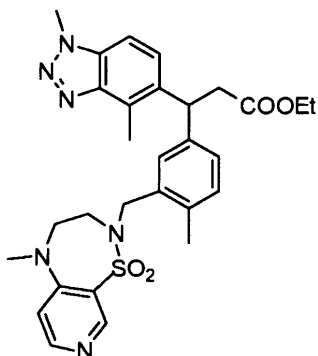


1,4-ジオキサン(10mL)および水(5mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(400mg、1.631mmol)に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(406mg、2.446mmol)、Et₃N(0.341mL、2.446mmol)および[RhCl(cod)]₂(45.1mg、0.082mmol)を加えた。得られた反応混合物を95℃で90分間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40g)で、30分で0から30%EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%の勾配を流す18mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、410mg(68.4%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 368.2 (M+H)⁺, 0.87(保持時間)。

【0395】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリ

ド [4, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) フェニル
) プロパン酸エチル
 【化251】



10

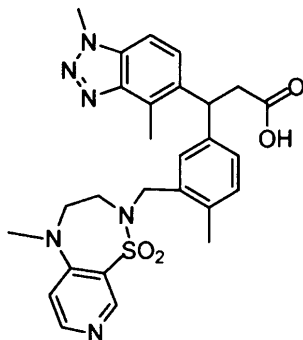
THF (5 mL) 中、3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロ
 パン酸エチル (145 mg、0.394 mmol)、1, 1-二酸化5-メチル-2, 3
 , 4, 5-テトラヒドロピリド [4, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン (80 mg
 、0.375 mmol)、および ADDP (189 mg、0.750 mmol) の溶液に
 、0℃で、トリブチルホスフィン (152 mg、0.750 mmol) を加えた。20分
 後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。トリブチルホスフィン (152 mg、0.
 750 mmol) および ADDP (189 mg、0.750 mmol) を追加し、室温で
 18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから9
 0% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPL
 C (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム) により精製し
 、60 mg (28.4%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 566.3 (M+H)⁺, 0.82 (保持時
 間)。

20

【0396】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
 -3- (4-メチル-3- ((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピ
 リド [4, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) フェニル
) プロパン酸
 【化252】

30



40

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
) -3- (4-メチル-3- ((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピ
 リド [4, 3-f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H) -イル) メチル) フェニ
 ル) プロパン酸エチル (60 mg、0.107 mmol) を THF (1 mL) および水 (0.
 200 mL) に溶かした後、LiOH (25.5 mg、1.066 mmol) を加え
 た。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl (1N) で
 酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO (1 mL) に溶かし、0.45 μmのアクロデ

50

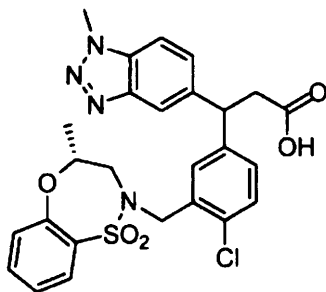
ィスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC（YMC C18 S-5 μm/12nm 50×20mm分取カラム）により精製し、20mg（35%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 534.9 (M+H)⁺, 0.68（保持時間）。

【0397】

実施例72

3-（4-クロロ-3-（（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）-3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

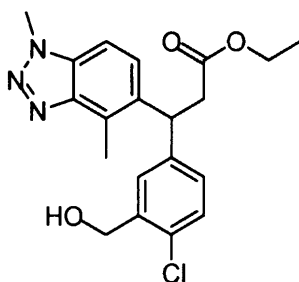
【化253】



【0398】

3-（4-クロロ-3-（ヒドロキシメチル）フェニル）-3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル

【化254】

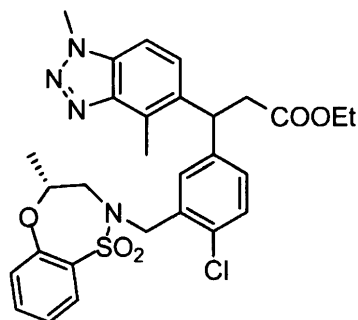


1,4-ジオキササン（20mL）および水（10mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル（300mg、1.223mmol）、（2-クロロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）メタノール（657mg、2.446mmol）、Et₃N（0.707mL、5.10mmol）の懸濁液に、室温で、[RhCl(cod)]₂（33.8mg、0.061mmol）を加えた。得られた懸濁液を95℃で1時間加熱した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機相を水（3回）、ブライン（1回）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をシリカカートリッジ（40g）で、35分で0%EtOAc/ヘキサンから70%へ移行する勾配を用いて35mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。LC-MS m/z 388.0 (M+H)⁺, 0.92（保持時間）。

【0399】

3-（4-クロロ-3-（（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）-3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル

【化 2 5 5】



10

THF (3 mL) 中、3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (80 mg、0.206 mmol)、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (66.0 mg、0.309 mmol)、および ADDP (156 mg、0.619 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (125 mg、0.619 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。さらなるトリブチルホスフィン (125 mg、0.619 mmol) および ADDP (156 mg、0.619 mmol) を加え、この反応物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム) により精製し、55 mg (45.7%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 583.3 (M+H)⁺, 1.21 (保持時間)。

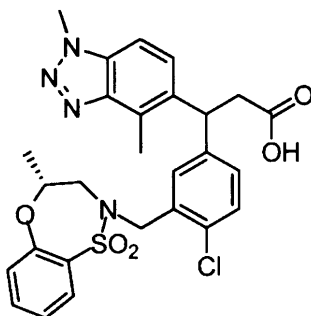
20

【0400】

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 2 5 6】

30



40

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (55 mg、0.094 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.400 mL) に溶かした後、LiOH (22.59 mg、0.943 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl (1 N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO (1 mL) に溶かし、0.45 μmのクロロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム) により精製し、32 mg (61.1%)

50

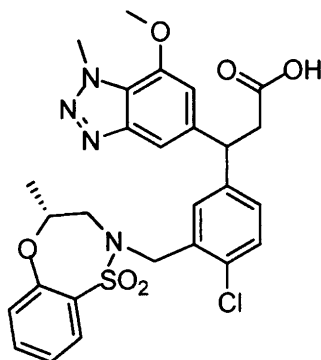
）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 555.0 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

【0401】

実施例 73

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化257】

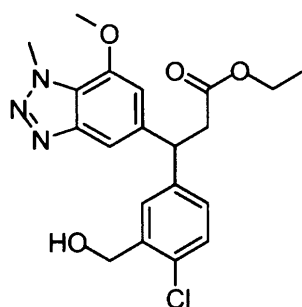


10

【0402】

3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化258】



20

30

1,4-ジオキササン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸 (E)-エチル (200 mg、0.765 mmol) に、(2-クロロ-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)フェニル)メタノール (370 mg、1.378 mmol)、Et₃N (116 mg、1.148 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (21.17 mg、0.038 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 95 °C で 1 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次に、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30 分で 0 から 30 % EtOAc / ヘキサン、次いで、20 分で 30 % から 100 % への勾配を流す 18 mL / 分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製し、120 mg (38.8 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 404.1 (M+H)⁺, 0.95 (保持時間)。

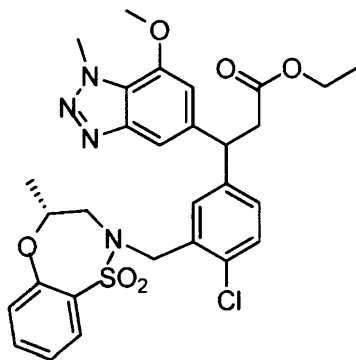
40

【0403】

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

50

【化 2 5 9】



10

THF (5 mL) 中、3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (120 mg、0.297 mmol)、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (63.4 mg、0.297 mmol) および ADDP (75.0 mg、0.297 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (0.073 mL、0.297 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。トリブチルホスフィン (0.073 mL、0.297 mmol) および ADDP (75.0 mg、0.297 mmol) を追加し、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、45 mg (25.3%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 599.4 (M+H)⁺, 1.24 (保持時間)。

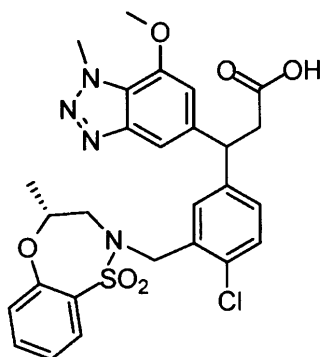
20

【0404】

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

30

【化 2 6 0】



40

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (45 mg、0.075 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.400 mL) に溶かした後、LiOH (17.99 mg、0.751 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を HCl (1 N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物を DMSO (1 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN

50

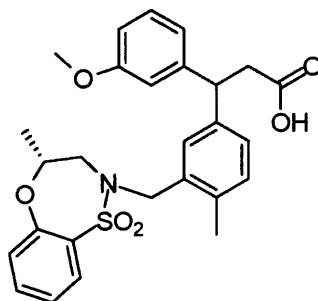
／H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL／分で溶出する逆相HPLC（YMC C18 S-5 μm／12 nm 50×20 mm分取カラム）により精製し、28 mg（65.3％）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 571.2 (M+H)⁺, 1.07（保持時間）。

【0405】

実施例74

3-（3-メトキシフェニル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸

【化261】

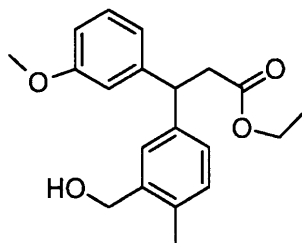


10

【0406】

3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）-3-（3-メトキシフェニル）プロパン酸エチル

【化262】



30

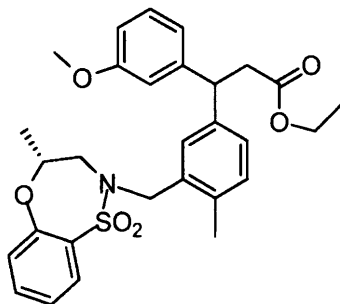
1,4-ジオキサン（10 mL）および水（5.00 mL）中、3-（3-メトキシフェニル）アクリル酸（E）-エチル（300 mg、1.455 mmol）に、（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）ボロン酸（362 mg、2.182 mmol）、Et₃N（221 mg、2.182 mmol）および[RhCl(cod)]₂（40.2 mg、0.073 mmol）を加えた。得られた反応混合物を95℃で30分間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ（40 g）で、30分で0から30％EtOAc／ヘキサン、次いで、20分で30％から100％への勾配を流す18 mL／分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去して350 mg（73.3％）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 311.1 (M+H)⁺, 1.03（保持時間）。

40

【0407】

3-（3-メトキシフェニル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸エチル

【化 2 6 3】



10

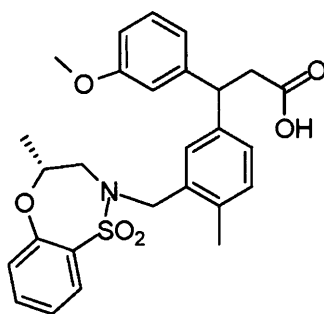
THF (5 mL) 中、3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0.305 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (78 mg、0.365 mmol) および ADDP (154 mg、0.609 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (0.150 mL、0.609 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、130 mg (82%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 524.3 (M+H)⁺, 1.27 (保持時間)。

20

【0408】

3-(3-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 2 6 4】



30

3-(3-(3-(3-メトキシフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (130 mg、0.248 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.400 mL) に溶かした後、LiOH (49.5 mg、2.069 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を HCl (1 N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物を DMSO (2 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、70 mg (68.3%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 496.0 (M+H)⁺, 1.12 (保持時間)。

40

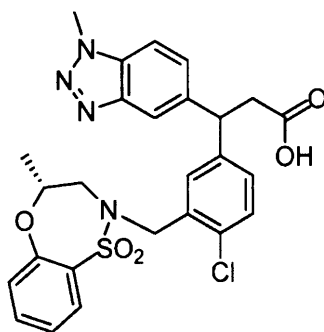
【0409】

実施例 75

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒド

50

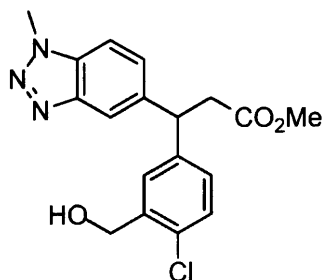
ロー 2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)
) - 3 - (1-メチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プ
 ロパン酸
 【化 2 6 5】



10

【0410】

3 - (4-クロロ-3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - (1-メチル-1 H-ベ
 ンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル
 【化 2 6 6】



20

THF (2.500 mL) 中、ジエチルホスホ酢酸メチル (0.125 mL、0.683 mmol) に、KOtBu (77 mg、0.683 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した後、THF (0.5 mL) 中、1-メチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-カルバルデヒド (100 mg、0.620 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物に水 (15 mL) を加え、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、目的中間体 3 - (1-メチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -メチルをやや橙がかった白色固体として得た。この中間体に 1, 4-ジオキサン (4.50 mL) および水 (1.5 mL) を加えた後、(2-クロロ-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) フェニル) メタノール (333 mg、1.241 mmol)、TEA (0.259 mL、1.861 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (17.16 mg、0.031 mmol) を得た。得られた反応混合物を 90 °C で 45 分間攪拌した。この反応混合物をブライン (50 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した後、濃縮し、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30 分で 0 から 30 % EtOAc / ヘキサン、次いで、20 分で 30 % から 100 % への勾配を流す 18 mL / 分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、88 mg (39.4 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 360.0 (M+H)⁺, 0.83 (保持時間)。

30

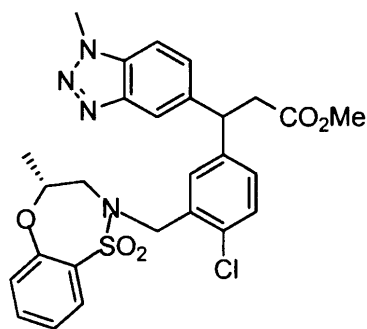
40

【0411】

3 - (4-クロロ-3 - ((R) - 4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒ
 ロー 2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)
) - 3 - (1-メチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プ

50

ロパン酸メチル
【化 2 6 7】



10

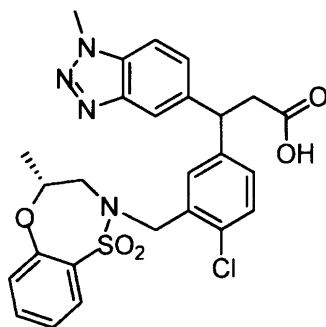
THF中、3-(4-クロロ-3-((ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(88mg、0.245mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(62.6mg、0.293mmol)およびADDP(123mg、0.489mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(99mg、0.489mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間撹拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、55mg(40.5%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 555.2 (M+H)⁺, 1.13 (保持時間)。

20

【0412】

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 2 6 8】



30

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(55mg、0.099mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(19.78mg、0.826mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間撹拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、38mg(85%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 541.2 (M+H)⁺, 1.02 (保持時間)。

40

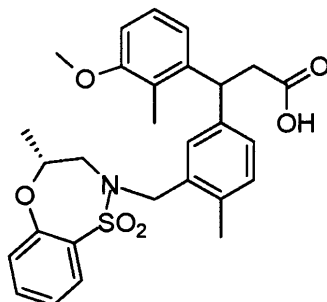
50

【0413】

実施例76

3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化269】

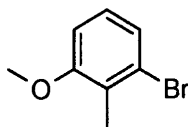


10

【0414】

1-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルベンゼン

【化270】



20

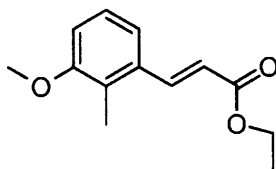
DMF (10 mL) 中、3-ブロモ-2-メチルフェノール (500 mg、2.67 mmol) に、炭酸カリウム (1108 mg、8.02 mmol) を加え、この混合物を5分間攪拌した後、MeI (0.836 mL、13.37 mmol) を加え、この反応物を50℃で2時間攪拌した。この反応物を水(waster) (30 mL) で洗浄し、EtOAc (20 mL + 3 × 20 mL) で抽出し、濃縮し、450 mg (80%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 305.9 (M+H)⁺, 1.09 (保持時間)。

30

【0415】

3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル

【化271】



40

DMF (10 mL) 中、1-ブロモ-3-メトキシ-2-メチルベンゼン (515 mg、2.56 mmol) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (2564 mg、25.6 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (2.68 mL、15.37 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (312 mg、1.025 mmol)、Pd(OAc)₂ (115 mg、0.512 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて高吸収下、150℃で2時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を水2回、ブライン (1回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、35分で0% EtOAc / ヘキサンから50%へ移行する勾配を用いて35 mL / 分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、

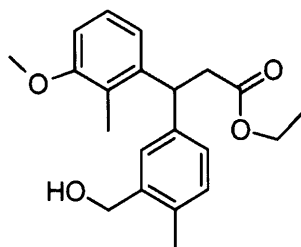
50

450 mg (80%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 220.9 ($M+H$)⁺, 1.11 (保持時間)。

【0416】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化272】



10

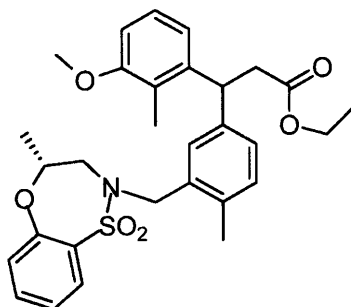
1,4-ジオキサン(10 mL)および水(5.00 mL)中、3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル(200 mg、0.908 mmol)に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(226 mg、1.362 mmol)、Et₃N(138 mg、1.362 mmol)および[RhCl(cod)]₂(22.39 mg、0.045 mmol)を加えた。得られた反応混合物を95℃で30分間撹拌した。この反応混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、190 mg(61.1%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 321.0 ($M+H$)⁺, 1.08 (保持時間)。

20

【0417】

3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化273】



30

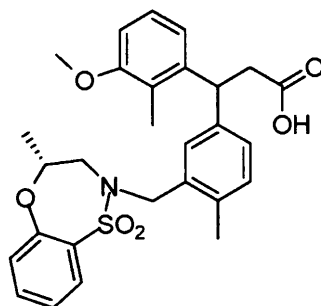
THF(5 mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル(60 mg、0.175 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(44.8 mg、0.210 mmol)およびADDP(88 mg、0.350 mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.086 mL、0.350 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で2時間撹拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×200 mm分取カラム)により精製し、45 mg(47.8%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 538.3 ($M+H$)⁺, 1.40 (保持時間)。

40

50

【0418】

3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化274】



10

3-(3-メトキシ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(45mg、0.084mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(1.670mg、0.070mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、22mg(61%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 510.0 (M+H)⁺, 1.19(保持時間)。

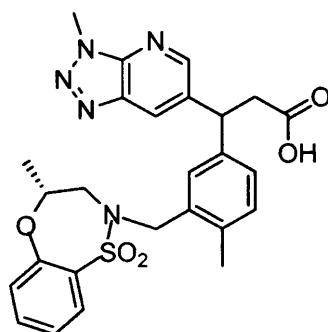
20

【0419】

実施例77

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸
【化275】

30

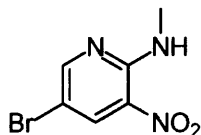


40

【0420】

5-ブロモ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン

【化 2 7 6】



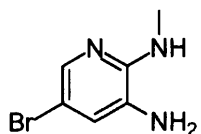
DMF (20 mL) 中、5-ブロモ-3-ニトロピリジン-2-アミン (3 g、13.76 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (0.605 g、15.14 mmol) を加えた。30分後、MeI (0.946 mL、15.14 mmol) を加え、この反応物を30分間攪拌し、その後、水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮した。次に、粗生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、35分で100%ヘキサンから80% EtOAcへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、1.5 g (47%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 231.8, 233.8 (M+H)⁺, 0.89 (保持時間)。

10

【0 4 2 1】

5-ブロモ-N2-メチルピリジン-2, 3-ジアミン

【化 2 7 7】



20

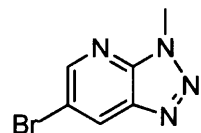
EtOH (20 mL) 中、5-ブロモ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (800 mg、3.45 mmol) の溶液に、室温で、SnCl₂ · 2H₂O (3112 mg、13.79 mmol) を加えた。この反応混合物を4時間80℃で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、飽和NaHCO₃溶液を加えてpH=7とした後、EtOAcで抽出し (2回)、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮し、720 mg (103%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 202.1, 203.9 (M+H)⁺, 0.33 (保持時間)。

30

【0 4 2 2】

6-ブロモ-3-メチル-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン

【化 2 7 8】



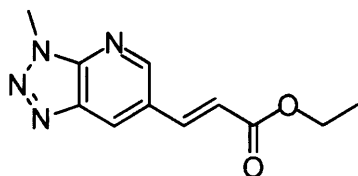
H₂SO₄ (1.90 μL、35.6 mmol) 中、5-ブロモ-N2-メチルピリジン-2, 3-ジアミン (720 mg、3.56 mmol) の溶液に、室温で、NaNO₂ (246 mg、3.56 mmol) を加えた。この反応混合物を1時間攪拌し、その後、水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮し、694 mg (91%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 212.8, 214.8 (M+H)⁺, 0.66 (保持時間)。

40

【0 4 2 3】

3-(3-メチル-3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-6-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化 2 7 9】

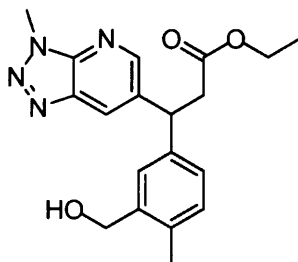


DMF (8 mL) 中、6-ブロモ-3-メチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン (200 mg、0.939 mmol) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (940 mg、9.39 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (728 mg、5.63 mmol)、トリ-オ-トリルホスフィン (114 mg、0.376 mmol)、Pd(OAc)₂ (42.2 mg、0.188 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、150℃で2時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を水2回、ブライン (1回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、35分で0% EtOAc/ヘキサンから50%へ移行する勾配を用いて35 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、195 mg (89%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 233.0 (M+H)⁺, 0.78 (保持時間)。

【0424】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) プロパン酸エチル

【化 2 8 0】

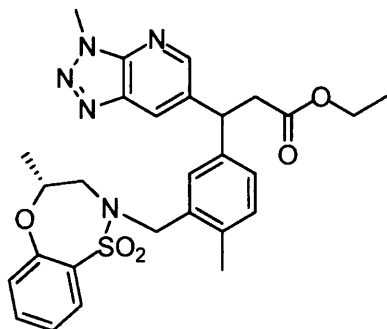


1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(3-メチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) アクリル酸 (E)-エチル (200 mg、0.861 mmol) に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (257 mg、1.550 mmol)、Et₃N (131 mg、1.292 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (21.23 mg、0.043 mmol) を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、137 mg (44.9%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 355.1 (M+H)⁺, 0.82 (保持時間)。

【0425】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(3-メチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) プロパン酸エチル

【化 2 8 1】



10

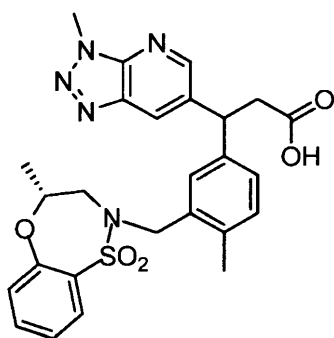
THF (5 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸エチル (80 mg、0.226 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (57.8 mg、0.271 mmol) および ADDP (114 mg、0.451 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (0.111 mL、0.451 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間撹拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム) により精製し、90 mg (72%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 550.3 (M+H)⁺, 1.11 (保持時間)。

20

【0426】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【化 2 8 2】



30

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)プロパン酸エチル (90 mg、0.164 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.4 mL) に溶かした後、LiOH (3.27 mg、0.136 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間撹拌した。この反応混合物をHCl (1 N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO (2 mL) に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム) により精製し、50 mg (70%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 522.1 (M+H)⁺, 0.96 (保持時間)。

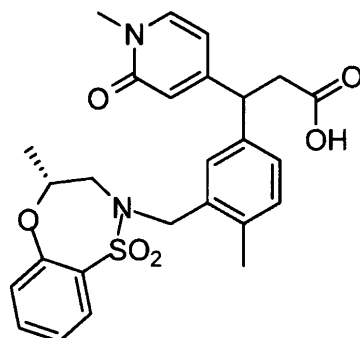
40

【0427】

50

実施例 78

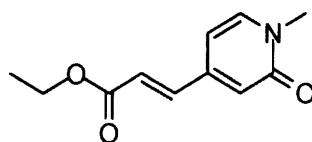
3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸
【化 283】



10

【0428】

3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E) -エチル
【化 284】



20

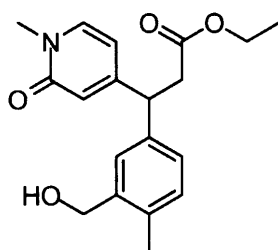
DMF (20 mL) 中、4-ブromo-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (370 mg、1.968 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (1182 mg、11.81 mmol)、トリ-オ-トリルホスフィン (180 mg、0.590 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (1017 mg、7.87 mmol) および Pd(OAc)₂ (66.3 mg、0.295 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて 120 °C で 2 時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で 1 回抽出し、合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄した。有機層を濃縮した。その後、粗生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100% CH₂Cl₂ から 80% MeOH/CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて 30 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、334 mg (82%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 207.9 (M+H)⁺, 0.67 (保持時間)。

30

【0429】

3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸エチル
【化 285】

40



1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E) -エチル (140 m

50

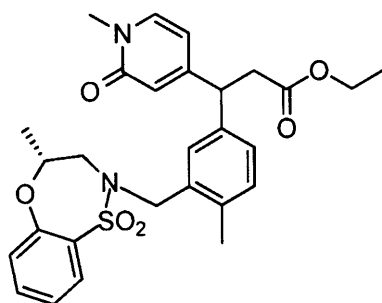
g、0.676 mmol) に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (202 mg、1.216 mmol)、Et₃N (103 mg、1.013 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (16.66 mg、0.034 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 95℃ で 72 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30 分で 0 から 30% (DCM (90%) 中 MeOH (7%): NH₄OH (3%)) / DCM、次いで、20 分で 30% から 100% への勾配を流す 18 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、120 mg (53.9%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 330.1 (M+H)⁺, 0.73 (保持時間)。

10

【0430】

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化286】



20

THF (5 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル (60 mg、0.182 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (46.6 mg、0.219 mmol) および ADDP (92 mg、0.364 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (73.7 mg、0.364 mmol) を加えた。20 分後に氷浴を外し、室温で 1 時間攪拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、10 分で 20% CH₃CN/H₂O から 90% CH₃CN/H₂O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、15 mg (15%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 525.4 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

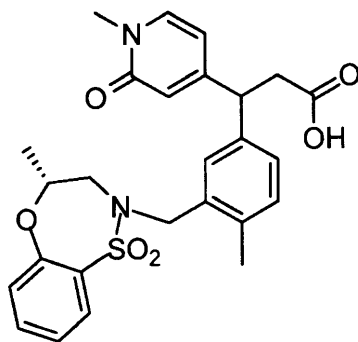
30

【0431】

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

40

【化 2 8 7】



10

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(80mg、0.152mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(36.5mg、1.525mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、5mg(7%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 497.3 (M+H)⁺, 0.89(保持時間)。

20

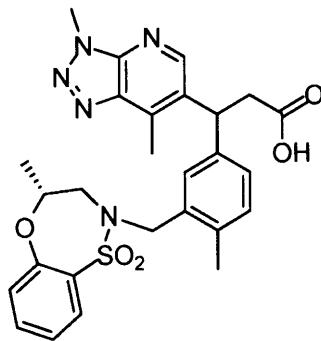
【0432】

実施例79

3-(3,7-ジメチル-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 2 8 8】

30

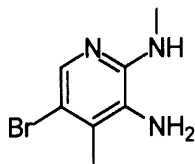


40

【0433】

5-ブロモ-N2,4-ジメチルピリジン-2,3-ジアミン

【化 2 8 9】

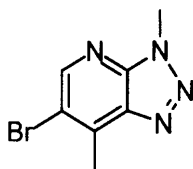


EtOH (20 mL) 中、5-ブロモ-N, 4-ジメチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (1000 mg、4.06 mmol) の溶液に、室温で、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3668 mg、16.26 mmol) を加えた。この反応混合物を1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、飽和 NaHCO_3 溶液を加えて $\text{pH} = 7$ とした後、それを EtOAc (3×40 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮し、720 mg (82%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 216.0, 218.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.54 (保持時間)。

【0434】

6-ブロモ-3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン

【化 2 9 0】

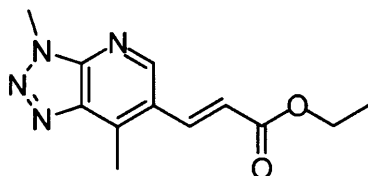


H_2SO_4 (1.78 μL 、33.3 mmol) 中、5-ブロモ-N2, 4-ジメチルピリジン-2, 3-ジアミン (720 mg、3.33 mmol) の溶液に、室温で、 NaNO_2 (230 mg、3.33 mmol) を10分で加えた。この反応混合物を1時間攪拌し、その後、水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮し、750 mg (99%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 227.0, 229.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.75 (保持時間)。

【0435】

3-(3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン-6-イル) アクリル酸 (E) -エチル

【化 2 9 1】



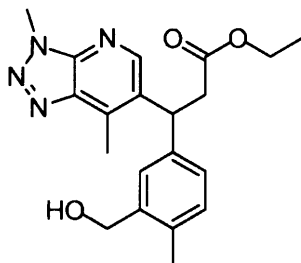
DMF (8 mL) 中、6-ブロモ-3, 7-ジメチル-3H-[1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5-b] ピリジン (200 mg、0.881 mmol) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (882 mg、8.81 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (683 mg、5.28 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (107 mg、0.352 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (39.6 mg、0.176 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、150℃で2時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を水2回、ブライン (1回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカ

カートリッジ（40 g）で、35分で0% EtOAc／ヘキサンから50%へ移行する勾配を用いて35 mL／分を溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、140 mg（65%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 247.0 (M+H)⁺, 0.79（保持時間）。

【0436】

3-（3，7-ジメチル-3H-〔1，2，3〕トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジン-6-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル

【化292】



10

1，4-ジオキサン（10 mL）および水（5.00 mL）中、3-（3，7-ジメチル-3H-〔1，2，3〕トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジン-6-イル）アクリル酸（E）-エチル（140 mg、0.568 mmol）に、（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）ボロン酸（170 mg、1.023 mmol）、Et₃N（86 mg、0.853 mmol）および[RhCl(cod)]₂（14.02 mg、0.028 mmol）を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ（40 g）で、30分で0から30%（DCM（90%）中MeOH（7%）：NH₄OH（3%））／DCM、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL／分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、70 mg（33%）の標題化合物を得た。

20

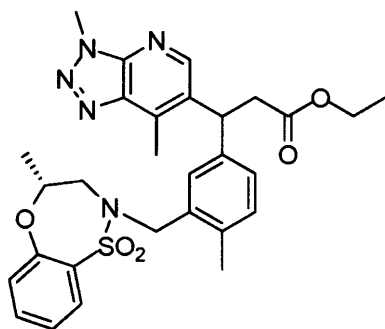
LC-MS m/z 369.1 (M+H)⁺, 0.85（保持時間）。

30

【0437】

3-（3，7-ジメチル-3H-〔1，2，3〕トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジン-6-イル）-3-（4-メチル-3-（（（R）-4-メチル-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔b〕〔1，4，5〕オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸エチル

【化293】



40

THF（5 mL）中、3-（3，7-ジメチル-3H-〔1，2，3〕トリアゾロ〔4，5-b〕ピリジン-6-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（70 mg、0.190 mmol）、1，1-二酸化（R）-4-メチル-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔b〕〔1，4，5〕オキサチアゼピン（48

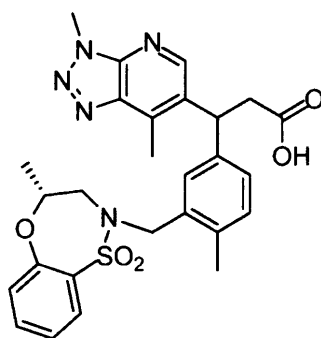
50

． 6 m g、0． 2 2 8 m m o l） および A D D P（ 9 6 m g、0． 3 8 0 m m o l） の溶
液に、0℃で、トリブチルホスフィン（0． 0 9 4 m L、0． 3 8 0 m m o l）を加えた
。 2 0 分後に氷浴を外し、室温で1時間撹拌を続けた。この反応混合物を E t O A c（ 3
× 1 0 m L）で抽出した。合わせた有機層を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後
、生成物をシリカカートリッジ（4 0 g）で、3 0 分で0から3 0 % E t O A c／ヘキサ
ン、次いで、2 0 分で3 0 %から1 0 0 %への勾配を流す1 8 m L／分で溶出する C o m
b i f l a s h C o m p a n i o nを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、8 0 m
g（ 7 4 %）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 564.3 (M+H)⁺, 1.13（保持時間）。

【 0 4 3 8】

3 - (3, 7 - ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6
- イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3,
4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル
) フェニル) プロパン酸

【 化 2 9 4】



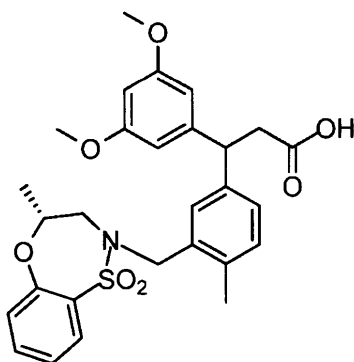
3 - (3, 7 - ジメチル - 3 H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 6
- イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3,
4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル
) フェニル) プロパン酸エチル（ 8 0 m g、0． 1 4 2 m m o l）を T H F（ 2 m L）
および水（ 0． 4 m L）に溶かした後、L i O H（ 3 4． 0 m g、1． 4 1 9 m m o l）
を加えた。得られた反応混合物を室温で2 0 時間撹拌した。この反応混合物を H C l（ 1
N）で酸性化し、濃縮した。粗生成物を D M S O（ 2 m L）に溶かし、0． 4 5 μ m のア
クロディスクで濾過し、1 0 分で2 0 % C H₃ C N／H₂ O から9 0 % C H₃ C N／H₂
O へ移行する直線勾配を用いて2 0 m L／分で溶出する逆相 H P L C（ Y M C C 1 8
S - 5 μ m／1 2 n m 5 0 × 2 0 m m 分取カラム）により精製し、7 m g（ 1 0 %）の
標題化合物を得た。LC-MS m/z 535.9.3 (M+H)⁺, 0.98（保持時間）。

【 0 4 3 9】

実施例 8 0

3 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル
- 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチ
アゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 2 9 5】

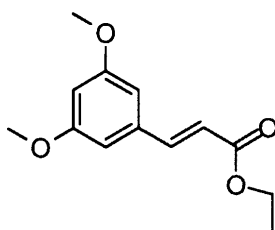


10

【0 4 4 0】

3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) アクリル酸 (E) - エチル

【化 2 9 6】



20

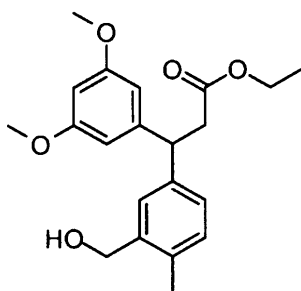
DMF (1 0 m L) 中、1 - ブロモ - 3 , 5 - ジメトキシベンゼン (4 0 0 m g 、 1 . 8 4 3 m m o l) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (1 8 4 5 m g 、 1 8 . 4 3 m m o l) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (1 . 9 2 6 m L 、 1 1 . 0 6 m m o l) 、トリ - o - トリルホスフィン (2 2 4 m g 、 0 . 7 3 7 m m o l) 、 Pd (O A c) ₂ (8 3 m g 、 0 . 3 6 9 m m o l) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、1 5 0 ° C で 2 時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、Et O A c で洗浄した。濾液を水 2 回、ブライン (1 回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカカートリッジ (4 0 g) で、3 5 分で 0 % Et O A c / ヘキサンから 5 0 % へ移行する勾配を用いて 3 5 m L / 分で溶出する C o m b i f l a s h C o m p a n i o n を用いて精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、3 9 0 m g (9 0 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 237.0 (M+H)⁺, 1.04 (保持時間)。

30

【0 4 4 1】

3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸エチル

【化 2 9 7】



40

1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) および水 (5 . 0 0 m L) 中、3 - (3 , 5 - ジメトキシフェニル) アクリル酸 (E) - エチル (2 0 0 m g 、 0 . 8 4 7 m m o l) に、(3

50

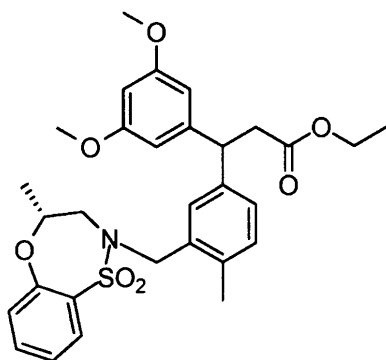
ー（ヒドロキシメチル）ー４ーメチルフェニル）ボロン酸（253mg、1.524mmol）、Et₃N（128mg、1.270mmol）および[RhCl(cod)]₂（20.87mg、0.042mmol）を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ（40g）で、30分で0から30%（DCM（90%）中MeOH（7%）：NH₄OH（3%））／DCM、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18mL／分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、90mg（30%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 341.1 (M+H)⁺, 1.01（保持時間）。

10

【0442】

3-（3，5-ジメトキシフェニル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸エチル

【化298】



20

THF（5mL）中、3-（3，5-ジメトキシフェニル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（90mg、0.251mmol）、1，1-二酸化（R）-4-メチル-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン（80mg、0.377mmol）およびADDP（127mg、0.502mmol）の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン（0.124mL、0.502mmol）を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。この反応混合物をEtOAc（3×10mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ（40g）で、30分で0から30%EtOAc／ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18mL／分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、109mg（78%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 554.3 (M+H)⁺, 1.30（保持時間）。

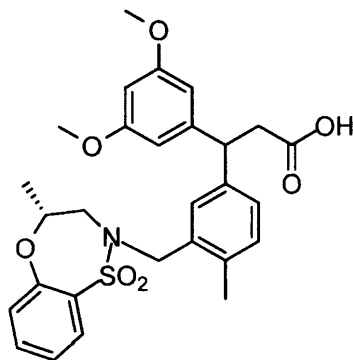
30

【0443】

3-（3，5-ジメトキシフェニル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸

40

【化 2 9 9】



10

3-(3,5-ジメトキシフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(109mg、0.197mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かし後、LiOH(47.1mg、1.969mmol)で処理した。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、53mg(52%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 526.3 (M+H)⁺, 1.11(保持時間)。

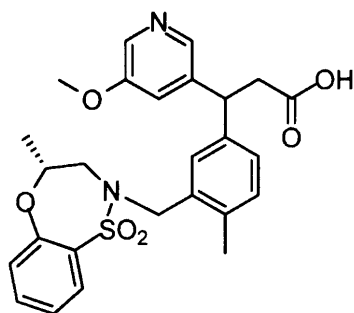
20

【0444】

実施例 81

3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 3 0 0】

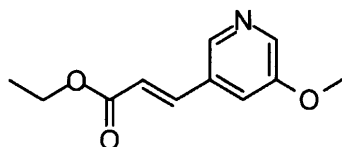


30

【0445】

3-(5-メトキシピリジン-3-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化 3 0 1】



40

DMF(20mL)中、3-ブロモ-5-メトキシピリジン(500mg、2.66mmol)の溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(1375mg

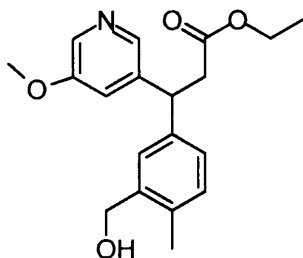
50

、10.64 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(243 mg、0.798 mmol)、およびPd(OAc)₂(90 mg、0.399 mmol)を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて120℃で2時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮した。次いで、粗生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、35分で100%CH₂Cl₂から80%MeOH/CH₂Cl₂へ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、450 mg(82%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 207.9 (M+H)⁺, 0.64 (保持時間)。

【0446】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(5-メトキシピリジン-3-イル)プロパン酸エチル

【化302】

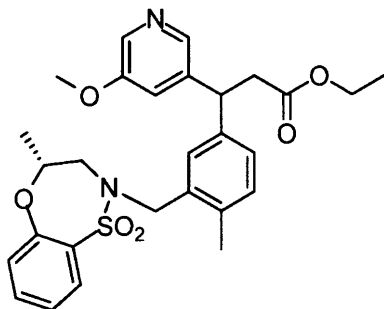


1,4-ジオキサン(1 mL)および水(1.000 mL)中、3-(5-メトキシピリジン-3-イル)アクリル酸(E)-エチル(150 mg、0.724 mmol)の懸濁液に、室温で、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(144 mg、0.869 mmol)、Et₃N(220 mg、2.172 mmol)および[RhCl(cod)]₂(35.7 mg、0.072 mmol)を加えた。得られた懸濁液を95℃で1時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、次いで、シリカカートリッジ(40 g)で、35分で100%ヘキサンから80%EtOAcへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、130 mg(54.5%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 330.1 (M+H)⁺, 0.67 (保持時間)。

【0447】

3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化303】



THF(5 mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(5-メトキシピリジン-3-イル)プロパン酸エチル(70 mg、0.213 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(68.0 mg、0.319 mmol)およびADDP(107 mg、0.425 mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.105 m

10

20

30

40

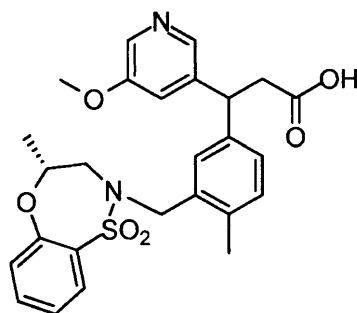
50

L、0.425 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。この反応混合物をEtOAc (3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、80 mg (72%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 525.3 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

【0448】

3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化304】



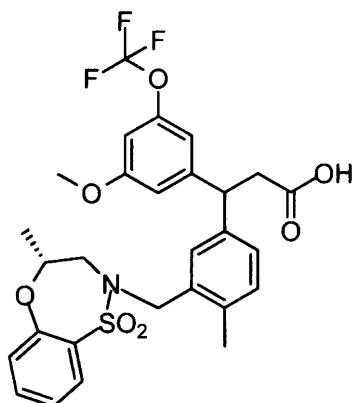
3-(5-メトキシピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(109 mg、0.208 mmol)をTHF(2 mL)および水(0.4 mL)に溶かした後、LiOH(49.8 mg、2.078 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1 N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2 mL)に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム)により精製し、37 mg (40%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 497.2 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0449】

実施例 82

3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 3 0 5】

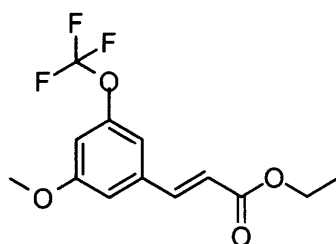


10

【0 4 5 0】

3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリル酸(E)-エチル

【化 3 0 6】



20

DMF (5 mL) 中、1-ブロモ-3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (300 mg、1.107 mmol) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (1108 mg、11.07 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (858 mg、6.64 mmol)、トリ-オ-トリルホスフィン (135 mg、0.443 mmol)、Pd(OAc)₂ (49.7 mg、0.221 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、150℃で2時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を水2回、ブライン(1回)で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、35分で0% EtOAc/ヘキサンから50%へ移行する勾配を用いて35 mL/分で溶出する Combi flash Companion を用いて精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、215 mg (67%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 291.1 (M+H)⁺, 1.20 (保持時間)。

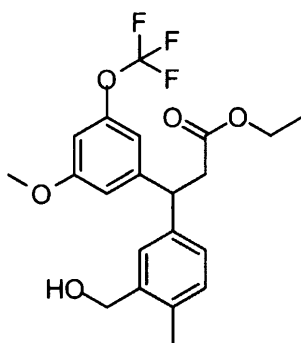
30

【0 4 5 1】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル

40

【化 3 0 7】



10

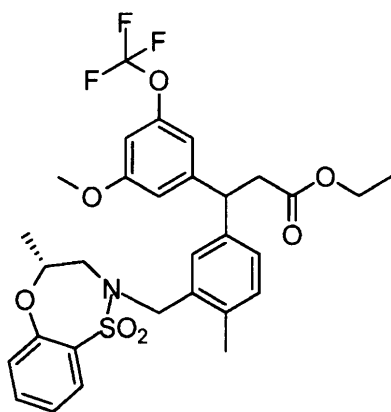
1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アクリル酸(E)-エチル(115 mg、0.396 mmol)に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(118 mg、0.713 mmol)、Et₃N(60.1 mg、0.594 mmol)および[RhCl(cod)]₂(9.77 mg、0.020 mmol)を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間撹拌した。この反応混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、120 mg(73%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 395.1(M+H)⁺, 1.16(保持時間)。

20

【0452】

3-(3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化 3 0 8】



30

40

THF(5 mL)中、3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロパン酸エチル(50 mg、0.121 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン(31.0 mg、0.145 mmol)およびADDP(61.2 mg、0.242 mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.060 mL、0.242 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間撹拌を続けた。この反応混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%

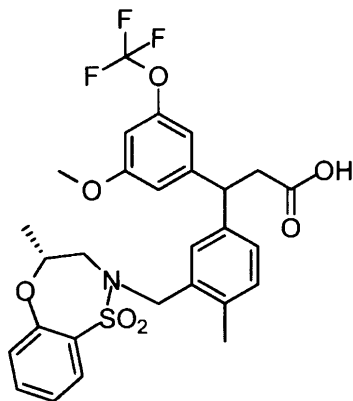
50

から100%への勾配を流す18mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、40mg(55%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 608.3 (M+H)⁺, 1.42 (保持時間)。

【0453】

3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化309】



10

20

3-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(40mg、0.066mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(15.76mg、0.658mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、17mg(44%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 580.2 (M+H)⁺, 1.25 (保持時間)。

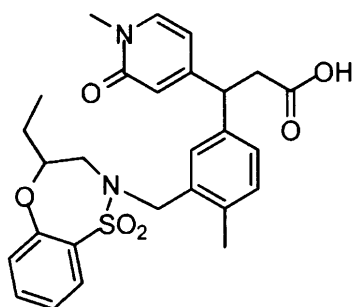
30

【0454】

実施例83

3-(3-((4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸

【化310】



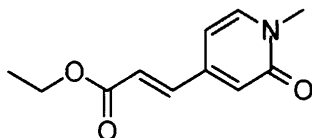
40

【0455】

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アクリル酸(E)-エチル

50

【化 3 1 1】



DMF (20 mL) 中、4-ブromo-1-メチルピリジン-2 (1H) -オン (1000 mg、5.32 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (3195 mg、31.9 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (486 mg、1.596 mmol)、*N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (2750 mg、21.27 mmol) および Pd(OAc)₂ (179 mg、0.798 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて 120 °C で 2 時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で 1 回抽出し、合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄した。有機層を濃縮した。次いで、粗生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100% CH₂Cl₂ から 80% MeOH/CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて 30 mL/分で溶出する、CombiFlash Companion を備えたシリカカートリッジ (40 g) を用いて精製し、334 mg (77%) の標題化合物を得た。LC-MS *m/z* 207.9 (M+H)⁺, 0.67 (保持時間)。

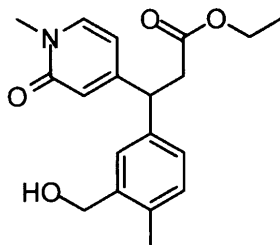
10

【0456】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル

20

【化 3 1 2】



30

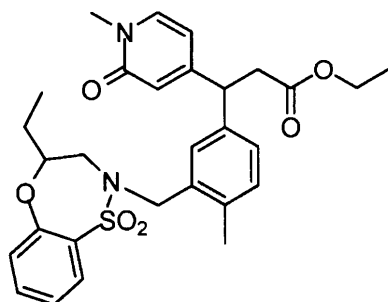
1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アクリル酸 (E)-エチル (580 mg、2.80 mmol) に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸 (836 mg、5.04 mmol)、Et₃N (425 mg、4.20 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (69.0 mg、0.140 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 95 °C で 1 時間撹拌した。この反応混合物を EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30 分で 0 から 30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20 分で 30% から 100% への勾配を流す 18 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、500 mg (54%) の標題化合物を得た。LC-MS *m/z* 330.1.1 (M+H)⁺, 0.71 (保持時間)。

40

【0457】

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル

【化 3 1 3】



10

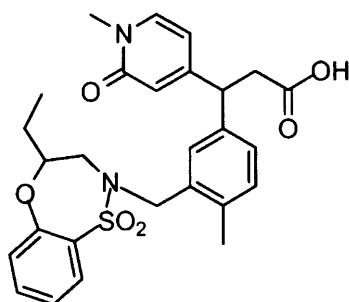
THF (5 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル (80 mg、0.243 mmol)、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン (66.2 mg、0.291 mmol) および ADDP (123 mg、0.486 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (98 mg、0.486 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間撹拌を続けた。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、90 mg (69%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 539.3 (M+H)⁺, 1.05 (保持時間)。

20

【0458】

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸

【化 3 1 4】



30

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル (150 mg、0.278 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.4 mL) に溶かした後、LiOH (66.7 mg、2.78 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間撹拌した。この反応混合物を HCl (1N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物を DMSO (2 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂O から90% CH₃CN/H₂O へ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×200 mm 分取カラム) により精製し、45 mg (32%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 511.2 (M+H)⁺, 0.89 (保持時間)。

40

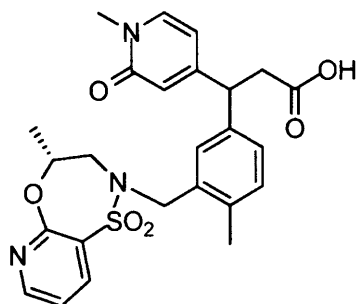
【0459】

実施例 84

50

3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- (((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化315】

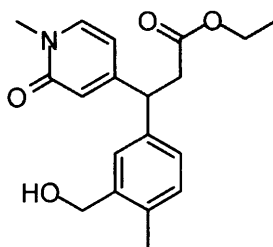


10

【0460】

3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸エチル

【化316】



20

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (5. 00 mL) 中、3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E) -エチル (580 mg、2. 80 mmol) に、(3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) ボロン酸 (836 mg、5. 04 mmol)、Et₃N (425 mg、4. 20 mmol) および [RhCl (cod)]₂ (69. 0 mg、0. 140 mmol) を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiFlash

30

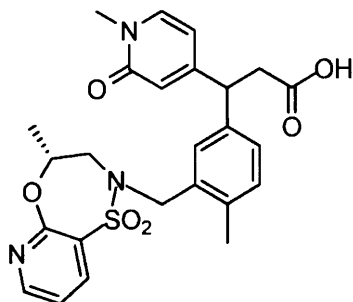
Companionを用いて精製し、500 mg (54%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 330.1.1(M+H)⁺, 0.71 (保持時間)。

【0461】

3- (1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- (((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

40

【化 3 1 7】



10

THF (5 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル (80 mg、0.243 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (62.4 mg、0.291 mmol) および ADDP (123 mg、0.486 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (98 mg、0.486 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す 18 mL/分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、190 mg の粗 3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを得た。3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (150 mg、0.285 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.4 mL) に溶かした後、LiOH (68.3 mg、2.85 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を HCl (1 N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物を DMSO (2 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂O から90% CH₃CN/H₂O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×200 mm 分取カラム) により精製し、42 mg (30%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 498.2 (M+H)⁺, 0.73 (保持時間)。

20

30

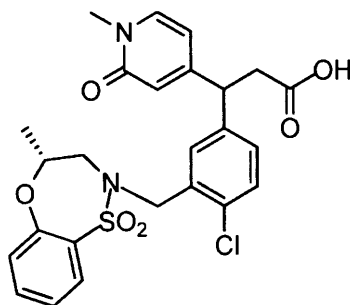
【0462】

実施例 85

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸

40

【化 3 1 8】

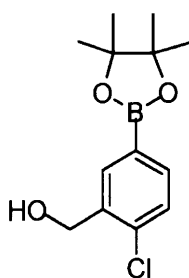


10

【0 4 6 3】

(2-クロロ-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)フェニル)メタノール

【化 3 1 9】



20

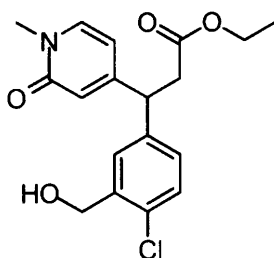
窒素流で約10分間脱気した(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(700 mg、3.16 mmol)、酢酸カリウム(1179 mg、12.01 mmol)および4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(963 mg、3.79 mmol)の懸濁液に、その後、(PPh₃)₂PdCl₂(133 mg、0.190 mmol)を加え、この混合物をマイクロ波にて高出力で30分間120℃に加熱した。その後、この懸濁液を冷却し、EtOAcを用いてセライトで濾過し、セライトを洗浄した。この暗色の溶液を水(4回 穏やかに)、ブライン(1回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカカートリッジ(12 g、固相充填)で、40分nmで0から30% EtOAc/ヘキサン勾配を流す30 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、350 mg(41%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 251.0 (M+H)⁺, 1.01 (保持時間)。

30

【0 4 6 4】

3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル

【化 3 2 0】



40

1,4-ジオキササン(10 mL)および水(5.00 mL)中、3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)アクリル酸(E)-エチル(150 m

50

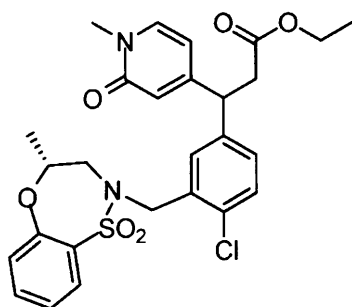
g、0.724 mmol) に、(2-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(350 mg、1.303 mmol)、Et₃N(110 mg、1.086 mmol) および [RhCl(cod)]₂(17.85 mg、0.036 mmol) を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、162 mg(64%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 350.1(M+H)⁺, 0.74(保持時間)。

10

【0465】

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル

【化321】



20

THF(5 mL)中、3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル(162 mg、0.463 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(178 mg、0.834 mmol) およびADDP(117 mg、0.463 mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.114 mL、0.463 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。さらに2当量のトリブチルホスフィンおよびADDPを加え、週末にわたって反応させた。この反応混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、150 mg(60%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 545.2 (M+H)⁺, 1.05(保持時間)。

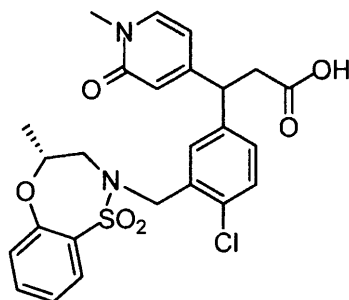
30

【0466】

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸

40

【化 3 2 2】



10

3-(4-クロロ-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)プロパン酸エチル(150mg、0.275mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(65.9mg、2.75mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、74mg(52%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 517.1 (M+H)⁺, 0.90(保持時間)。

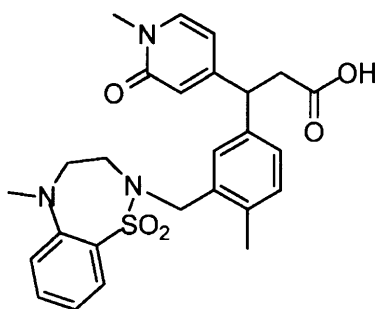
20

【0467】

実施例86

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 3 2 3】

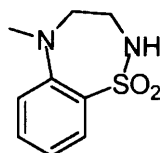


30

【0468】

1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン

【化 3 2 4】



40

1,4-ジオキサン(10mL)および水(5.00mL)中、3-(1-メチル-2

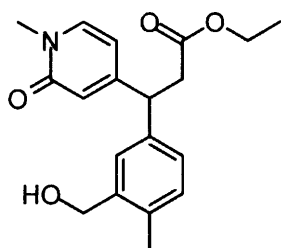
50

ーオキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）アクリル酸（E）－エチル（580 mg、2.80 mmol）に、（3－（ヒドロキシメチル）－4－メチルフェニル）ボロン酸（836 mg、5.04 mmol）、Et₃N（425 mg、4.20 mmol）および[RhCl(cod)]₂（69.0 mg、0.140 mmol）を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物をシリカカートリッジ（40 g）で、30分で0から30% EtOAc／ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL／分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、500 mg（54%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 330.1 (M+H)⁺, 0.71（保持時間）。

10

【0469】

3－（3－（ヒドロキシメチル）－4－メチルフェニル）－3－（1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）プロパン酸エチル
【化325】



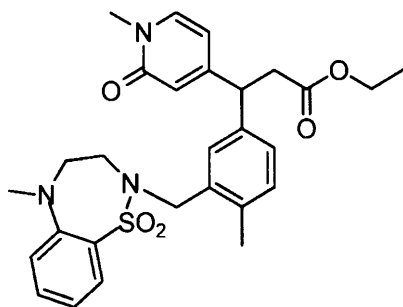
20

1，4－ジオキササン（10 mL）および水（5.00 mL）中、3－（1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）アクリル酸（E）－エチル（580 mg、2.80 mmol）に、（3－（ヒドロキシメチル）－4－メチルフェニル）ボロン酸（836 mg、5.04 mmol）、Et₃N（425 mg、4.20 mmol）および[RhCl(cod)]₂（69.0 mg、0.140 mmol）を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc（3×10 mL）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ（40 g）で、30分で0から30% EtOAc／ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL／分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、500 mg（54%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 330.1.1(M+H)⁺, 0.71（保持時間）。

30

【0470】

3－（1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）－3－（4－メチル－3－（（5－メチル－1，1－ジオキシド－4，5－ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン－2（3H）－イル）メチル）フェニル）プロパン酸エチル
【化326】



40

THF（5 mL）中、3－（3－（ヒドロキシメチル）－4－メチルフェニル）－3－（1－メチル－2－オキソ－1，2－ジヒドロピリジン－4－イル）プロパン酸エチル（

50

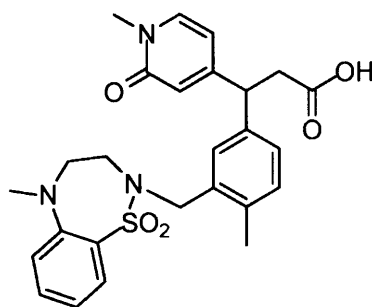
80 mg、0.243 mmol)、1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン(61.9 mg、0.291 mmol)およびADDP(123 mg、0.486 mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(98 mg、0.486 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。さらに2当量のトリブチルホスフィンおよびADDPを加え、週末にわたって反応させた。この反応混合物をEtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40 g)で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、80 mg(63%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 524.3 (M+H)⁺, 0.98 (保持時間)。

10

【0471】

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化327】



20

3-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(80 mg、0.153 mmol)をTHF(2 mL)および水(0.4 mL)に溶かした後、LiOH(36.6 mg、1.528 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1 N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2 mL)に溶かし、0.45 μmのアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂Oから90% CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム)により精製し、37 mg(49%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 496.3 (M+H)⁺, 0.85 (保持時間)。

30

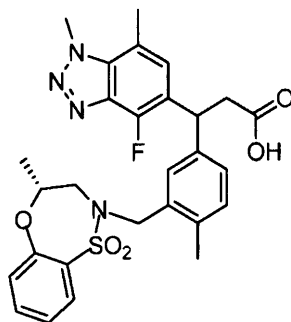
【0472】

実施例 87

3-(4-フルオロ-1,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアジアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

40

【化 3 2 8】

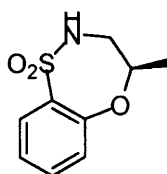


10

【0 4 7 3】

1, 1-二酸化 (R) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 3 2 9】



20

THF (40 mL) および水 (10.00 mL) 中、(R) - 1-アミノプロパン-2-オール (2.023 mL、25.7 mmol) に、 K_2CO_3 (3551 mg、25.7 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (3.40 mL、25.7 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O (10 mL) で希釈し、EtOAc (20 + 2 * 10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮し、6750 mg の粗 (R) - 2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミドを得た。DMSO (16 mL) 中、(R) - 2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (4.56 mL、28.7 mmol) にKOt-Bu (3223 mg、28.7 mmol) を加えた後、80 °C で2時間加熱した。この反応混合物を H_2O (50 mL) で希釈し、HCl (1 N) でpH 約7に酸性化し、EtOAc (3 * 60 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、4700 mg (60%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 216.0 ($M+H$)⁺, 0.57 (保持時間)。

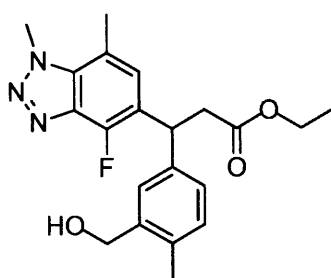
30

【0 4 7 4】

3-(4-フルオロ-1, 7-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3-(3-(ヒドロキシメチル) - 4-メチルフェニル) プロパン酸エチル

【化 3 3 0】

40



1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(4-フルオロ-

50

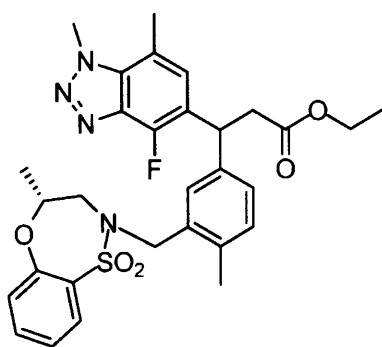
1, 7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸(E)-エチル(200mg、0.760mmol)に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸(227mg、1.367mmol)、Et₃N(0.159mL、1.140mmol)および[RhCl(cod)]₂(18.73mg、0.038mmol)を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40g)で、30分で0から30%EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、146mg(50%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 386.3(M+H)⁺, 0.96(保持時間)。

10

【0475】

3-(4-フルオロ-1, 7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化331】



20

THF(5mL)中、3-(4-フルオロ-1, 7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(146mg、0.379mmol)、1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(242mg、1.136mmol)およびADDP(191mg、0.758mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.187mL、0.758mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。さらに2当量のトリブチルホスフィンおよびADDPを加え、週末にわたって反応させた。50時間後にLCMSを確認し、この反応混合物をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ(40g)で、30分で0から30%EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、139mg(63%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 581.4(M+H)⁺, 1.21(保持時間)。

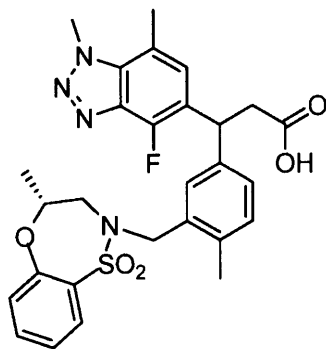
30

40

【0476】

3-(4-フルオロ-1, 7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 3 3 2】



10

3-(4-フルオロ-1,7-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(139mg、0.239mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(57.3mg、2.394mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×20mm分取カラム)により精製し、37mg(49%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 553.3 (M+H)⁺, 1.05 (保持時間)。

20

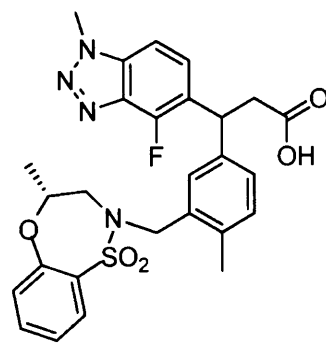
【0477】

実施例 88

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 3 3 3】

30

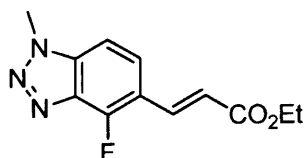


40

【0478】

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化 3 3 4】



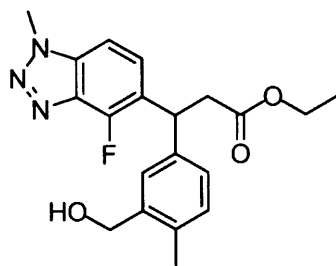
50

N-メチル-2-ピロリドン (NMP) (20 mL) 中、5-ブロモ-4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (780 mg、3.39 mmol)、3-エトキシ-3-オキソプロポ-1-エン-1-イリウム (672 mg、6.78 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (178 mg、0.678 mmol) および Et_3N (0.945 mL、6.78 mmol)、次いで、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (152 mg、0.678 mmol) を加えた。得られた反応混合物を120℃で3時間攪拌した。水を加えてこの反応物を急冷した。 EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル： EtOAc =3:1) により精製し、400 mg (46.4%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 250.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.63 (保持時間)。

10

【0479】

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル
【化335】



20

1,4-ジオキサン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル (200 mg、0.802 mmol) に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸 (240 mg、1.444 mmol)、 Et_3N (0.168 mL、1.204 mmol) および $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (19.78 mg、0.040 mmol) を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30分で0から30% EtOAc /ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、173 mg (58%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 372.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.86 (保持時間)。

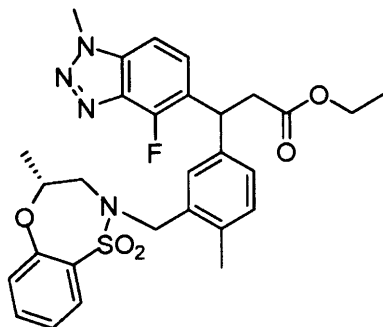
30

【0480】

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

40

【化 3 3 6】



10

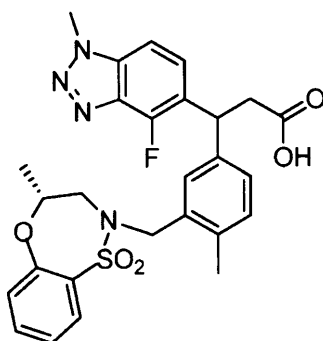
THF (5 mL) 中、3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (298 mg, 1.397 mmol) および ADDP (235 mg, 0.932 mmol) の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン (0.230 mL, 0.932 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で1時間攪拌を続けた。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30分で0から30% EtOAc/ヘキサン、次いで、20分で30%から100%への勾配を流す18 mL/分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製した。溶媒を減圧下で除去し、110 mg (42%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 537.3(M+H)⁺, 1.15 (保持時間)。

20

【0481】

3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 3 3 7】



30

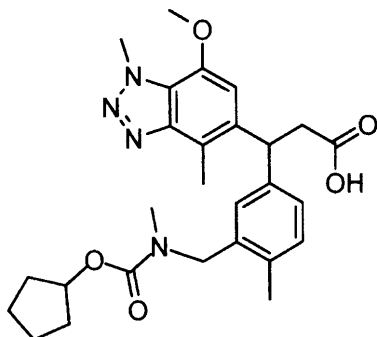
3-(4-フルオロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (110 mg, 0.194 mmol) を THF (2 mL) および水 (0.4 mL) に溶かした後、LiOH (46.5 mg, 1.941 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を HCl (1 N) で酸性化し、濃縮した。粗生成物を DMSO (2 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10分で20% CH₃CN/H₂O から90% CH₃CN/H₂O へ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、37 mg (49%)

40

50

【 0 4 8 2 】

3-((3-((シクロペンチルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-
4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d]
1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸
【化338】

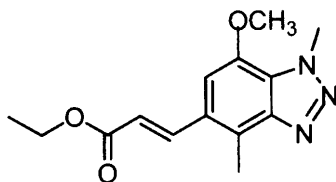


10

3-（7-メトキシ-1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル

【化339】

20

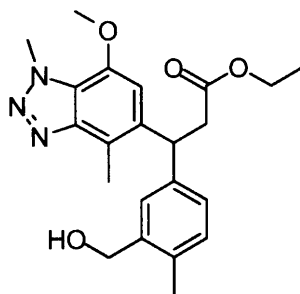


30

3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

40

【化 3 4 0】

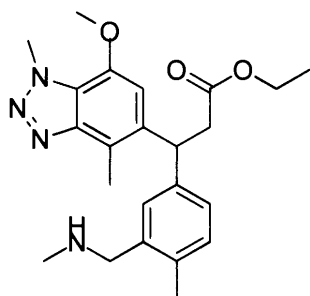


1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (5.00 mL) 中、3-(7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (150 mg、0.545 mmol) に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (163 mg、0.981 mmol)、Et₃N (83 mg、0.817 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (13.43 mg、0.027 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 95℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した後、生成物をシリカカートリッジ (40 g) で、30 分で 0 から 30 % EtOAc / ヘキサン、次いで、20 分で 30 % から 100 % への勾配を流す 18 mL / 分で溶出する Combi flash Companion を用いて精製し、170 mg (70 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 398.2(M+H)⁺, 0.93 (保持時間)。

【0 4 8 5】

3-(7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3-(4-メチル-3-(メチルアミノ)メチル)フェニル) プロパン酸エチル

【化 3 4 1】



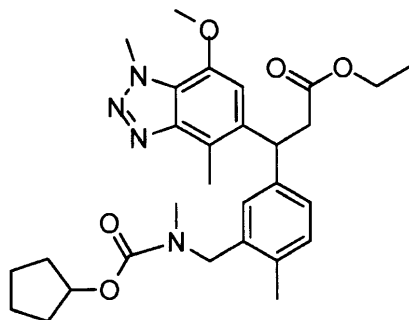
DCM (6 mL) に溶かした 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (350 mg、0.881 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.096 mL、1.321 mmol) を加え、この混合物を室温で 48 時間攪拌した。LC-MS を確認した後、この混合物を、V10 エバポレーターを用いて真空下で蒸発させ、326 mg の粗 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチルを得た。1) THF (2 mL) に溶かした粗 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (200 mg、0.481 mmol) に、メタンアミン (14.93 mg、0.481 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (249 mg、1.923 mmol) を加え、この混合物をマイクロ波条件下 (120℃、1 時間、高) で加熱した後、この混合物を、rotavap エバポレーターを用いて真空下で蒸発させ、DCM に溶かし、Combi flash で精製し、170 mg (70 %) の標題化合物を得た。LC-MS

m/z 411.2(M+H)⁺, 0.70 (保持時間)。

【0486】

3-(3-((シクロペンチルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化342】



10

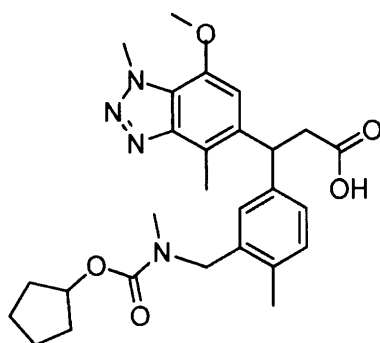
氷浴中、DCM(4mL)中、3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((メチルアミノ)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(90mg、0.219mmol)およびEt₃N(33.3mg、0.329mmol)の溶液に、DCM(1mL)中、クロロギ酸シクロペンチル(0.055mL、0.438mmol)の溶液を滴下した。得られた溶液を氷浴から取り出し、18時間攪拌した。この反応混合物をDCMでさらに希釈し、水(3回)およびブライン(1回)で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、52mg(60%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 523.4(M+H)⁺, 1.26 (保持時間)。

20

【0487】

3-(3-((シクロペンチルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化343】



30

3-(3-((シクロペンチルオキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(60mg、0.115mmol)をTHF(2mL)および水(0.4mL)に溶かした後、LiOH(27.5mg、1.148mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をHCl(1N)で酸性化し、濃縮した。粗生成物をDMSO(2mL)に溶かし、0.45μmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH₃CN/H₂Oから90%CH₃CN/H₂Oへ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5μm/12nm 50×200mm分取カラム)により精製し、10mg(17%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 495.3(M+H)⁺, 1.08 (保持時

40

50

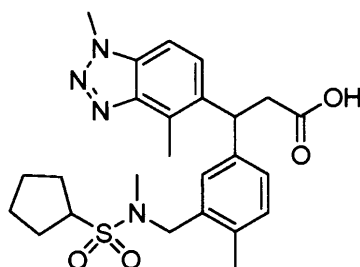
間)。

【0488】

実施例 90

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(N-メチルシクロペンタンスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸

【化344】

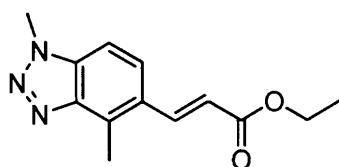


10

【0489】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化345】



20

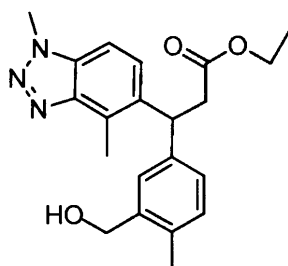
DMF (5 mL) 中、5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (1100 mg、4.87 mmol) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (3.11 mL、29.2 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (3.40 mL、19.46 mmol)、トリ-*o*-トリアルホスフィン (444 mg、1.460 mmol)、次いで、Pd(OAc)₂ (164 mg、0.730 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、150℃で2時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAc で洗浄した。濾液を水2回、ブライン (1回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (662 mg、2.70 mmol、収率55.5%) および純度の低いバッチ (481 mg、1.961 mmol、収率40.3%) を得た。LC-MS *m/z* 246.1 (M+H)⁺, 0.85分 (保持時間)

30

【0490】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化346】



40

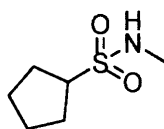
50

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (10 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (1200 mg、4.89 mmol)、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (974 mg、5.87 mmol)、および $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (271 mg、0.489 mmol) の懸濁液に、室温で、 Et_3N (2.046 mL、14.68 mmol) を加えた。得られた懸濁液を Biotage マイクロ波にて高吸収で、60 分間 150 °C で加熱した。この反応混合物をセライトに通し、 EtOAc で洗浄した。濾液を水 2 回、ブライン (1 回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1290 mg、3.51 mmol、収率 71.8%) および純度の低いバッチ (453 mg) を得た。LC-MS m/z 367.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.86 分 (保持時間)

【0491】

N-メチルシクロペンタンスルホンアミド

【化347】

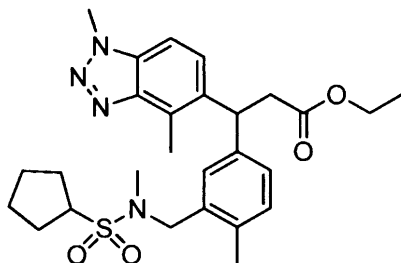


DCM (5 mL) 中、塩化シクロペンタンスルホン (0.3 mL、2.275 mmol) の溶液に、0 °C で、メチルアミン-2.0 M THF (2.5 mL、5 mmol) を加えた。この溶液を 20 時間攪拌した。DCM (2 mL) を加え、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。それを DCM (4 mL) に再溶解させ、0.5 mL の Et_3N を加え、1 時間攪拌した。水 (2 mL) を加え、混合物を DCM で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (212 mg、1.299 mmol、収率 57.1%) を得た。LC-MS m/z 163.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.48 分 (保持時間)

【0492】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(N-メチルシクロペンタンスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化348】



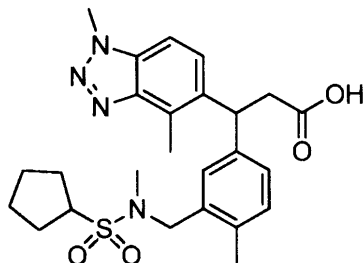
0 °C で攪拌した THF (3 mL) 中、窒素下、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (70 mg、0.191 mmol)、N-メチルシクロペンタンスルホンアミド (31.1 mg、0.191 mmol) および 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (96 mg、0.381 mmol) の溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン (0.094 mL、0.381 mmol) を加えた。この反応混合物を 25 °C で 40 分間攪拌し、この間に沈澱が生じた。この混合物を室温で 18 時間攪拌し

た。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCにより精製し、標題化合物（34 mg、0.066 mmol、収率34.8%）を得た。LC-MS m/z 513.3 (M+H)⁺, 1.15分（保持時間）

【0493】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（N-メチルシクロペンタンスルホンアミド）メチル）フェニル）プロパン酸

【化349】



10

MeOH（2 mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（N-メチルシクロペンタンスルホンアミド）メチル）フェニル）プロパン酸エチル（34 mg、0.066 mmol）の溶液に、室温で、LiOHの2 M溶液（0.332 mL、0.663 mmol）を加えた。この混合物をBiotageマイクロ波にて、通常吸収で、30分間85℃で加熱した。それを1 N HClでpH約1に酸性化し、次いで、EtOAcで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を酸性条件下、分取HPLCにより精製した。得られた生成物に0.1 mLのLiOH 2 M溶液および1 mLのMeOHを加えた。この混合物を6時間攪拌した。EtOAcを加え、抽出し、有機層1を得た。水層を1 N HClでpH1に調整し、次いで、EtOAcで抽出し、有機層2を得た。合わせた有機層を濃縮し、次いで、酸性条件下、分取HPLCにより精製し、標題化合物（13 mg、0.027 mmol、収率40.4%）を固体として得た。LC-MS m/z 485.3 (M+H)⁺, 0.91分（保持時間）。

20

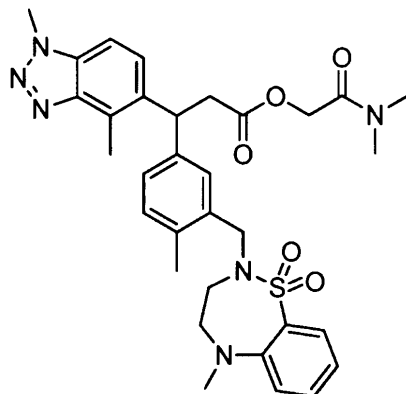
30

【0494】

実施例91

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸2-（ジメチルアミノ）-2-オキソエチル

【化350】

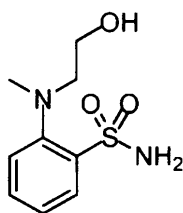


40

【0495】

50

2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド
【化351】



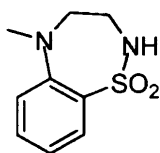
10

2-(メチルアミノ)エタノール(8.25 mL、103 mmol)中、2-フルオロベンゼンスルホンアミド(1.80 g、10.28 mmol)を、マイクロ波照射を用いて130℃で1時間加熱した。この反応混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、pHを6 N HClで約5に調整し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。有機層をブライン(25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物(1.975 g、8.58 mmol、収率83%)を白色固体として得た。LC-MS m/z 231.1 (M+H)⁺, 0.55分(保持時間)。

【0496】

1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン
【化352】

20



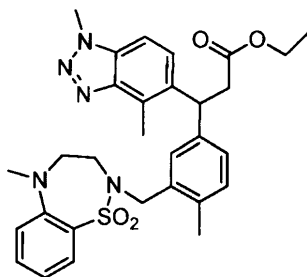
THF(100 mL)中、2-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド(1.975 g、8.58 mmol)に、DIAD(2.001 mL、10.29 mmol)、PS-PpH₃(4.29 g、12.86 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物を得た。この材料をエーテルで2回摩砕し、標題化合物(1.04 g、4.90 mmol 収率、57.1%)(27-A3)を白色固体として得た。LC-MS m/z 213.0 (M+H)⁺, 0.56分(保持時間)。

30

【0497】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル
【化353】

40



THF(15 mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

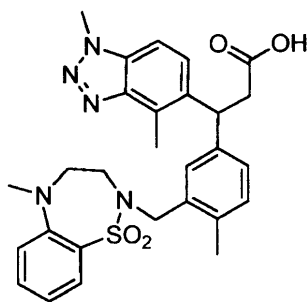
50

トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(580mg、1.578mmol)、1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン(352mg、1.657mmol)、および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(797mg、3.16mmol)の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン(0.779mL、3.16mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で20時間撹拌を続けた。この反応混合物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(659mg、1.173mmol、収率74.3%)を油状物として得た。LC-MS m/z 561.9 (M+H)⁺, 1.13分(保持時間)

【0498】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化354】

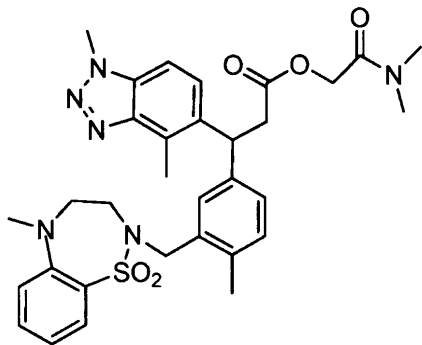


MeOH(5mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(659mg、1.173mmol)溶液に、数滴のTHFを加えた。この混合物を室温で撹拌し、LiOHの2M溶液(5.87mL、1.173mmol)を加えた。この混合物を室温で17時間撹拌した。pHを1N HClで1に調整した。この溶液から固体は沈澱しなかった。それをEtOAcで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物(652mg、1.222mmol、収率104%)を固体として得た。LC-MS m/z 533.9 (M+H)⁺, 0.99分(保持時間)。

【0499】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル

【化 3 5 5】



10

アセトン（1 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（50 mg、0.094 mmol）の溶液に、2-ブロモ-N,N-ジメチルアセトアミド（31.1 mg、0.187 mmol）を加えた。この混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、50分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物（35.35 mg、0.057 mmol、収率61.0%）を得た。LC-MS m/z 619.3 (M+H)⁺，1.03分（保持時間）。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ = 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.48 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18 - 7.05 (m, 3 H), 4.86 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.74 - 4.62 (m, 2 H), 4.25 (s, 3 H), 4.10 (s, 2 H), 3.30 - 3.16 (m, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 2.84 (s, 3 H), 2.76 (d, J = 4.0 Hz, 6 H), 2.24 (s, 3 H)。

20

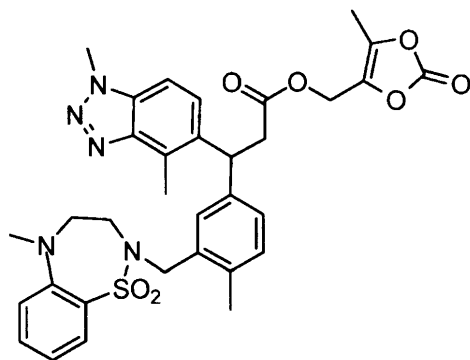
【0500】

実施例 9 2

3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（5-メチル-2-オキソ-1，3-ジオキサール-4-イル）メチル

30

【化 3 5 6】



40

アセトン（1 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（60 mg、0.112 mmol）の溶液に、4-（クロロメチル）-5-メチル-1，3-ジオキサール-2-オン（33.4 mg、0.225 mmol）を加えた。この混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、50分間100℃、さらに50分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分

50

取HPLCで精製し、標題化合物（31mg、0.048mmol、収率42.7%）を白色固体として得た。LC-MS m/z 646.4 (M+H)⁺, 1.10分（保持時間）¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.46 (m, 3 H), 7.34 - 7.03 (m, 5 H), 4.94 - 4.75 (m, 3 H), 4.23 (s, 3 H), 4.08 (s, 2 H), 3.29 - 3.16 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.96 (s, 3 H)。

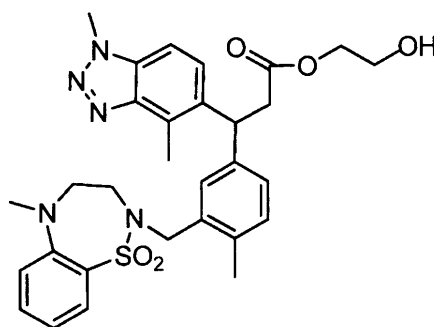
【0501】

実施例93

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸2-ヒドロキシエチル

10

【化357】



20

DCM（2mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（55mg、0.103mmol）の溶液に、二塩化オキサリル（0.059mL、0.412mmol）、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した。エタン-1,2-ジオール（64.0mg、1.031mmol）を加え、2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物（36mg、0.062mmol、収率60.5%）を得た。LC-MS m/z 578.4 (M+H)⁺, 0.96分（保持時間）¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.46 (m, 3 H), 7.31 - 7.02 (m, 5 H), 4.85 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.75 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 3.91 (t, J = 5.0 Hz, 2 H), 3.46 (q, J = 5.1 Hz, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 2 H), 3.18 (d, J = 7.8 Hz, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H)。

30

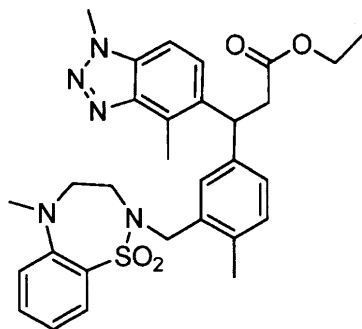
【0502】

実施例94

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸エチル

40

【化 3 5 8】



10

THF (3 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (50 mg、0.136 mmol)、1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン (43.3 mg、0.204 mmol) およびADDP (68.7 mg、0.272 mmol) の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.067 mL、0.272 mmol) を加えた。添加後、氷浴を外し、室温で20時間攪拌した。粗生成物を中性条件下、分取HPLCにより精製し、標題化合物 (31 mg、0.055 mmol、収率40.6%) を得た。LC-MS m/z 562.3 (M+H)⁺, 1.18分 (保持時間) ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.45 (m, 3 H), 7.33 - 7.04 (m, 5 H), 4.83 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 3.94 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.30 - 3.12 (m, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.03 (t, 3 H)。

20

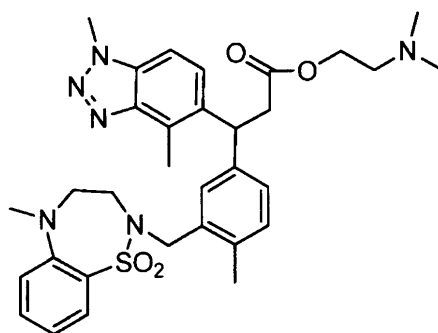
【0503】

実施例95

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸2-(ジメチルアミノ)エチル

30

【化 3 5 9】



40

DCM (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (55 mg、0.103 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.036 mL、0.412 mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した。2-(ジメチルアミノ)エタノール (0.104 mL、1.031 mmol) を加え、2時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCにより精製し、標題化合物 (31 mg、0.051 mmol、収率49.7%) を固体として得た。LC-MS m/z 605.3 (M+H)⁺, 0.88分 (保持時間) ¹H NMR (400MHz, DM

50

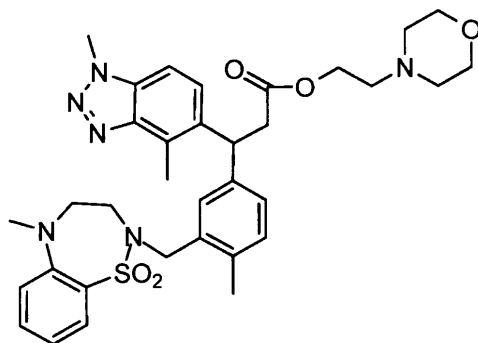
SO-d₆) δ = 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.46 (m, 3 H), 7.31 - 7.04 (m, 5 H), 4.83 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 3.96 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.28 (br. s., 2 H), 3.17 (t, J = 8.5 Hz, 4 H), 2.99 (s, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.32 - 2.19 (m, 5 H), 2.03 (s, 6 H)。

【0504】

実施例 96

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 2-モルホリノエチル

【化360】



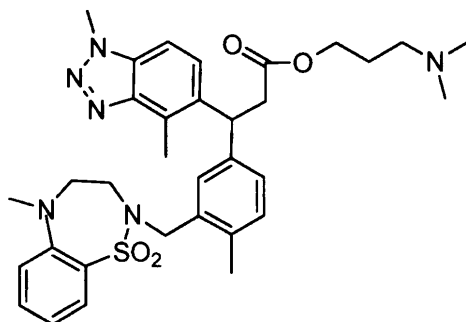
DCM (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (55 mg、0.103 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.036 mL、0.412 mmol)、次いで、1 滴の DMF を加えた。この混合物を室温で 20 時間攪拌した。2-モルホリノエタノール (13.52 mg、0.103 mmol) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (32.9 mg、0.051 mmol、収率 49.4%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 647.4 (M+H)⁺, 0.86 分 (保持時間)。

【0505】

実施例 97

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 3-(ジメチルアミノ)プロピル

【化361】



DCM (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メ

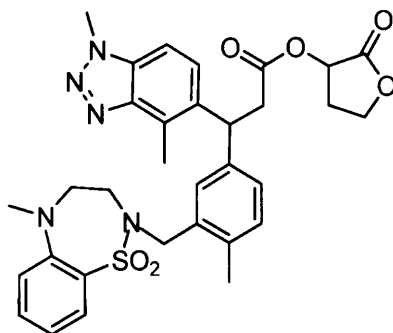
チル) フェニル) プロパン酸 (55 mg、0.103 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.036 mL、0.412 mmol)、次いで、1 滴の DMF を加えた。この混合物を室温で 20 時間攪拌した。3-(ジメチルアミノ) プロパン-1-オール (106 mg、1.031 mmol) を加え、2 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (50.8 mg、0.082 mmol、収率 80%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 619.5 (M+H)⁺, 0.89 分 (保持時間)。

【0506】

実施例 98

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル

【化362】



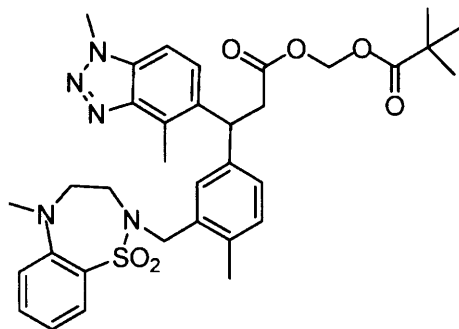
アセトン (1 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (60 mg、0.112 mmol) の溶液に、3-ブロモジヒドロフラン-2(3H)-オン (0.026 mL、0.281 mmol) を加えた。この混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、50 分間 100 °C で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (50 mg、0.081 mmol、収率 72.0%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 618.2 (M+H)⁺, 1.03 分 (保持時間) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.71 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.56 - 7.41 (m, 3 H), 7.21 (s, 1 H), 7.17 - 7.06 (m, 2 H), 7.05 - 6.95 (m, 2 H), 5.32 (t, J = 9.2 Hz, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 4.29 - 4.07 (m, 5 H), 4.02 (s, 2 H), 3.23 - 3.18 (m, 4 H), 3.15 - 3.08 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.68 (s, 3 H), 2.39 - 2.27 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H), 1.94 - 1.78 (m, 1 H)。

【0507】

実施例 99

ピバル酸 ((3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパノイル)オキシ)メチル

【化 3 6 3】



10

アセトン（1 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（60 mg、0.112 mmol）の溶液に、ピバル酸クロロメチル（33.9 mg、0.225 mmol）を加えた。この混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、50分間100℃で加熱した。ピバル酸クロロメチル（33.9 mg、0.225 mmol）およびEt₃N（0.047 mL、0.337 mmol）を加え、マイクロ波にて50分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物（35 mg、0.054 mmol、収率48.1%）を白色固体として得た。LC-MS m/z 648.4 (M+H)⁺，1.24分（保持時間）¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.62 - 7.49 (m, 3 H), 7.27 (s, 1 H), 7.24 - 7.13 (m, 2 H), 7.13 - 7.04 (m, 2 H), 5.60 (s, 2 H), 4.84 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 4.24 (s, 3 H), 4.08 (s, 2 H), 3.30 - 3.22 (m, 4 H), 3.19 (br. s., 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.76 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 0.92 (s, 9 H)。

20

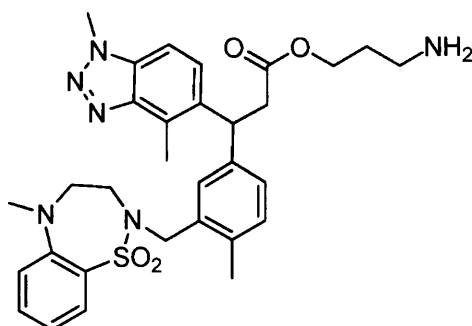
【0508】

実施例100

3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸3-アミノプロピル

30

【化 3 6 4】



40

DCM（2 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（55 mg、0.103 mmol）の溶液に、二塩化オキサリル（0.059 mL、0.412 mmol）、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した。（3-ヒドロキシプロピル）カルバミン酸tert-ブチル（0.040 mL、0.412 mmol）を加え、2時間攪拌した。ジオキサン中4 M HCl（0.129 mL、0.515 mmol）を加え、2時間攪拌した。溶媒を除

50

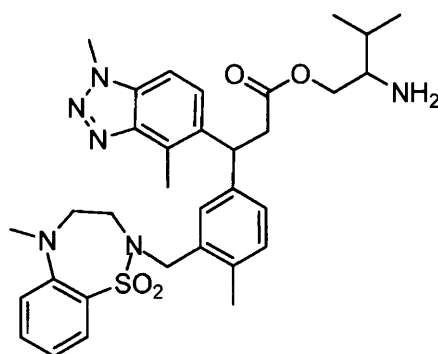
去し、粗生成物を酸性条件下、分取HPLCにより精製し、標題化合物（28mg、0.040mmol、収率38.5%）を淡桃色固体として得た。LC-MS m/z 591.3 (M+H)⁺, 0.86分（保持時間）¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.71 - 7.47 (m, 5 H), 7.28 (s, 1 H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.18 - 7.05 (m, 3 H), 4.84 (s, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 4.09 (s, 2 H), 3.98 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.20 (d, J = 7.5 Hz, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 2.77 (s, 6 H), 2.22 (s, 3 H), 1.76 (d, 2 H)。

【0509】

実施例101

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）
-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベン
ゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパ
ン酸2-アミノ-3-メチルブチル

【化365】

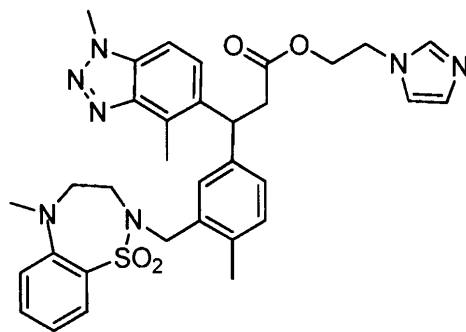


DCM（2mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（60mg、0.112mmol）の溶液に、二塩化オキサリル（0.064mL、0.450mmol）および1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で20時間攪拌した。（1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチル（68.6mg、0.337mmol）を加え、2時間攪拌した。30mgの（1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル）カルバミン酸tert-ブチルを加え、18時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物（50mg、0.068mmol、収率60.7%）を桃色固体として得た。LC-MS m/z 619.4 (M+H)⁺, 0.89分（保持時間）。

【0510】

実施例102

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）
-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベン
ゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパ
ン酸2-（1H-イミダゾール-1-イル）エチル



10

アセトン（1 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（50 mg、0.094 mmol）の溶液に、1-（2-クロロエチル）-1H-イミダゾールヒドロクロリド（31.3 mg、0.187 mmol）およびEt₃N（0.065 mL、0.468 mmol）を加えた。この混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、2時間100℃で加熱した。塩を濾過し、濾液をDMF（1 mL）に再溶解させた。1-（2-クロロエチル）-1H-イミダゾールヒドロクロリド（31.3 mg、0.187 mmol）およびEt₃N（0.065 mL、0.468 mmol）を加えた。この混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、1時間120℃で加熱した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題のもの（31 mg、0.049 mmol、収率52.7%）を白色固体として得た。LC-MS m/z 628.3 (M+H)⁺，0.89分（保持時間）¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ = 7.78 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.64 - 7.44 (m, 4 H), 7.28 - 7.17 (m, 2 H), 7.16 - 7.01 (m, 4 H), 6.83 (s, 1 H), 4.79 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.25 (s, 3 H), 4.21 - 4.05 (m, 6 H), 3.29 - 3.14 (m, 6 H), 2.98 (s, 3 H), 2.72 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H)。

20

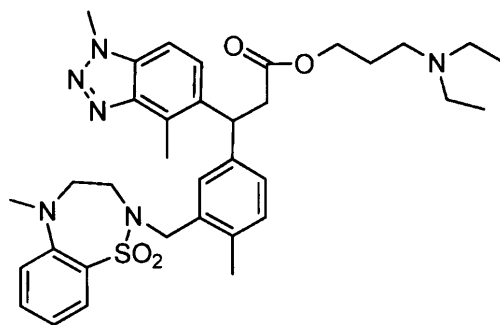
【0511】

実施例103

3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸 3-（ジエチルアミノ）プロピル

30

【化367】



40

DCM（2 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（5-メチル-1，1-ジオキシド-4，5-ジヒドロベンゾ[f][1，2，5]チアジアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸（55 mg、0.103 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（0.036 mL、0.412 mmol）、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。3-（ジエチルアミノ）プロパン-1-オール（135 mg

50

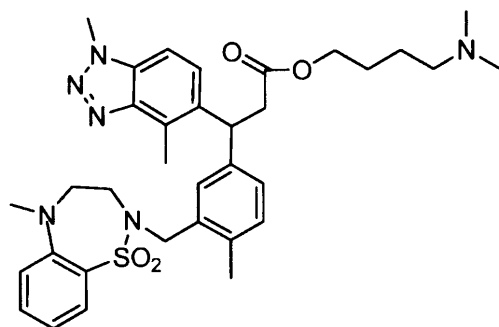
、1.031 mmol)を加え、18時間攪拌した。1 mLのTHFを加え、Biotageマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(31.6 mg、0.049 mmol、収率47.4%)を固体として得た。LC-MS m/z 647.4 (M+H)⁺, 0.92分(保持時間)。

【0512】

実施例104

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸4-(ジメチルアミノ)ブチル
【化368】

10



20

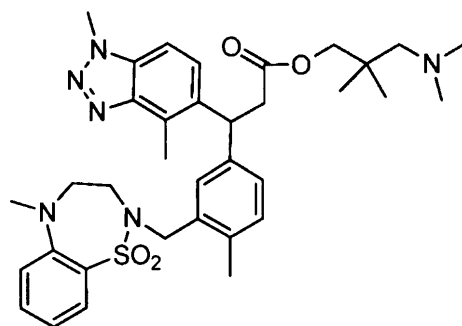
DCM(2 mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(55 mg、0.103 mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.036 mL、0.412 mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。4-(ジメチルアミノ)ブタン-1-オール(121 mg、1.031 mmol)を加え、18時間攪拌した。1 mLのTHFを加え、Biotageマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(38.6 mg、0.061 mmol、収率59.2%)を固体として得た。LC-MS m/z 633.5 (M+H)⁺, 0.93分(保持時間)。

30

【0513】

実施例105

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸3-(ジメチルアミノ)-2,2-ジメチルプロピル
【化369】



40

DCM(2 mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド

50

ー4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(50mg、0.094mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.033mL、0.375mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。3-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルプロパン-1-オール(123mg、0.937mmol)を加え、20時間攪拌した。それを50℃で17時間加熱した。1mLのTHFを加え、Biotageマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(11.8mg、0.018mmol、収率19.47%)を固体として得た。LC-MS m/z 647.5 (M+H)⁺, 0.94分(保持時間)。

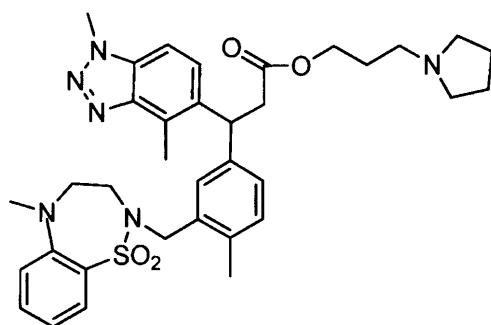
【0514】

10

実施例106

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸3-(ピロリジン-1-イル)プロピル

【化370】



20

DCM(2mL)中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(55mg、0.103mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.036mL、0.412mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-1-オール(12.11mg、0.094mmol)およびTHF(1mL)を加え、Biotageマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(11.2mg、0.017mmol、収率18.54%)を固体として得た。LC-MS m/z 645.3 (M+H)⁺, 0.93分(保持時間)。

30

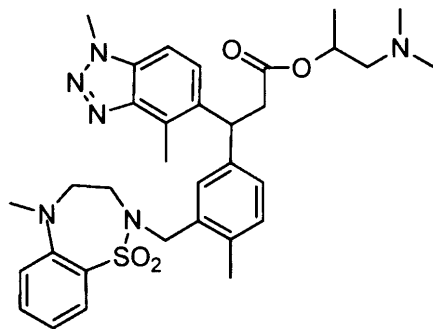
【0515】

実施例107

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル

40

【化 3 7 1】



10

DCM (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (50 mg、0.094 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.033 mL、0.375 mmol)、次いで、1 滴の DMF を加えた。この混合物を室温で 3 時間攪拌した。1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オール (97 mg、0.937 mmol) を加え、17 時間攪拌した。1 mL の THF を加え、Biotage マイクロ波にて、通常吸収下、40 分間 100 °C で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (14.9 mg、0.024 mmol、収率 25.7%) を固体として得た。LC-MS m/z 619.4 (M+H)⁺, 0.91 分 (保持時間)。

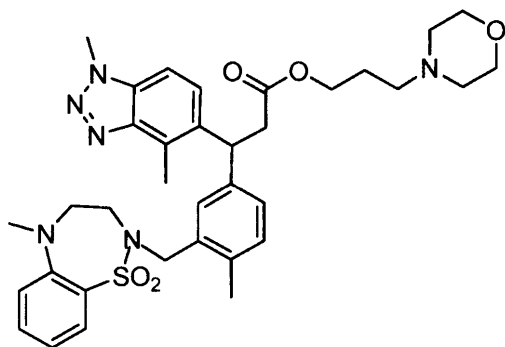
20

【0516】

実施例 108

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 3-モルホリノプロピル

【化 3 7 2】



30

DMF (1 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (50 mg、0.094 mmol) の溶液に、4-(3-クロロプロピル)モルホリンヒドロクロリド (37.5 mg、0.187 mmol) および Et₃N (0.065 mL、0.468 mmol) を加えた。この混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、1 時間 120 °C で、1 時間 150 °C で加熱した。反応物を濾過し、濾液を濃縮し、中性条件下、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (27.5 mg、0.042 mmol、収率 44.4%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 661.3 (M+H)⁺, 0.92 分 (保持時間)。

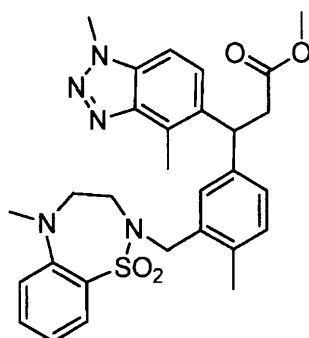
40

【0517】

実施例 109

50

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)
 -3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベン
 ゴ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパ
 ン酸メチル
 【化373】



10

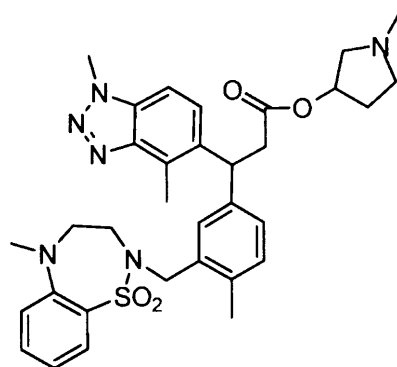
標題化合物は、1, 1-二酸化2- (5- (1- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル
 ベンジル)-5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チ
 アジアゼピンの精製手順から得られた (7. 8 mg、0. 014 mmol)。LC-MS: m/z
 548.2 (M+H)⁺, 1.11分. (保持時間)

20

【0518】

実施例110

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)
 -3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベン
 ゴ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパ
 ン酸メチルピロリジン-3-イル
 【化374】

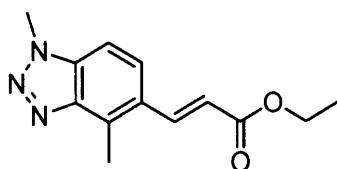


30

【0519】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)
 アクリル酸(E)-エチル
 【化375】

40



50

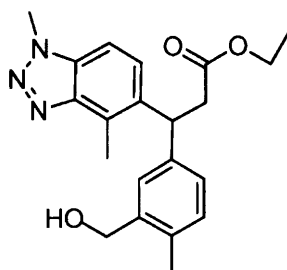
DMF (5 mL) 中、5-ブromo-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール (1100 mg、4.87 mmol) の溶液に、室温で、アクリル酸エチル (3.11 mL、29.2 mmol) およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (3.40 mL、19.46 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (444 mg、1.460 mmol)、次いで、Pd(OAc)₂ (164 mg、0.730 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、150℃で2時間加熱した。反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を水 (1回)、およびブライン (1回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (450 mg、1.835 mmol、収率37.7%) および不純バッチを得た。この不純バッチをエーテルで摩砕し、標題化合物 (740 mg、3.02 mmol、収率62.0%) を黄色固体として得た。LC-MS m/z 246.0 (M+H)⁺, 0.88分 (保持時間)。

10

【0520】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)
-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル

【化376】



20

1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (10 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (1200 mg、4.89 mmol)、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (974 mg、5.87 mmol)、および[RhCl(cod)]₂ (241 mg、0.489 mmol) の懸濁液に、室温で、Et₃N (2.046 mL、14.68 mmol) を加えた。得られた懸濁液をBiotageマイクロ波にて高吸収で、60分間50℃で加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を水2回、ブライン (1回) で洗浄した。有機層を回収し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.04 g、2.83 mmol、収率57.9%) を油状物として得た。LC-MS m/z 367.9 (M+H)⁺, 0.89分 (保持時間)。

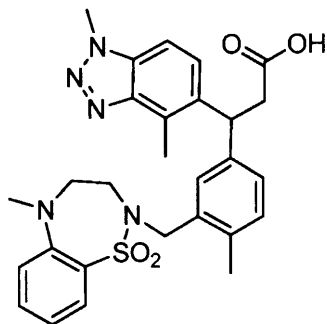
30

【0521】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)
-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル) プロパ
ン酸

40

【化 3 7 7】



10

THF (10 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (1040 mg、2.83 mmol)、1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン (631 mg、2.97 mmol)、および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (1428 mg、5.66 mmol) の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (1.397 mL、5.66 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で20時間攪拌を続けた。LiOHの2M溶液 (9.91 mL、19.81 mmol) を加え、この反応混合物を18時間攪拌した。この反応混合物を1N HClで酸性化し、希釈し、EtOAcで2回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。それをフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、油状物としての標題化合物 (818 mg、1.533 mmol、収率54.2%) および純度の低いバッチ (bath) (401 mg、0.751 mmol、収率26.5%) を得た。LC-MS m/z 534.1 (M+H)⁺, 0.98分 (保持時間)。

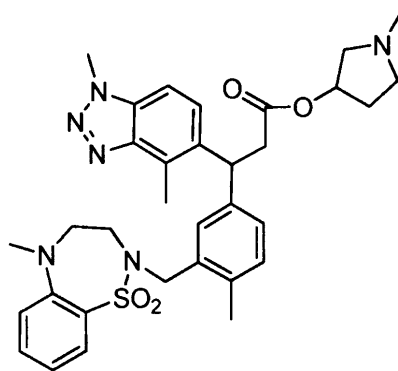
20

【0522】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸1-メチルピロリジン-3-イル

【化 3 7 8】

30



40

DCM (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (50 mg、0.094 mmol) (N26428-95-A1) の溶液に、塩化オキサリル (0.033 mL、0.375 mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。1-メチルピロリジン-3-オール (95 mg、0.937 mmol) を加え、20時間攪拌した。1 mLのDMFを加え、この反応物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物 (12 m

50

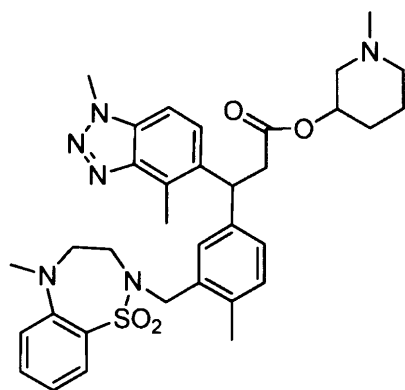
g、0.019mmol、収率20.77%)を固体として得た。LC-MS m/z 617.2 ($M+H$)⁺, 0.91分 (保持時間)。

【0523】

実施例111

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸1-メチルピペリジン-3-イル

【化379】



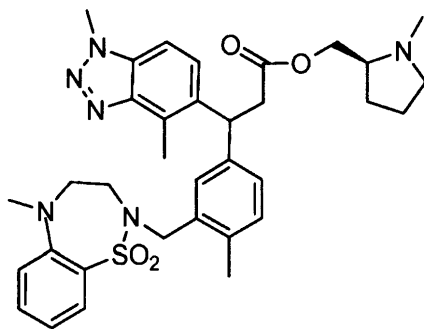
DCM(2mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(50mg、0.094mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.033mL、0.375mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。1-メチルピペリジン-3-オール(108mg、0.937mmol)を加え、20時間攪拌した。1mLのDMFを加え、Biotageマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(14mg、0.022mmol、収率23.69%)を得た。LC-MS m/z 631.5 ($M+H$)⁺, 0.92分 (保持時間)。

【0524】

実施例112

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メチル

【化380】



DCM(2mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド

ー4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(40mg、0.075mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.026mL、0.300mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物を室温で2時間攪拌した。(S)-(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(86mg、0.750mmol)を加え、20時間攪拌した。それを50℃で17時間加熱した。1mLのTHFを加え、Biota g eマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(14.2mg、0.023mmol、30.0%)を固体として得た。LC-MS m/z 647.5 (M+H)⁺, 0.94分(保持時間)

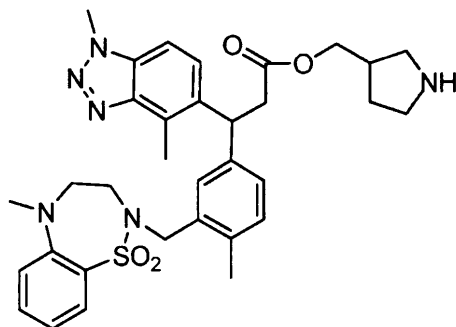
【0525】

10

実施例113

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸ピロリジン-3-イルメチル

【化381】



20

DCM(2mL)中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(40mg、0.075mmol)の溶液に、塩化オキサリル(0.026mL、0.300mmol)、次いで、1滴のDMFを加えた。この混合物をBiota g eマイクロ波にて高吸収で、40分間100℃、30分間100℃で加熱した。ジオキサン中4M HCl(0.094mL、0.375mmol)を加え、20時間攪拌した。溶媒を乾燥させ、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物(12mg、0.019mmol、収率26.0%)を得た。LC-MS m/z 617.4 (M+H)⁺, 0.89分(保持時間)。

30

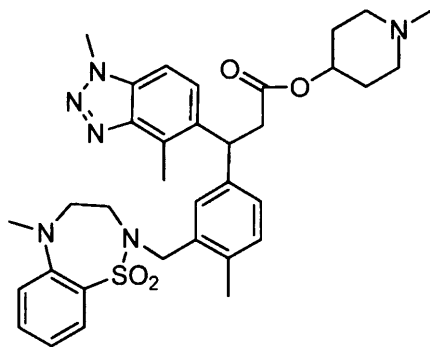
【0526】

実施例114

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2, 5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸1-メチルピペリジン-4-イル

40

【化 3 8 2】



10

DCM (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (50 mg、0.094 mmol) の溶液に、塩化オキサリル (0.033 mL、0.375 mmol)、次いで、1 滴の DMF を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。1-メチルピペリジン-4-オール (108 mg、0.937 mmol) を加え、1 時間攪拌した。1 mL の DMF を加え、Biotage マイクロ波にて高吸収で、40 分間 100 °C で加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取 HPLC で精製し、標題化合物 (24.7 mg、0.039 mmol、収率 41.8%) を固体として得た。LC-MS m/z 631.6 ($M+H$)⁺, 0.91 分 (保持時間)。

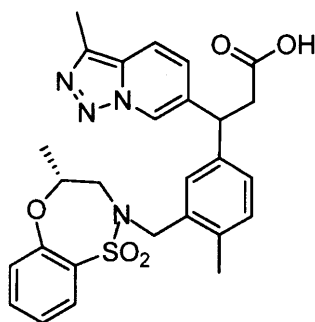
20

【0527】

実施例 115

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸

【化 3 8 3】

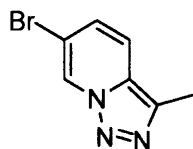


30

【0528】

6-ブロモ-3-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン

【化 3 8 4】



40

MeOH (15 mL) 中、1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタノン (1 g、5.00 mmol)、ヒドラジン水和物 (2.67 mL、55.0 mmol) の混合物を 3

50

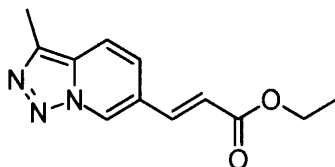
時間加熱還流した。1 N NaOH (5 mL) を加え、DCMで2回抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を8 mL CHCl₃に溶かし、二酸化マンガン(1.043 g、12.00 mmol)を加え、この混合物を70℃で19時間、次いで、さらに4時間加熱した。それを冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、標題化合物(960 mg、4.53 mmol、収率91%)を黄色固体として得た。LC-MS m/z 213.9 (M+H)⁺, 0.67分(保持時間)。

【0529】

3-(3-メチル-[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化385】

10



DMF (3 mL) 中、6-ブロモ-3-メチル-[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン(200 mg、0.943 mmol)の溶液に、室温で、アクリル酸エチル(0.602 mL、5.66 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.659 mL、3.77 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン(86 mg、0.283 mmol)、次いで、Pd(OAc)₂(31.8 mg、0.141 mmol)を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて、高吸収下、150℃で1.5時間加熱した。粗反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。濾液をブラインで洗浄した(1回)。有機層を回収し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(70 mg、0.303 mmol、収率32.1%)を固体として得た。LC-MS m/z 246.0 (M+H)⁺, 0.88分(保持時間)。

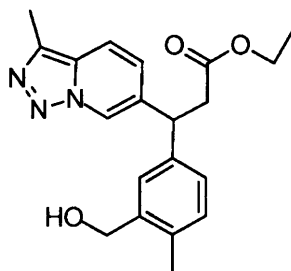
20

【0530】

3-(3-(4-メチルフェニル)-3-メチル-[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸エチル

【化386】

30



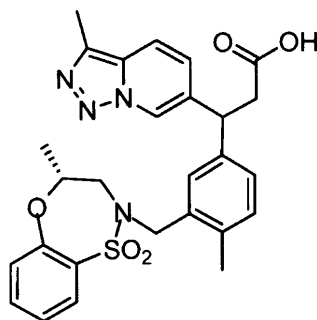
1,4-ジオキサン(2 mL)および水(2.000 mL)中、3-(3-メチル-[1, 2, 3]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-6-イル)アクリル酸(E)-エチル(220 mg、0.951 mmol)、(3-(4-メチルフェニル)ボロン酸(189 mg、1.142 mmol)、Et₃N(0.396 mL、2.85 mmol)の懸濁液に、[RhCl(cod)]₂(46.9 mg、0.095 mmol)を加えた。得られた懸濁液をBiotageマイクロ波にて高吸収で、60分間130℃で加熱した。それをセライトに通し、EtOAcで洗浄した。溶媒を除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(194 mg、0.549 mmol、収率57.7%)を黄色油状物として得た。LC-MS m/z 354.2 (M+H)⁺, 0.85分(保持時間)。

40

【0531】

50

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸
 【化387】



10

THF (10 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸エチル (90 mg、0.255 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (57.0 mg、0.267 mmol)、および 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (129 mg、0.509 mmol) の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.126 mL、0.509 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、室温で20時間撹拌を続けた。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、分取HPLCで精製し、中間体3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-メチル-[1,2,3]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)プロパン酸エチルを得た。これをMeOH (2 mL) に溶かした。LiOHの2M溶液 (0.891 mL、1.783 mmol) を加え、この混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。1N HClを加えてpHを2に調整した。それを酸性条件下、分取HPLCで精製し、標題化合物 (64.4 mg、0.124 mmol、収率 48.6%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 521.2 (M+H)⁺, 0.97分 (保持時間)

20

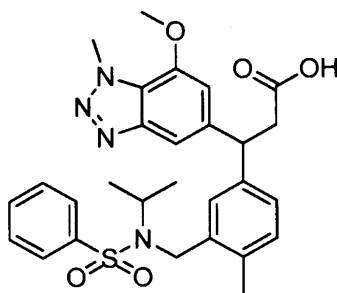
30

【0532】

実施例116

3-(3-((N-イソプロピルフェニルスルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化388】



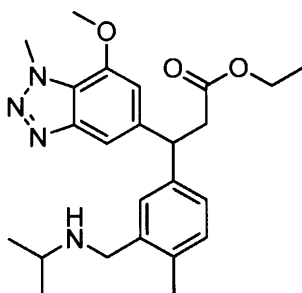
40

【0533】

3-(3-((イソプロピルアミノ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパ

50

ン酸エチル
【化 3 8 9】



10

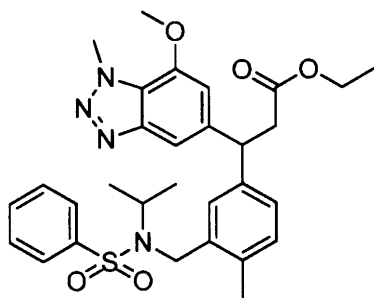
DCM (4 mL) 中、3-((3-((ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (150 mg、0.391 mmol) および Et₃N (0.271 mL、1.956 mmol) の溶液に、-78℃で、塩化メタンスルホン (0.076 mL、0.978 mmol) を徐々に加えた。次に、この混合物を窒素雰囲気下、この温度で2.5 攪拌した。その後、塩化メタンスルホン (0.076 mL、0.978 mmol) を加え、次いで、さらに2 時間攪拌した。次に、プロパン-2-アミン (0.333 mL、3.91 mmol) を加え、この混合物をさらに18 時間攪拌しながら室温に戻す。その後、この混合物をDCMに取り、NaCl 溶液 (4 回) および NaHCO₃ (1 回) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、黄色固体 (231 mg、83%) を得た。LC-MS m/z 425 (M+H)⁺, 0.78分 (保持時間)。

20

【0534】

3-((3-((N-イソプロピルフェニルスルホンアミド)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化 3 9 0】



30

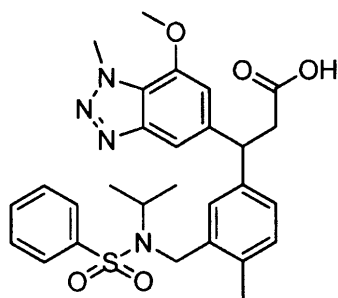
氷浴にて、DCM (6 mL) 中、3-((3-((イソプロピルアミノ)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (231 mg、0.544 mmol) および Et₃N (0.379 mL、2.72 mmol) の溶液に、塩化ベンゼンスルホン (0.105 mL、0.816 mmol) を加えた。次に、この混合物を室温まで温め、18 時間攪拌した。その後、塩化ベンゼンスルホン (0.035 mL、0.272 mmol) を加え、1 時間攪拌した後、Et₃N (0.152 mL、1.088 mmol) を加えた。この反応物をさらに3 時間攪拌した。その後、この溶液をDCMでさらに希釈し、水 (3 回) およびブライン (1 回) で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次に、得られた残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から60% EtOAc/Hexで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (70 mg、22.78%) を得た。LC-MS m/z 565 (M+H)⁺, 1.25分 (保持時間)。

40

50

【0535】

3- (3- ((N-イソプロピルフェニルスルホンアミド) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸
【化391】



10

THF (1 mL) および水 (1 mL) 中、3- (3- ((N-イソプロピルフェニルスルホンアミド) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (70 mg、0.110 mmol) の溶液に、LiOH (13.21 mg、0.552 mmol) を加えた。これを17時間攪拌し、その後、この反応混合物に1N HClを、混合物がpH1となるまで滴下した。この酸性溶液をEtOAcで希釈し、水で洗浄し (3回)、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、固体を得た。得られた残渣を、10分で0から80% CH₃CN/水の勾配で、18 mL/分で溶出する逆相HPLC (Sunfire 19×100 mm 5 μm分取カラム) により精製し、標題化合物 (51 mg、86%) を得た。LC-MS m/z 537 (M+H)⁺, 1.06分 (保持時間)。

20

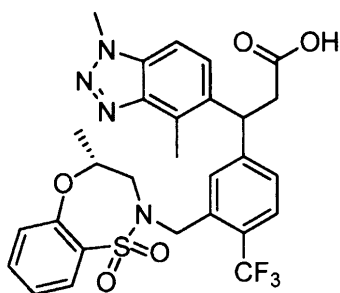
【0536】

実施例117

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸

30

【化392】

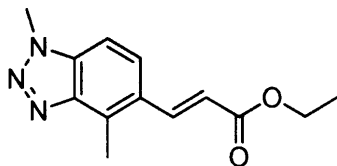


40

【0537】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル

【化 3 9 3】

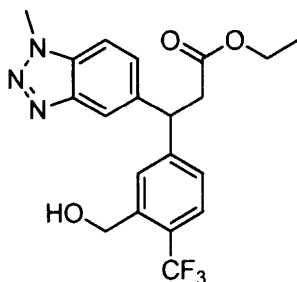


DMF (60 mL) 中、5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (2 g、8.85 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (5.78 mL、53.1 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (6.16 mL、35.4 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.808 g、2.65 mmol)、および Pd(OAc)₂ (0.298 g、1.327 mmol) を加えた。この混合物を4本の20 mL マイクロ波バイアルに等分した後、高吸収で120℃にて2時間マイクロ波に曝した。その後、分かれていた反応混合物を合わせ、セライトで濾過し、これをEtOAcで洗浄した。次に、濾液を水(3×) およびブライン(1回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。その後、得られた残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から40% EtOAc/Hexで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(1.719 g、71.3%)を得た。LC-MS m/z 246 (M+H)⁺, 0.86分(保持時間)。

【0538】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化 3 9 4】

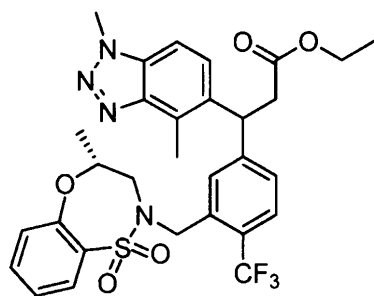


1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (6 mL) 中、(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (369 mg、1.223 mmol)、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)アクリル酸 (E)-エチル (200 mg、0.815 mmol) および Et₃N (0.170 mL、1.223 mmol) の懸濁液に、[RhCl(cod)]₂ (20.10 mg、0.041 mmol) を加え、95℃で1時間攪拌した。1, 4-ジオキササンを減圧下で除去し、この混合物をセライトで濾過し、これをEtOAcで洗浄した。濾液を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機相を水(3回)、ブライン(1回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、黄色油状物を得た。次に、得られた残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から60% EtOAc/Hexで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(238 mg、69.3%)を得た。LC-MS m/z 422 (M+H)⁺, 0.96分(保持時間)。

【0539】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオ

ロメチル) フェニル) プロパン酸エチル
【化 3 9 5】



10

アルゴン下、氷浴中、3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-((ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸エチル(238mg、0.565mmol))、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(516mg、1.694mmol)をTHF(5mL)に溶かした後、トリブチルホスフィン(0.282mL、1.130mmol)を加えた。この反応混合物を5分攪拌した後、ADDP(285mg、1.130mmol)を加えた。次に、これを10分間攪拌した後、23℃に温め、64時間攪拌した。次に、この溶液を氷浴中で0℃に冷却し、さらなるトリブチルホスフィン(0.282mL、1.130mmol)およびA

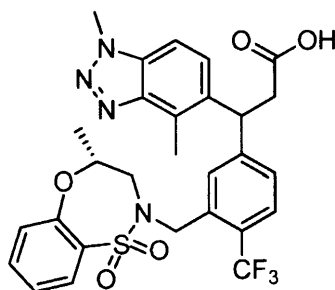
20

【0540】

3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸

30

【化 3 9 6】



40

THF(4mL)および水(2mL)中、3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸エチル(344mg、0.558mmol)の溶液に、LiOH(66.8mg、2.79mmol)を加えた。これを18時間攪拌した。その後、この反応混合物に1N HClを、混合物がpH1となるまで滴下した。この酸性溶液をEtOAcで希釈し、水で洗浄し(3回)、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。得られた残渣を、10分で40から70%CH₃CN/水の勾配で、18mL/分で溶出す逆相HPLC(Atlantics T3、19×100mm、5μ分取カラム)により精製し

50

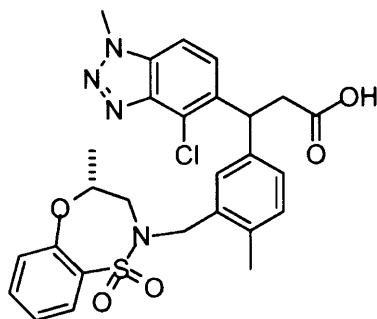
、標題化合物（169mg、51.5%）を得た。LC-MS m/z 589 (M+H)⁺, 1.1分（保持時間）。

【0541】

実施例118

3-（4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸

【化397】

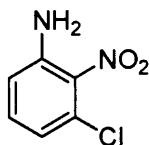


10

【0542】

3-クロロ-2-ニトロアニリン

【化398】



20

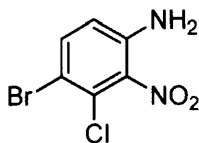
DMF（100mL）中、3-クロロ-2-ニトロ安息香酸（20g、99mmol）およびEt₃N（20.74mL、149mmol）の溶液をアジドリン酸ジフェニル（32.8g、119mmol）で処理した後、室温で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を水（200mL）で処理した後、100℃で1時間温めた。この溶液を冷却し、フラスコに短経路蒸留ヘッドを取り付け、DMFを高真空下蒸留により除去した。固体残渣をEtOAcに溶かし、飽和NaHCO₃溶液で洗浄した。セライトで濾過し、濾液を水（3回）、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、10g（53.4%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 173.1 (M+H)⁺, 1.67（保持時間）。

30

【0543】

4-ブロモ-3-クロロ-2-ニトロアニリン

【化399】



40

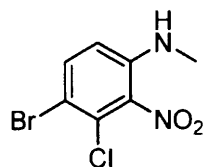
3-クロロ-2-ニトロアニリン（10g、57.9mmol）およびNBS（10.31g、57.9mmol）をAcOH（500mL）に溶かした。この反応混合物を還流温度で45分間攪拌した。冷却後、この反応混合物を1.5Lの水に加えた。生じた沈澱を濾別し、高真空下で乾燥させ、10g（68.6%）の標題化合物を得た。

【0544】

50

4-ブロモ-3-クロロ-N-メチル-2-ニトロアニリン

【化400】



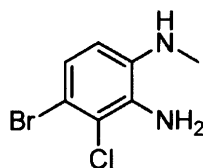
DMF (300 mL) 中、4-ブロモ-3-クロロ-2-ニトロアニリン (10 g、39.8 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (1.145 g、47.7 mmol) を加えた。30分間攪拌した後、MeI (2.98 mL、47.7 mmol) を加え、この反応混合物をさらに30分間攪拌した。水 (10 mL) を加えた。赤色沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾燥させ、6 g (56.8%) の標題化合物を得た。

10

【0545】

4-ブロモ-3-クロロ-N1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【化401】



20

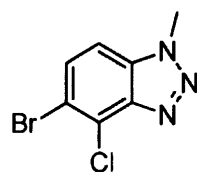
AcOH (200 mL) 中、4-ブロモ-3-クロロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (6 g、22.60 mmol) に、亜鉛 (4.43 g、67.8 mmol) を少量ずつ加えた。次に、この反応混合物を室温で10時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、固体をEtOAcで十分に洗浄した。合わせた溶液を濃縮し、5 g (80%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 235.0 (M+H)⁺, 1.76 (保持時間)。

【0546】

5-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

【化402】

30



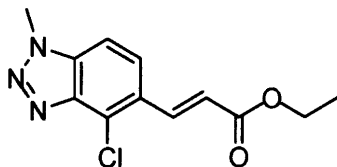
H₂SO₄ (10 mL、188 mmol) 中、4-ブロモ-3-クロロ-N1-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (5 g、21.23 mmol) に、0℃で、NaNO₂ (2.051 g、29.7 mmol) を20分かけて少量ずつ加えた。さらに30分攪拌した後、200 mLの水を加えた。生じた沈澱を濾取し、水で洗浄し、乾燥させた。母液を16時間静置したところ第2バッチの沈澱が生じ、これを前記のように回収した。合わせた固体をEtOAcにてカラムに通して無機塩を除去し、3.73 g (71.3%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 245.9 (M+H)⁺, 1.69 (保持時間)。

40

【0547】

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化 4 0 3】

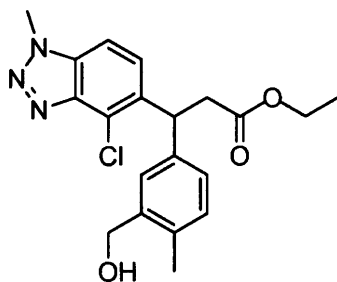


マイクロ波バイアルで、5-ブロモ-4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール(739mg、3.0mmol)、Pd(OAc)₂(135mg、0.600mmol)、トリ-オ-トリルホスフィン(365mg、1.200mmol)、DMF(3mL)、アクリル酸エチル(3.93mL、36.0mmol)、およびヒューニッヒの塩基(4.19mL、24.00mmol)の溶液を合わせ、この混合物にAr流を1分間バブリングさせた後、バイアルを密閉し、マイクロ波にて130℃、高吸収下で3時間加熱した。冷却し、さらなるPd(OAc)₂(0.067g、0.30mmol)およびトリ-トリホスフィン(183mg、0.6mmol)を加え、この混合物を流Arで再び脱気し、得られた混合物を密閉し、マイクロ波にて2時間130℃で加熱した。この反応物をEtOAc(75mL)で希釈し、ガラス繊維フィルターで濾過し、濾液を水(3×50mL)および飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、暗褐色固体を得た。この粗生成物を不活性支持体に予め吸収させ、シリカカートリッジ(40g)で、35分でヘキサンから60%EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて40mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。目的画分をプールし、濃縮し、535mg(67%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 266.0 (M+H)⁺, 0.84 (保持時間)。

【0548】

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化 4 0 4】



1,4-ジオキサン(20.00mL)および水(10mL)中、3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(0.8g、3.01mmol)に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.750g、4.52mmol)、Et₃N(0.420mL、3.01mmol)、および[RhCl(cod)]₂(0.074g、0.151mmol)を加えた。この反応物にアルゴンを3分間バブリングさせた後、この混合物を内部温度95℃に1.5時間加熱した。この反応物を冷却し、EtOAc(50mL)で希釈し、水(2×50mL)、および飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、不活性支持体に予め吸収させ、粗生成物をシリカカートリッジ(40g)で、30分でヘキサンから100%EtOAcへ移行する勾配を用いて40mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。目的画分をプールし、濃縮し、953mg(82%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 388.0390.3 (M+H)⁺, 0.85 (保持時間)。

【0549】

10

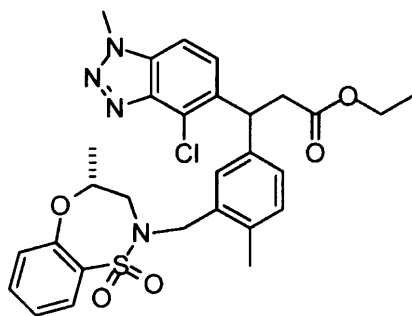
20

30

40

50

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル
【化405】



10

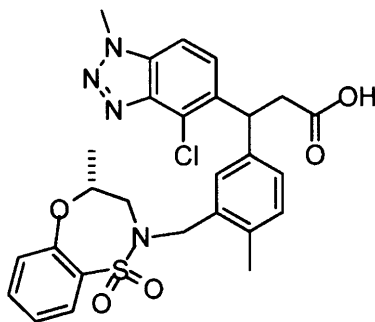
アルゴン下、3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(125mg、0.322mmol)、および1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(84mg、0.394mmol)をTHF(2.5mL)に溶かし、氷浴上で4℃に冷却した後、トリブチルホスフィン(0.161mL、0.645mmol)を加えた。5分攪拌した後、ADDP(163mg、0.645mmol)を加えた。10分攪拌した後、23℃に温め、3時間攪拌して褐色懸濁液を得た。揮発性成分を真空で除去し、粗反応物を不活性支持体に予め吸収させ、粗生成物を、シリカカートリッジ(12g)で、25分でヘキサンから70%EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて30mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。目的画分をプールし、180mg(96%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 582.9 585.0 (M+H)⁺, 1.14(保持時間)。

20

【0550】

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化406】

30



40

3-(4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(178mg、0.305mmol)をTHF(3mL)に溶かし、水(3mL)に溶かしたLiOH(146mg、6.11mmol)の溶液を加えた。得られた2相混合物をMeOH(1mL)で希釈し、均質ないし曇りのある懸濁

50

液が得られた。1. 5時間攪拌し、この反応物を真空濃縮し、残った混合物を1M HCl (20 mL) および EtOAc (75 mL) と合わせ、この EtOAc を H₂O (20 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。粗生成物を DMSO (4 mL) に溶かし、0.45 μm のアクロディスクで濾過し、10分 で 10% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) から 90% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分 で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製した。目的画分をプールし、真空濃縮し、153 mg の 3- (4-クロロ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (90%) を得た。LC-MS m/z 555.0 556.9 (M+H)⁺, 0.99 (保持時間)。

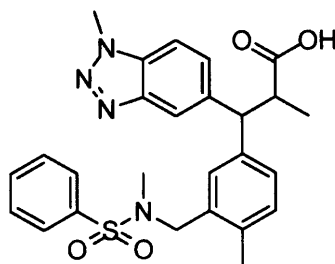
10

【0551】

実施例 119

2-メチル-3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((N-メチルフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル) プロパン酸

【化407】

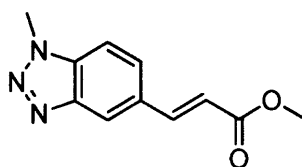


20

3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -メチル

【化408】

30



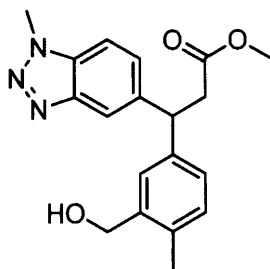
THF (115 mL) 中、KOt-Bu (2.61 g, 23.27 mmol) の懸濁液に、0℃で、2- (ジメトキシホスホリル) 酢酸メチル (4.50 mL, 27.9 mmol) を加えた。1時間15分後、1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-カルバルデヒド (3 g, 18.61 mmol) を15分かけて少量ずつ加えた。得られた溶液をさらに1時間15分攪拌した。飽和 NH₄Cl および水を加えてこの反応物を急冷した。この混合物を EtOAc で抽出し (3回)、水 (3回) およびブライン (1回) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、橙色粉末 (3.678 g, 91%) を得た。LC-MS m/z 218 (M+H)⁺, 0.67分 (保持時間), 純度100%。

40

【0552】

3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル

【化 4 0 9】



10

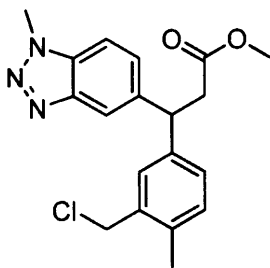
攪拌子および還流冷却器を備えた100 mLの丸底フラスコにて、水(20.00 mL)および1,4-ジオキサン(50 mL)中、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(1.142 g、6.88 mmol)、3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-メチル(1 g、4.60 mmol)、および[RhCl(cod)]₂(0.255 g、0.517 mmol)の懸濁液に、Et₃N(1.276 mL、9.21 mmol)を加えた。得られた懸濁液を95℃に加熱し、3時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。有機相を水(3回)およびブライン(1回)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、褐色油状物を得た。次に、得られた残渣を、Isco CombiFlash Rfを用い、0から40% EtOAc/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(583 mg、33.6%)を得た。LC-MS m/z 340 (M+H)⁺, 0.77分(保持時間), 純度90%。

20

【0553】

3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル

【化 4 1 0】



30

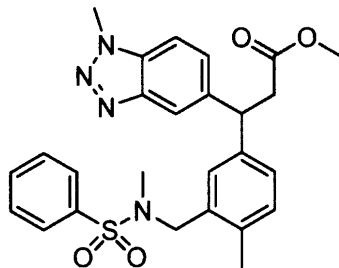
DCM(26 mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(580 mg、1.538 mmol)およびEt₃N(2 mL、14.35 mmol)の溶液に、-78℃で、塩化メシル(0.300 mL、3.85 mmol)を徐々に加えた。次に、この混合物を1時間かけて23℃に温め、アルゴン雰囲気下で22時間攪拌した。その後、この混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層を水(3×)およびブライン(1回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチルを褐色固体として得た(1.323 g、240%)。LC-MS m/z 358.2, 360.2 (M+H)⁺, 1.09分(保持時間), 純度79%。

40

【0554】

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸メチル

【化 4 1 1】

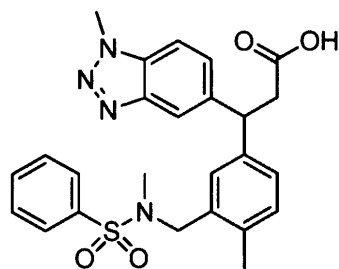


CH₃CN (20 mL) 中、3- (3- (クロロメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル (1.3 g、2.87 mmol) の溶液に、ヨウ化カリウム (0.238 g、1.435 mmol)、炭酸カリウム (0.754 g、5.45 mmol) および N-メチルベンゼンスルホンアミド (0.483 mL、3.44 mmol) を加え、得られた溶液を 23℃ でさらに 19.5 時間攪拌した。次に、さらに 20 時間 50℃ に昇温し、この反応混合物を約 60 時間 (週末にわたって) 4℃ に冷却した。その後の、この反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した (3 回)。次いで、合わせた有機層を合わせ、水 (3 回)、ブライン (1 回) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。その後、得られた残渣を、ISCO Combiflash Rf を用い、0 から 20% EtOAc/DCM で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (323 mg、22.85%) を得た。LC-MS m/z 494 (M+H)⁺, 1.08 分 (保持時間), 純度 100%。

【0555】

3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((N-メチルフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 4 1 2】

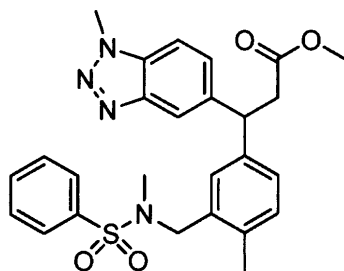


THF (10 mL)、MeOH (5.00 mL) および水 (5.00 mL) 中、3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((N-メチルフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル) プロパン酸メチル (0.32 g、0.650 mmol) の溶液に、LiOH (78 mg、3.26 mmol) を加え、これを室温で 23 時間攪拌した。その後、この反応混合物に 1N HCl を、混合物が pH 1 となるまで滴下した。この酸性溶液を EtOAc で希釈し、水で洗浄し (3 回)、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色固体 (310 mg、100%) を得た。LC-MS m/z 479 (M+H)⁺, 0.94 分 (保持時間), 純度 100%。

【0556】

3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((N-メチルフェニルスルホンアミド) メチル) フェニル) プロパン酸メチル

【化 4 1 3】



10

DMF (5 mL) 中、3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸(100 mg、0.209 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(116 mg、0.836 mmol)および4-メチルベンゼンスルホン酸メチル(117 mg、0.627 mmol)を加え、これを23℃で1時間20分撹拌した。その後、この反応混合物を水で急冷し、EtOAcと飽和NaHCO₃とで分液した。次に、有機相を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。その後、さらなる精製のために、残渣をすぐ下に記載する第2の反応物と合わせた。第2の反応では、DMF(11 mL)中、3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸(201 mg、0.420 mmol)の溶液を炭酸カリウム(232 mg、1.680 mmol)および4-メチルベンゼンスルホン酸メチル(235 mg、1.260 mmol)で処理し、これを23℃で40分間撹拌した。その後、この反応混合物を水で急冷し、EtOAcと飽和NaHCO₃とで分液した。次に、有機相を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。その後、精製のために、残渣を第1の実験の残渣と合わせた。次に、得られた残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から20% EtOAc/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(143 mg、合わせた収率46%)を得た。LC-MS m/z 493 (M+H)⁺, 1.08分(保持時間), 純度100%。

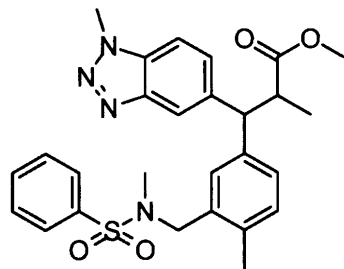
20

30

【0557】

2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸メチル

【化 4 1 4】



40

ヘキサン中2Mのn-BuLi(0.780 mL、1.559 mmol)を、ドライアイス-アセトン浴(約-70℃)で冷却したTHF(2 mL)中、ジイソプロピルアミン(0.273 mL、1.949 mmol)の溶液に滴下した。10分撹拌した後、ドライアイス-アセトン浴を氷浴に替え、さらに10分間撹拌し、THF中0.52MのLDAを得た。

【0558】

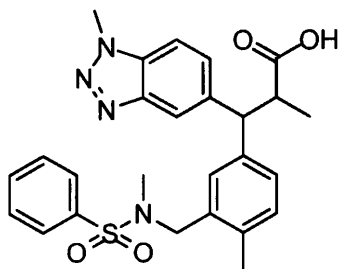
50

THF中0.52MのLDAの一部(0.325mL、0.169mmol)をTHF(1mL)に加え、ドライアイスアセトンで -70°C 付近まで冷却した。これに、ドライアイスアセトン浴冷却(内部 $T \leq -65^{\circ}\text{C}$)を用いて、THF(2mL)中、3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸メチル(64mg、0.130mmol)を滴下し、淡黄色溶液を -65°C で30分間攪拌し、浴槽をドライアイス CH_3CN 浴(約 -40°C)に替え、15分攪拌した。次に、MeI(0.162mL、2.60mmol)を一度に加え、この混合物を 23°C に温め、30分間攪拌した。この反応物を水(10mL)で急冷し、でEtOAc(75mL)希釈し、1N HCl(20mL)でさらに希釈し、得られた有機相を飽和NaCl水溶液で再び洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、61mgの褐色ガムを得、LCMSに基づけば、これは78:22の異性体混合物であった。これらのジアステレオ異性体を分取HPLC(Sunfire C18、 $19 \times 100\text{mm}$ 、5 μ ; A=水+0.1%TFA; B=MeCN+0.1%TFA; 18mL/分; 12分で35%Bから65%B)により分割し、親C-2およびC-3(20mg)において相対立体化学が定義されないその鏡像異性体の混合物としての標題化合物の主ジアステレオマー20mg(34%)LC-MS m/z 506.9 (M+H)⁺, 1.08(保持時間)と、親C-2およびC-3において相対立体化学が定義されないその鏡像異性体の混合物としての標題化合物の副ジアステレオマー7mg(10%)LC-MS m/z 507.0 (M+H)⁺, 1.08(保持時間)を得た。

【0559】

2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)プロパン酸

【化415】

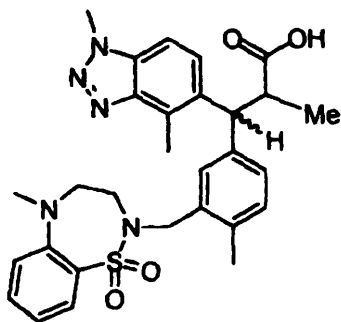


プロパン酸2-メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((N-メチルフェニルスルホンアミド)メチル)フェニル)(20mg、0.039mmol)(親C-2およびC-3において相対立体化学が定義されないその鏡像異性体の混合物としての単一のジアステレオマー)(前工程からの主生成物)をTHF(1mL)に溶かし、1M LiOH水溶液(0.790mL、0.790mmol)を加え、2相系を得た。MeOH(1mL)を加えたところ曇りのある単一相が生じ、この懸濁液を3日間攪拌した。揮発性溶媒を除去し、残渣をEtOAc(75mL)および1M HCl水溶液(25mL)で希釈した。このEtOAcを水および飽和NaCl水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮して16mgを得、これを分取HPLC(Atlantis T3、 $19 \times 100\text{mm}$ 、5 μ ; A=水+0.1%TFA; B=MeCN+0.1%TFA; 18mL/分; 15分で20%Bから65%B)により精製し、11mgの標題化合物を単一のジアステレオマーとして得、これは親C-2およびC-3において相対立体化学が定義されないその鏡像異性体の混合物である。LC-MS m/z 493.1 (M+H)⁺, 1.00(保持時間)。

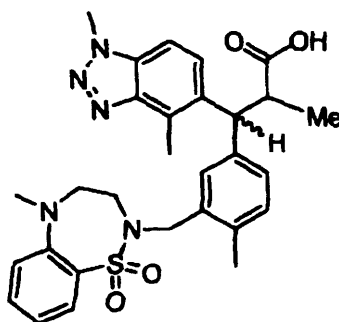
【0560】

実施例120

【化 4 1 6】



ジアステレオマー 1
実施例 121

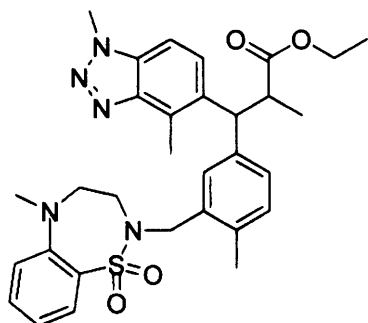


ジアステレオマー 2
実施例 122

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化 4 1 7】



20

ヘキサン中 2 M の $n\text{-BuLi}$ 溶液 (1. 100 mL、2. 200 mmol) を、ドライアイスアセトン浴で冷却した、THF (2 mL) 中、ジイソプロピルアミン (0. 381 mL、2. 67 mmol) の溶液 (約 -70°C) に加える。この透明な溶液をドライアイスアセトン浴温で 10 分間攪拌した後、氷水浴で温め、10 分間攪拌し、0. 63 M の LDA を得た。

30

【0561】

0. 63 M の LDA の一部 (0. 367 mL、0. 231 mmol) を THF (1 mL) で希釈し、ドライアイスアセトン浴で冷却し、THF (2 mL) に溶かした 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0. 178 mmol) を滴下した ($T < -65^\circ\text{C}$)。この赤色溶液を、ドライアイスアセトン冷却を用いて 30 分間攪拌した後、ドライアイスアセトン浴をドライアイス CH_3CN 浴 (約 -40°C) に替え、赤色溶液を 15 分間攪拌し、MeI (0. 223 mL、3. 56 mmol) を一度に加え、黄色溶液を 23°C に温め、15 分間攪拌した。揮発性成分を真空で除去し、残渣を EtOAc (75 mL) で希釈し、0. 5 M HCl 水溶液 (25 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、103 mg の褐色泡沫を得た。粗生成物を CH_3CN (4 mL) に溶かし、0. 45 mm のアクロディスクで濾過し、10 分で 20% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0. 1% TFA) から 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0. 1% TFA) へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する逆相 HPLC (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50 $\times$ 20 mm 分取カラム) により精製した。目的画分を真空濃縮し、99 mg (97%

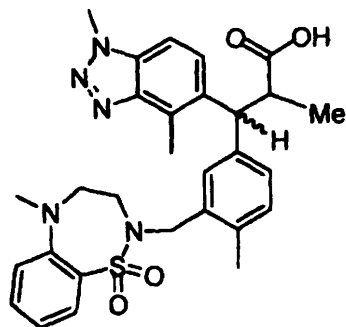
40

50

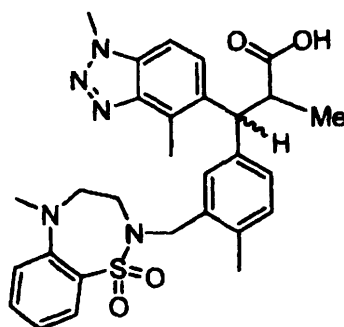
）の標題化合物を異性体混合物として得た。LC-MS m/z 576.3 ($M+H$)⁺, 1.20 (保持時間)。

【0562】

【化418】

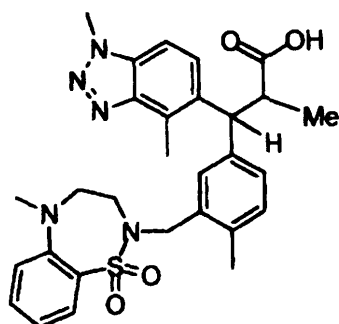


ジアステレオマー1
実施例121



ジアステレオマー2
実施例122

【化419】



3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(99mg、0.172mmol)をTHF(3mL)に溶かした後、水(3mL)およびMeOH(1mL)に溶かしたLiOH(82mg、3.44mmol)を加え、透明な溶液を得た。23℃で20時間攪拌した後、6時間50℃に加熱し、23℃に冷却し、密閉バイアル内で3日間攪拌した。次に、この反応物を6時間50℃に再加熱した。溶媒を真空蒸発させ、残渣をEtOAc(75mL)および1M HCl水溶液(25mL)と合わせた。相に分け、水相をEtOAc(25mL)で抽出し、合わせたEtOAcを水(25mL)および飽和NaCl水溶液(25mL)で洗浄し、乾燥させ(Na2SO4)、濃縮して69mgを得た。この粗生成物をDMSO(3.5mL)に溶かし、0.45mmのアクロディスクで濾過し、10分で20%CH3CN/H2O(0.1%TFA)から85%CH3CN/H2O(0.1%TFA)へ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出する逆相HPLC(YMC C18 S-5mm/12nm 50×20mm分取カラム)(0.5mL/注入)により精製した。

【0563】

実施例121

第1の溶出画分：16mg(17%) LC-MS m/z 548.2 ($M+H$)⁺, 0.99 (保持時間)。

【0564】

実施例122

第2の溶出画分：26mg(28%) LC-MS m/z 548.2 ($M+H$)⁺, 1.04 (保持時間)。

【0565】

実施例123

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒド

10

20

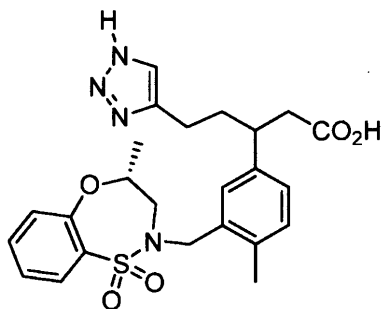
30

40

50

ロー 2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)
)-5-(1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸

【化 4 2 0】

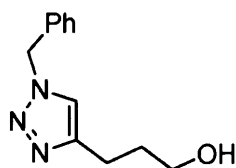


10

【0 5 6 6】

3-(1-ベンジル-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパン-1-オール

【化 4 2 1】



20

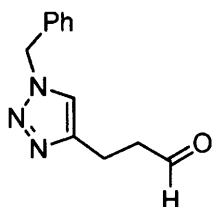
MeOH (100 mL) 中、(アジドメチル) ベンゼン (3.12 mL、24.97 mmol) の溶液に、CuSO₄ (0.60 g、15 mmol%)、アスコルビン酸ナトリウム (1.0 g、20 mmol%) およびペント-4-イン-1-オール (2.32 mL、24.97 mmol) を加えた。この溶液を 23℃ で 2 日間攪拌した。MeOH を蒸発させ、この混合物を EtOAc で希釈し、シリカで濾過した。この混合物を濃縮し、4.8 g (88%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 218.1 (M+H)⁺, 0.59 (保持時間)。

30

【0 5 6 7】

3-(1-ベンジル-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパナール

【化 4 2 2】



40

CH₂Cl₂ (15 mL) 中、塩化オキサリル (1.61 mL、18.41 mmol) の溶液に、-78℃ で、DMSO (2.61 mL、36.8 mmol) を滴下した。2 分後、CH₂Cl₂ (5 mL) 中、3-(1-ベンジル-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) プロパン-1-オール (1.0 g、4.6 mmol) の溶液を 5 分かけてゆっくり加えた。さらに 15 分後、Et₃N (5.14 mL、36.8 mmol) を加え、この混合物を -78℃ で 5 分間攪拌した後、この混合物を 23℃ に温めた。この混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (40 g) で、25 分で 0 から 100% EtOAc / ヘキサンへ移行する勾配を用いて 40 mL / 分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、0.

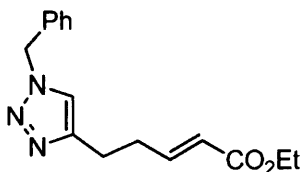
50

48 g (48%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 216.0 (M+H)⁺, 0.72 (保持時間)。

【0568】

5-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸
(E)-エチル

【化423】



10

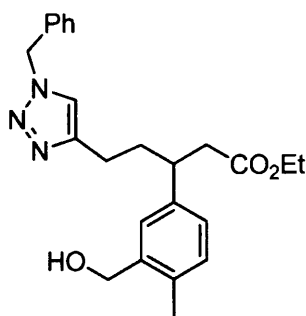
DCM (6 mL) 中、2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (325 mg、1.45 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (106 mg、2.66 mmol) を少量ずつ加え、この混合物を23℃で10分間攪拌した。次に、3-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)プロパナール (260 mg、1.21 mmol) を23℃で加えた。この混合物を1時間攪拌した。NH₄Cl (飽和水溶液) を加え、溶液をDCMで抽出した。合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (12 g) で、20分で0から100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、0.63 g (52%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 286.1 (M+H)⁺, 0.91 (保持時間)。

20

【0569】

5-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル

【化424】



30

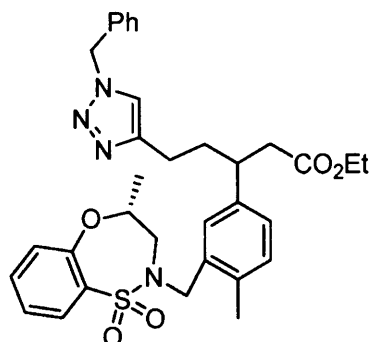
1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (2.5 mL) 中、5-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸 (E)-エチル (0.28 g、0.98 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸 (0.24 g、1.47 mmol)、Et₃N (0.21 mL、1.47 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (24 mg、49 μmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて120℃ (高吸収) で1時間加熱した後、マイクロ波にて140℃ (高吸収) でさらに2時間加熱した。この反応混合物を濃縮して大部分の1,4-ジオキサンを除去し、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (12 g) で、20分で0から100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、0.28 g (70%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 408.3 (M+H)⁺, 0.97 (保持時間)。

40

【0570】

50

5-((1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル
 【化425】



10

THF (3 mL) 中、5-((1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (100 mg、0.26 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (54.9 mg、0.26 mmol)、および ADDP (124 mg、0.49 mmol) の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.121 mL、0.491 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、23℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) で、25分で0から100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、0.11 g (77%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 603.5 (M+H)⁺, 1.26 (保持時間)。

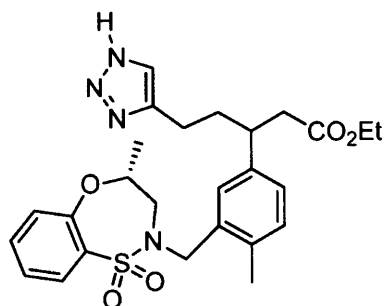
20

【0571】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-((1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

30

【化426】



40

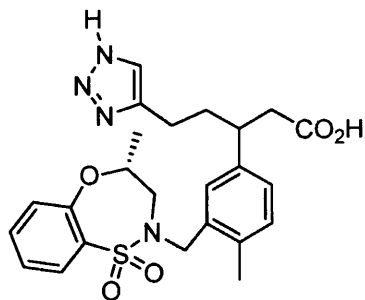
MeOH (2 mL) 中、5-((1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (113.6 mg、0.19 mmol) の溶液に、Pd/C (30 mg、0.028 mmol、10% Wt) を加え、23℃、1気圧の H₂ 下に3日間置き、濾過し、濃縮し、47.8 mg (50%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 513.3 (M+H)⁺, 1.04 (保持時間)。

【0572】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒド

50

ロー 2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)
) - 5 - (1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸
 【化 4 2 7】



10

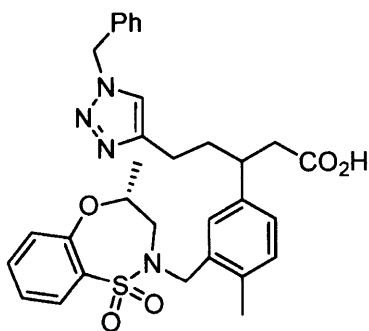
THF (2.5 mL) および H₂O (0.5 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル (27.8 mg, 0.054 mmol) の溶液に、LiOH (26 mg, 1.09 mmol) を加えた。この反応混合物を 23℃で 30 時間攪拌した。この反応混合物を HCl (1 N, 1 mL) で酸性化し、濃縮し、10 分で 10% CH₃CN/H₂O から 90% CH₃CN/H₂O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50 × 20 mm 分取カラム) により精製し、9 mg (34%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 485.1 (M+H)⁺, 0.90 (保持時間)。

20

【0573】

実施例 124

5-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸
 【化 4 2 8】



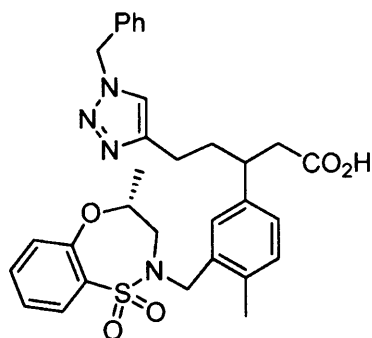
30

【0574】

5-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸

40

【化 4 2 9】



10

THF (5 mL) および H_2O (1 mL) 中、5-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-
 トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-
 ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-
 2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸エチル (80 mg、0.13 mmol) の溶
 液に、LiOH (63.6 mg、2.65 mmol) を加えた。この反応混合物を 23 °C
 で 18 時間攪拌し、50 °C でさらに 12 時間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N、
 2.65 mL) で酸性化し、濃縮し、10 分で 10% CH_3CN/H_2O から 90% CH_3CN/H_2O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HP
 LC (YMC C18 5 mm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、
 42 mg (55%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 575.3 ($M+H$)⁺, 1.09 (保持時間)。

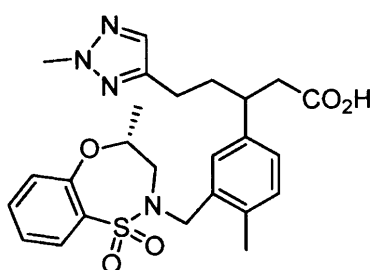
20

【0575】

実施例 125

5-(2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-
 3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸

【化 4 3 0】



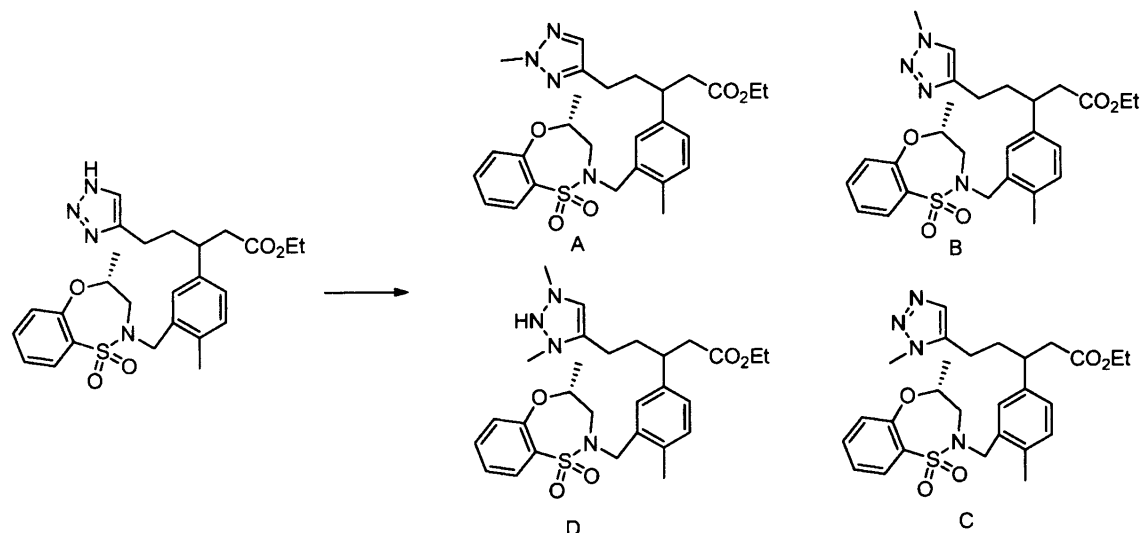
30

【0576】

5-(2-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-
 3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸エチル
 (A)

40

【化 4 3 1】



10

DMF (1 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (45 mg, 0.088 mmol) に、0℃、窒素下で、K₂CO₃ (13.35 mg, 0.097 mmol) およびヨウ化メチル (6.0 μL, 0.097 mmol) を加えた。この混合物を0℃で1時間攪拌し、23℃に温め、16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、EtOAcで希釈し、水およびブラインで洗浄した。合わせた抽出液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (4 g) で、25分で0から100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて18 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製した。最初に溶出した生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、11 mg (24%) の標題化合物 (A) を得た。LC-MS m/z 527.2 (M+H)⁺, 1.19 (保持時間)

20

【0577】

次に、5-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (B) と5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (C) の不分離混合物を含有する、後の画分を得た。

30

LC-MS m/z 527.2 (M+H)⁺, 1.11 (保持時間)

【0578】

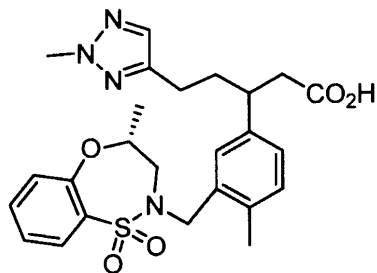
同じカラムでのクロマトグラフィーを、10分で0から20% MeOH/DCMへ移行する勾配を用いて18 mL/分で溶出して行った。このより極性の高い溶媒系からの画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、5-(1,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (D) を得た。LC-MS m/z 541.2 (M+H)⁺, 0.94 (保持時間)。

40

【0579】

5-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化 4 3 2】



10

THF (1 mL) および H_2O (0.2 mL) 中、5-(2-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (10 mg、0.019 mmol) の溶液に、LiOH (9.09 mg、0.38 mmol) を加えた。得られた反応混合物を HCl (1 N、0.38 mL) で酸性化し、濃縮し、10 分で 10% CH_3CN/H_2O から 90% CH_3CN/H_2O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) により精製し、5.9 mg (63%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 499.3 ($M+H$)⁺, 1.01 (保持時間)

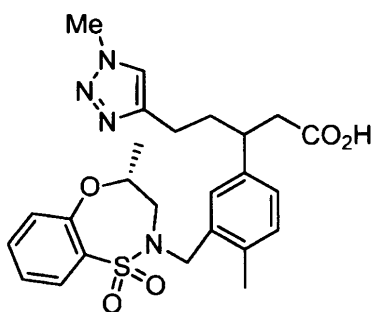
20

【0580】

実施例 126

5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化 4 3 3】

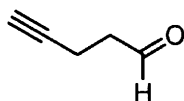


30

【0581】

ペント-4-イナール

【化 4 3 4】



40

CH_2Cl_2 (80 mL) 中、塩化オキサリル (4.53 g、35.7 mmol) の溶液に、 $-78^\circ C$ で、DMSO (5.58 g、71.4 mmol) を滴下した。この混合物を $-78^\circ C$ で 15 分間攪拌し、この反応混合物に、 CH_2Cl_2 (20 mL) 中、3-ペンチン-1-オール (2.0 g、23.8 mmol) を滴下し、この混合物を 15 分攪拌した。Et₃N (10.84 g、107.1 mmol) を加え、この反応混合物をさらに 15 分攪拌した後、反応混合物を $0^\circ C$ に温め、水で急冷した。水層を DCM で抽出した。

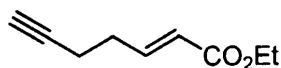
50

合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。有機層を濃縮し、 0.6 g (31%) の標題化合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , クロロホルム- d) δ ppm 2.54 (td, $J=7.03, 2.51\text{ Hz}$, 2 H); $2.68 - 2.76$ (m, 2 H); 4.72 (s, 1 H); 9.83 (s, 1 H)。

【0582】

ヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル

【化435】



10

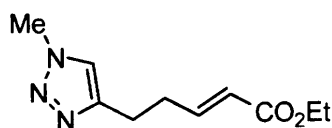
DCM (15 mL) 中、2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (3.03 mL , 14.4 mmol) の溶液に、 NaH (1.056 g , 26.4 mmol) を少量ずつ加えた。この混合物を 23°C で5分間攪拌し、DCM (10 mL) 中、粗ペント-4-イナール (約 1 mL , 12 mmol) をゆっくり加え、この混合物を 23°C で30分間攪拌した。 NH_4Cl (飽和水溶液) を加え、この溶液をDCMで抽出した。次に、粗生成物をシリカカートリッジ (12 g) で、20分で0から60% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて 30 mL/分 で溶出する Combiflash Companion を用いて精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、 1.32 g (72%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 153.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 0.82 (保持時間)。

20

【0583】

5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル

【化436】



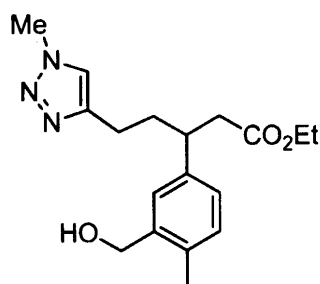
水 (5 mL) 中、ヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル (0.2 mL , 1.18 mmol) の溶液に、 NaN_3 (0.077 g , 1.183 mmol)、 CuI (0.2 mg , $1.183\text{ }\mu\text{mol}$) およびヨウ化メチル (0.074 mL , 1.18 mmol) を加え、この混合物を 70°C で14時間攪拌した。この混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) で、16分で0から20% MeOH/DCMへ移行する勾配を用いて 30 mL/分 で溶出する Combiflash Companion を用いて精製し、 80 mg (32%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 210.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 0.63 (保持時間)。

30

【0584】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化437】



40

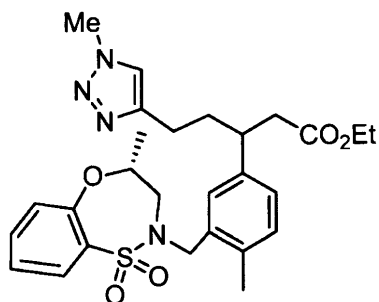
50

1, 4-ジオキサン (1 mL) および水 (0.5 mL) 中、5-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (0.08 g、0.38 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (0.095 g、0.57 mmol)、Et₃N (0.08 mL、0.57 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (9.43 mg、0.019 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて140℃ (高吸収) で4時間加熱した。この混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) で、16分で0から20% MeOH/DCMへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、0.12 g (95%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 332.2 (M+H)⁺, 0.77 (保持時間)。

10

【0585】

5-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル
【化438】



20

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (60 mg、0.18 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (41 mg、0.19 mmol)、およびADDP (91 mg、0.36 mmol) の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.089 mL、0.36 mmol) をゆっくり加えた。20分後に氷浴を外し、23℃で2時間撹拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) でのCombiFlashクロマトグラフィーで、25分で0から70% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、87 mg (91%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 527.3 (M+H)⁺, 1.06 (保持時間)。

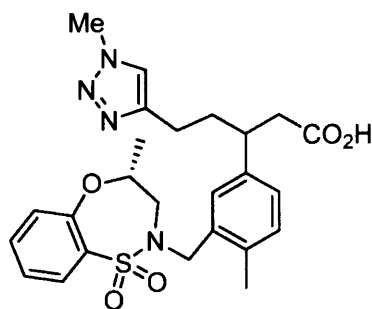
30

【0586】

5-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

40

【化 4 3 9】



10

THF (1.5 mL) および H_2O (1.5 mL) 中、5-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (87 mg、0.17 mmol) の溶液に、LiOH (79 mg、3.3 mmol) を加えた。この反応混合物を $23^{\circ}C$ で16時間撹拌した。この混合物を EtOAc で洗浄し、水層を1N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。この酸性相抽出液を濃縮し、44 mg (53%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 499.2 (M+H)⁺, 0.91 (保持時間)。

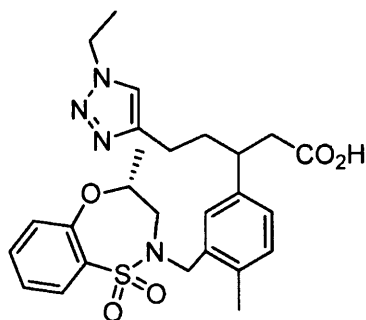
【0587】

20

実施例 127

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化 4 4 0】

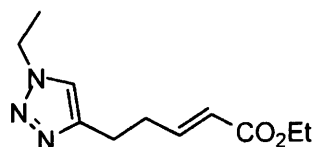


30

【0588】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸 (E)-エチル

【化 4 4 1】



40

水 (5 mL) 中、ヘプト-2-エン-6-イン酸 (E)-エチル (0.2 g、1.31 mmol) の溶液に、NaN₃ (0.085 g、1.31 mmol)、CuI (0.25 mg、1.31 μmol) およびヨードエタン (0.090 mL、1.31 mmol) を加え、この混合物を $70^{\circ}C$ で14時間撹拌した。この混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) で、20分で0から30% MeOH / DCM へ移行する勾配を用いて30 mL / 分で溶出する Combi flash Companion で精製し、100 mg (34%) の

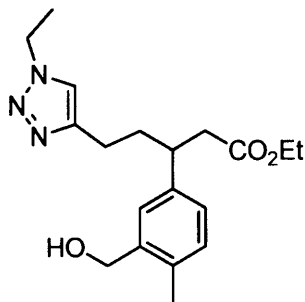
50

標題化合物を得た。LC-MS m/z 224.1 ($M+H$)⁺, 0.65 (保持時間)。

【0589】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル

【化442】



10

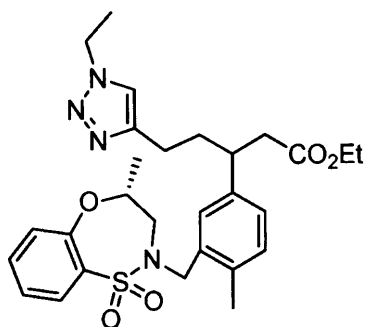
1,4-ジオキササン (1 mL) および水 (0.5 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸 (E)-エチル (0.1 g、0.45 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸 (0.11 g、0.67 mmol)、Et₃N (0.094 mL、0.67 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (11 mg、0.022 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて 140 °C (高吸収) で 4 時間加熱した。この混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) で、20 分で 0 から 10 % MeOH / DCM へ移行する勾配を用いて 30 mL / 分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製し、64 mg (41 %) の標題化合物を得、50 mg の 5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸 (E)-エチルが回収された。LC-MS m/z 346.2 ($M+H$)⁺, 0.81 (保持時間)。

20

【0590】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル

【化443】



30

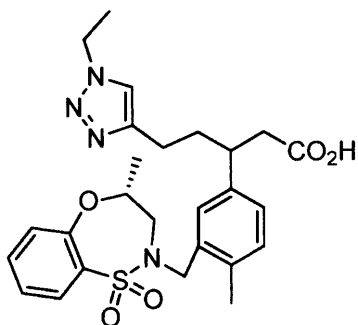
THF (2 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (64 mg、0.19 mmol)、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン (41 mg、0.2 mmol) および ADDP (93 mg、0.37 mmol) の溶液に、0 °C で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.091 mL、0.37 mmol) をゆっくり加えた。20 分後に氷浴を外し、23 °C で 2 時間撹拌を続けた。この反応混合物を濃縮し、シリカゲル (12 g) で、25 分で 0 から 100 % EtOAc / ヘキサン へ移行する勾配を用いて 30 mL / 分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製し、100 mg (100 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 541.2 ($M+H$)⁺, 1.09 (保持時間)。

40

50

【0591】

5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸
【化444】



10

THF (2 mL) および H_2O (2 mL) 中、5-(1-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (105 mg, 0.2 mmol) の溶液に、LiOH (79 mg, 3.3 mmol) を加えた。この反応混合物を 23°C で一晩攪拌した。この混合物を EtOAc で洗浄し、水層を 1N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。濃縮後、粗生成物を DMSO (1 mL) に溶かし、0.45 mm のアクロディスクで濾過し、10 分で 10% CH_3CN/H_2O から 90% CH_3CN/H_2O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) で精製し、92 mg (92%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 513.4 (M+H)⁺, 0.97 (保持時間)。

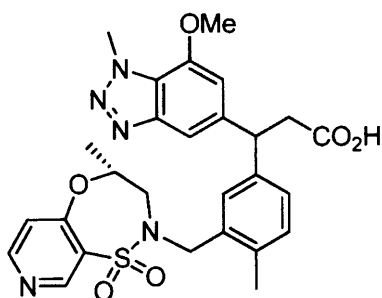
20

【0592】

実施例 128

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化445】

30

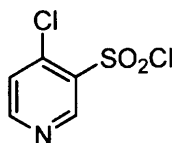


40

【0593】

4-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド

【化 4 4 6】



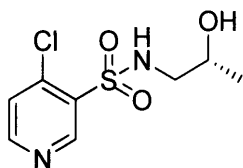
ペンタクロロホスホラン（7.29 g、35 mmol）、三塩化ホスホリル（1.86 mL、20 mmol）を4-ヒドロキシピリジン-3-スルホン酸（1.75 g、10 mmol）に加えた。この混合物を125℃で1時間攪拌した。この溶液を23℃に冷却した後、濃縮して過剰なPOCl₃を除去し、Et₂Oで希釈し、氷上に注いだ。残渣を5分間攪拌した後、固体NaHCO₃で中和し、この混合物をEtOAcで抽出し、合わせた抽出液を乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮し、2.02 g（95%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 211.8 (M+H)⁺, 0.74（保持時間）。

10

【0594】

(R)-4-クロロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化 4 4 7】



20

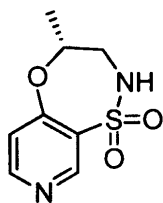
THF（5 mL）および水（2 mL）中、(R)-1-アミノプロパン-2-オール（0.2 g、2.59 mmol）の溶液に、K₂CO₃（0.36 g、2.59 mmol）および2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド（0.5 g、2.36 mmol）をゆっくり加えた。この反応混合物を23℃で1時間攪拌した。この反応混合物をH₂Oで希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、0.55 g（93%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 251.0 (M+H)⁺, 0.45（保持時間）。

【0595】

30

1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[4, 3-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン

【化 4 4 8】



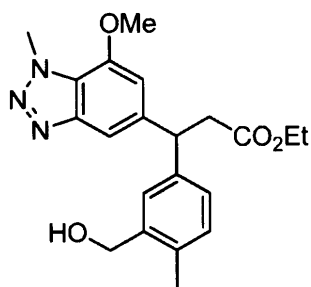
40

DMSO（10 mL）中、(R)-4-クロロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-スルホンアミド（0.55 g、2.19 mmol）の溶液に、KOt-Bu（0.74 g、6.57 mmol）を少量ずつ加えた後、80℃で2時間加熱した。この反応混合物をH₂Oで希釈し、HCl（1 N）でpH約7に酸性化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル（12 g）で、30分で0から100% EtOAc／ヘキサンへ移行する勾配を用いて30 mL／分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。生成物含有画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、0.19 g（41%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 215.0 (M+H)⁺, 0.29（保持時間）。

【0596】

50

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル
【化449】



10

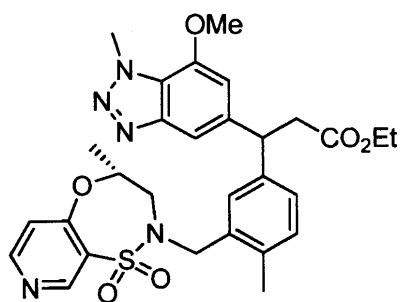
1,4-ジオキサン(20 mL)および水(10 mL)中、3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(1.0 g、3.83 mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.95 g、5.74 mmol)、Et₃N(0.8 mL、5.74 mmol)および[RhCl(cod)]₂(0.094 g、0.19 mmol)を加えた。この反応物を95℃で1時間撹拌した。この反応混合物を蒸発させて大部分の1,4-ジオキサンを除去し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル(40 g)で、35分で0から100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて40 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、1.07 g(73%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 384.2 (M+H)⁺, 0.89 (保持時間)。

20

【0597】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化450】



30

THF(3 mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(100 mg、0.26 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(58.7 mg、0.27 mmol)およびADDP(132 mg、0.52 mmol)の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン(0.13 mL、0.52 mmol)を加えた。20分後に氷浴を外し、23℃で2時間撹拌を続けた。この反応混合物を濾過し、濃縮し、標題化合物を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次工程に使用した。LC-MS m/z 580.4 (M+H)⁺, 1.08 (保持時間)。

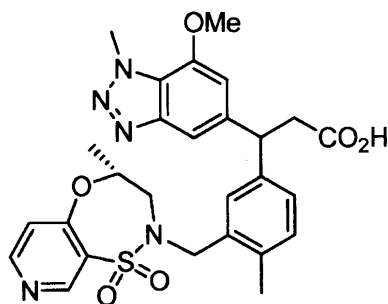
40

【0598】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

50

4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル
(メチル) フェニル) プロパン酸
【化 4 5 1】



10

THF (12.5 mL) および H₂O (2.5 mL) 中、3-(7-メトキシ-1-メ
チル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-メチル
-3-((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド
[4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパ
ン酸エチル (151 mg, 0.26 mmol) の溶液に、LiOH (125 mg, 5.2
2 mmol) を加えた。この反応混合物を 23°C で 30 時間攪拌した。この混合物を Et
OAc で洗浄し、水層を 1N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。濃縮後、粗生
成物を DMSO (1 mL) に溶かし、0.45 mm のアクロディスクで濾過し、10 分で
10% CH₃CN/H₂O から 90% CH₃CN/H₂O へ移行する直線勾配を用いて 2
0 mL/分で溶出する中性 Gilson HPLC (YMC C18 5 mm/12 nm
50×20 mm 分取カラム) で精製し、36.8 mg (2 工程で 26%) の標題化合物
を得た。LC-MS m/z 552.3 (M+H)⁺, 0.92 (保持時間)。

20

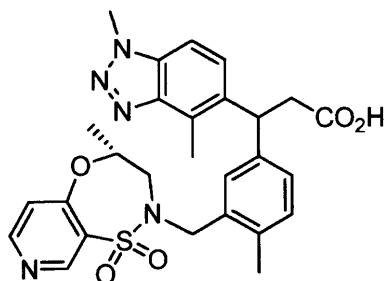
【0599】

実施例 129

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(4-メチル-3-((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒ
ドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル
) フェニル) プロパン酸

30

【化 4 5 2】

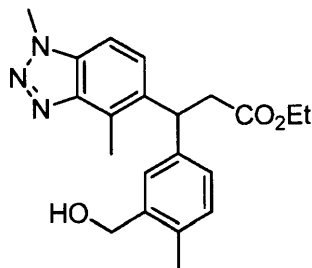


40

【0600】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル

【化 4 5 3】

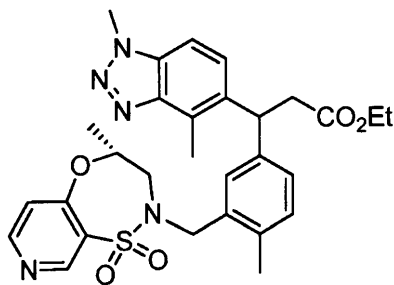


1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (5 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (0. 50 g、2. 04 mmol) に、3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (0. 51 g、3. 06 mmol)、Et₃N (0. 43 mL、3. 06 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0. 05 g、0. 1 mmol) を加えた。得られた反応混合物を95℃で1時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させて大部分の1, 4-ジオキサンを除去し、EtOAcで希釈し、水で洗浄した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、シリカゲル (12 g) で、25分0から100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて30 mL/分で溶出する Combiflash Companionを用いて精製し、550 mg (73%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 368.2 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

【0601】

3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化 4 5 4】

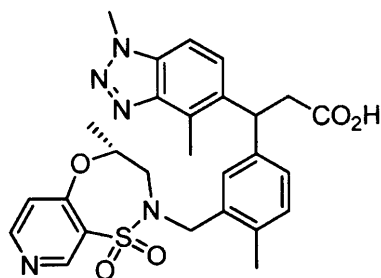


THF (3 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (100 mg、0. 27 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (61. 2 mg、0. 29 mmol) および ADDP (137 mg、0. 54 mmol) の溶液に、0℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (0. 13 mL、0. 54 mmol) を加えた。20分後に氷浴を外し、23℃で2時間攪拌を続けた。この反応混合物を濾過し、濃縮し、標題化合物を得た。粗生成物をそれ以上精製せずに次工程に使用した。LC-MS m/z 564.4 (M+H)⁺, 1.06 (保持時間)。

【0602】

3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル

フェニル) プロパン酸
【化 4 5 5】



10

THF (1 mL) および H_2O (0.2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル (153 mg、0.27 mmol) の溶液に、LiOH (8.47 mg、0.35 mmol) を加えた。この反応混合物を 23℃で 30 時間攪拌した。この混合物を EtOAc で洗浄し、水層を 1N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。酸性相抽出液の濃縮後、粗生成物を DMSO (1 mL) に溶かし、0.45 μ m のアクロディスクで濾過し、10 分で 10% CH_3CN/H_2O から 90% CH_3CN/H_2O へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HPLC (YMC C18 5mm/12nm 50×20mm 分取カラム) で精製し、32 mg (2 工程で 22%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 536.1 (M+H)⁺, 0.89 (保持時間)。

20

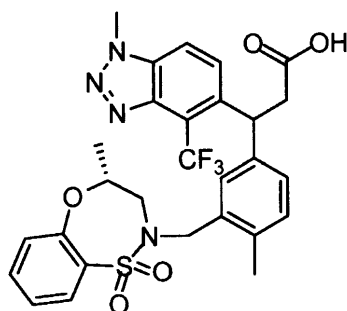
【0603】

実施例 130

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル) -1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 4 5 6】

30

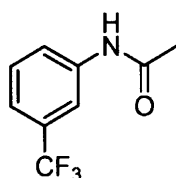


40

【0604】

N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

【化 4 5 7】



無水酢酸 (70 mL、741 mmol) 中、3-(トリフルオロメチル) アニリン (2

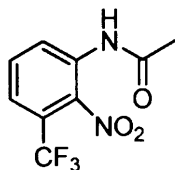
50

0 g、124 mmol) の溶液を、室温で16時間攪拌した。水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、20 g (79%) の標題化合物を得た。

【0605】

N-(2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

【化458】



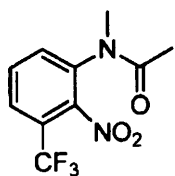
10

-30℃で、乾燥丸底フラスコに取った冷発煙硝酸(10 mL、224 mmol)に、N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(5.0 g、24.61 mmol)を少量ずつ加えた。この反応混合物を同じ温度でさらに10分間攪拌した後、水(50 mL)で急冷し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:EtOAc:4:1)、1.0 g (6.37%)の標題化合物を得た。

【0606】

N-メチル-N-(2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド

【化459】



20

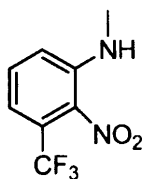
DMF(3 mL)、NaH(0.484 g、20.15 mmol)中、N-(2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(5.0 g、20.15 mmol)の溶液に、NaH(0.484 g、20.15 mmol)を加えた。30分後、MeI(1.254 mL、20.15 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。NaHCO₃水溶液を加えた後、それをEtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し(ヘキサン:EtOAc=2:1)、4.6 g (87%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 263.0 (M+H)⁺, 1.65 (保持時間)。

30

【0607】

N-メチル-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン

【化460】



40

EtOH(5 mL)中、N-メチル-N-(2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド(100 mg、0.381 mmol)の溶液に、2 mLの水、NaOH(100 mg、2.500 mmol)の溶液を加えた。次に、この反応混合物を還流温度で1時間攪拌した。その後、この反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を水(50 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせ

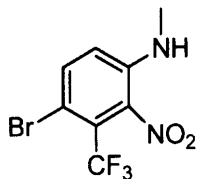
50

た有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮し、40 mg (47.6%) の標題化合物を得た。

【0608】

4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン

【化461】



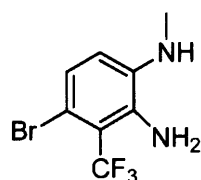
10

DMF (2 mL) 中、N-メチル-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (3.9 g, 17.72 mmol) の溶液に、1-ブロモピロリジン-2, 5-ジオン (3.15 g, 17.72 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、4.2 g (79%) の粗標題化合物を得た。LC-MS m/z 299.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.22 (保持時間)。

【0609】

4-ブロモ-N1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 2-ジアミン

【化462】



20

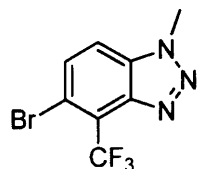
AcOH (5 mL) 中、4-ブロモ-N-メチル-2-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)アニリン (14.4 g, 48.2 mmol) の溶液に、0℃で、亜鉛 (3.15 g, 48.2 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を50℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、8.6 g (66.4%) の粗標題化合物を得た。LC-MS m/z 271.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.77 (保持時間)。

30

【0610】

5-ブロモ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

【化463】



40

H_2SO_4 (350 mL, 1400 mmol) 中、4-ブロモ-N1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1, 2-ジアミン (8.6 g, 32.0 mmol) に、0℃で、水 (20 mL) 中、 NaNO_2 (2.205 g, 32.0 mmol) を滴下し、得られた反応混合物を2時間0℃で攪拌した。この混合物を濃アンモニアでアルカリ性とした後、 CH_2Cl_2 で抽出した。分離した有機層を水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し (ヘキサン: EtOAc = 4:1)、4.2 g (42.7%) の標題化合物を得た

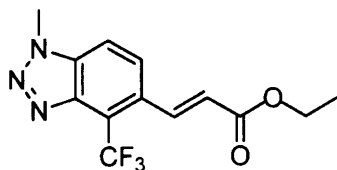
50

。LC-MS m/z 281 (M+H)⁺, 1.71 (保持時間)。

【0611】

3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化464】



10

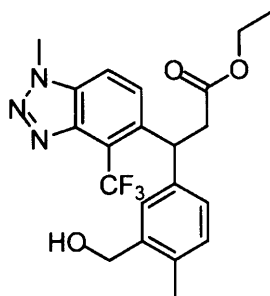
20 mLのマイクロ波反応容器にて、DMF (10 mL) 中、5-ブロモ-1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (1.00 g、3.57 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (1.425 mL、13.06 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.199 g、0.654 mmol)、および DIPEA (1.524 mL、8.73 mmol) を加えた。この溶液を窒素で3分間フラッシュし、その後、Pd(OAc)₂ (0.073 g、0.325 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波反応器にて150℃で30分間加熱した。次に、この反応物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄した。有機層を水で洗浄した (3回)。水層をEtOAcで逆抽出し、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から40% EtOAc/ヘキサン、次いで、5% MeOH/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0.680 g、52%) を得た。LC-MS m/z 300 (M+H)⁺, 0.95分 (保持時間)。

20

【0612】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化465】



30

1,4-ジオキサン (25 mL) および水 (15 mL) 中、3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル (0.680 g、1.886 mmol) および (3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (0.509 g、3.07 mmol) の溶液に、Et₃N (0.394 mL、2.83 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0.052 g、0.105 mmol) を加えた。この反応物を95℃で1.5時間加熱した。その後、この反応物を冷却し、大部分の溶媒を除去した。残渣を水で希釈し、EtOAcで抽出し (3回)、合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から40% EtOAc/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0.649 g、80%) を得た。LC-MS m/z 422 (M+H)⁺, 0.95分 (保持時間)。

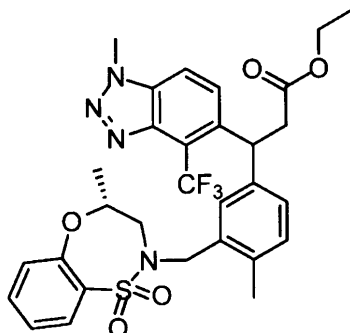
40

【0613】

50

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化466】

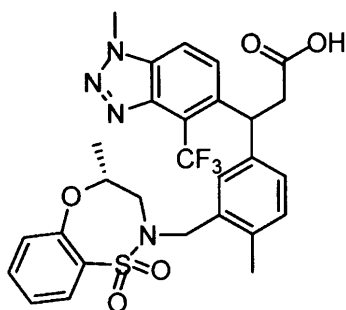


乾燥THF(10mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(0.100g、0.237mmol)および1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(0.061g、0.285mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.119mL、0.475mmol)を加えた。この反応物を5分間攪拌した後、ADDP(0.120g、0.475mmol)を加え、0℃で10分間、次いで、室温で19時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から50%EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(0.132、90%)を得た。LC-MS m/z 422 (M+H)⁺, 1.22分(保持時間)。

【0614】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化467】



THF(1mL)、MeOH(1.000mL)、および水(1.000mL)中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-4-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(0.132g、0.214mmol)の溶液に、LiOH(0.015g、0.642mmol)を加え、室温で18時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、1N HClで酸性化した。水層をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層を水(2回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄

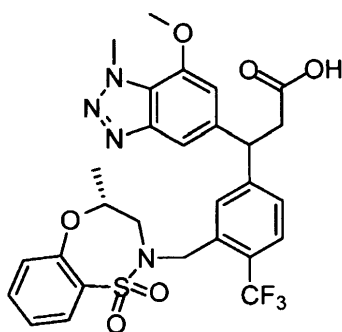
で乾燥させ、溶媒を濃縮した。得られた残渣を、10分で40%から5%CH₃CNおよび水へ移行する直線勾配を用いて18mL/分で溶出する逆相HPLC (Atlantis T3 19×150mm 5μm分取カラム)により精製し、標題化合物(81mg、64%)を得た。LC-MS m/z 589 (M+H)⁺, 1.03分(保持時間)。

【0615】

実施例131

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸

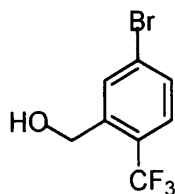
【化468】



【0616】

(5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

【化469】

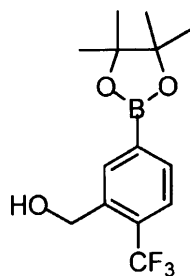


氷浴にて、THF(25mL)中、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸(2.50g、9.29mmol)の溶液に、1.7M BH₃・THF(24.78mL、37.2mmol)を加えた。この反応物を室温で18時間攪拌した。次に、この反応物を氷浴中で冷却し、1.0M BH₃・HF(27.9mL、27.9mmol)を追加し、9時間攪拌した。その後、この反応物をMeOHで急冷し、全溶媒を濃縮した。残渣をEtOAc/飽和NaHCO₃の混合物に溶かし、水、EtOAc(3回)、ブラインで抽出し(extracted water with EtOAc (3X), brine)、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を、ISCO Combiflash Rfを用い、0から3%EtOAc/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(1.20g、81%)を得た。LC-MS m/z 254 (M+H)⁺, 0.99分(保持時間)。

【0617】

(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

【化 4 7 0】



10

この反応物を3本のマイクロ波反応容器中、3つの等しい反応物に分けた。20 mLのマイクロ波反応容器の1、4-ジオキサン（34.2 mL）中、（5-ブromo-2-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（1.918 g、7.52 mmol）の溶液に、ビス（ピナコラト）ジボロン（2.292 g、9.02 mmol）、および酢酸カリウム（2.214 g、22.56 mmol）を加えた。この溶液を窒素で5分間脱気した後、 $(PPh_3)_2PdCl_2$ （0.317 g、0.451 mmol）を加えた。この反応物をマイクロ波反応器にて150℃で20分間加熱した。合わせたサンプルをセライトカラムで濾過し、EtOAcで洗浄した。全溶媒を濃縮した。残渣をEtOAcに溶かし、水（4回）、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を、Isco Combiflash Rfを用い、0から20% EtOAc/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。生成物を、0から20% アセトン/ヘキサンを用いて再精製し、標題化合物（0.722 g、31%）を得た。生成物はLCMS条件では不安定であったので、構造はNMRにより確認した。 ^1H NMR (400 MHz $CDCl_3$) δ ppm 1.39 (s, 12 H) 1.82 (t, $J=6.40$ Hz, 1 H) 4.91 (d, $J=6.02$ Hz, 2 H) 7.67 (d, $J=7.53$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H)。

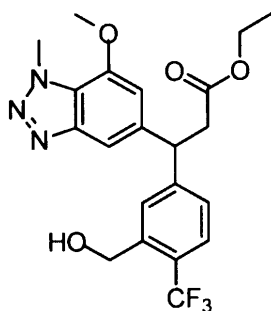
20

【0618】

3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル

【化 4 7 1】

30



40

1, 4-ジオキサン（10 mL）および水（6.25 mL）中、3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル（0.200 g、0.765 mmol）および（5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（0.168 g、0.556 mmol）の溶液に、 Et_3N （0.160 mL、1.148 mmol）および $[RhCl(cod)]_2$ （0.019 g、0.038 mmol）を加えた。この反応物を95℃で2時間加熱した。この時点でさらなる（5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（0.062 g、0.205 mmol）を加え、さらに2時間加熱した。溶媒を濃縮し、残渣を水で希釈し、EtOAcで抽

50

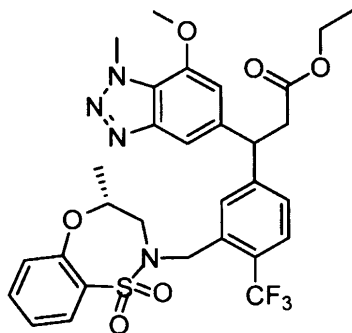
出した（3回）。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を、Iscocombiflash Rfを用い、0から40% EtOAc/DCMで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（1.23 g、28%）を得た。LC-MS m/z 438 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1.02分（保持時間）。

【0619】

3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸エチル

【化472】

10



20

乾燥THF（10 mL）中、3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（0.123 g、0.217 mmol）および1,1-二酸化（R）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（0.055 g、0.260 mmol）の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン（0.108 mL、0.433 mmol）を加えた。この反応物を5分間攪拌した後、ADDP（0.109 g、0.433 mmol）を加え、0℃で10分間、次いで、室温で2時間攪拌した。次に、それを2時間50℃に加熱した。その後、この反応物を0℃に冷却し、さらなるトリブチルホスフィン（0.108 mL、0.433 mmol）を加え、室温で18時間攪拌した。この反応物を0℃に冷却し、さらなるトリブチルホスフィン（0.054 mL、0.217 mmol）を加え、10分間攪拌した。1,1-二酸化（R）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（9.23 mg、0.043 mmol）およびADDP（0.055 g、0.217 mmol）を加え、5時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を、Iscocombiflash Rfを用い、0から50% EtOAc/ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、0から10% EtOAc/DCMで溶出して再精製し、標題化合物（0.080 g、47%）を得た。LC-MS m/z 633 $(\text{M}+\text{H})^+$, 1.22分（保持時間）。

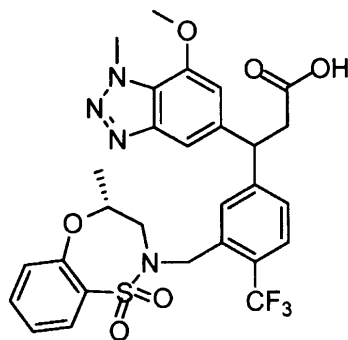
30

【0620】

3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸

40

【化 4 7 3】



10

THF (1 mL)、MeOH (1.000 mL)、および水 (1.000 mL) 中、3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3- (3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4- (トリフルオロメチル) フェニル) プロパン酸エチル (0.080 g、0.102 mmol) の溶液に、LiOH (7.36 mg、0.307 mmol) を加え、室温で5時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、1N HClで酸性化した。水層をEtOAcで抽出し (3回)、合わせた有機層を水 (2回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、溶媒を濃縮した。得られた残渣を、10分で40%から70% CH₃CNおよび水へ移行する直線勾配を用いて18 mL/分で溶出する逆相HPLC (Atlantis T3 19×150 mm 5 μm分取カラム) により精製し、標題化合物 (41 mg、62%) を得た。LC-MS m/z 605 (M+H)⁺, 1.11分 (保持時間)。

20

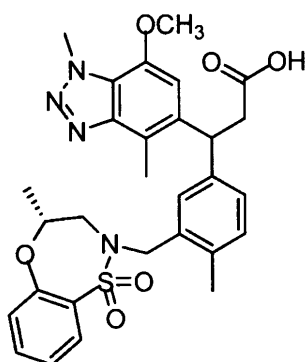
【0621】

実施例 132

3- (7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

30

【化 4 7 4】

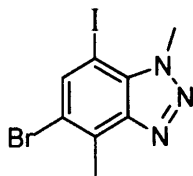


40

【0622】

5-ブromo-7-ヨード-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール

【化 4 7 5】



5～10℃に冷却したAcOH（2mL）とAc₂O（2.98mL、31.5mmol）の攪拌混合物に、NaIO₄（0.378g、1.769mmol）を懸濁させた。濃H₂SO₄（1.792mL、33.6mmol）を非常にゆっくり滴下した。次に、5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（1g、4.42mmol）を加え、室温で16時間攪拌を続けた。この反応混合物を、予め溶解させたNa₂SO₃を含有する氷水に注いだ。15分後、回収した沈澱をEtOAcおよびNa₂SO₃溶液で後処理した。次に、粗生成物を、シリカカートリッジ（40g）で、35分で100%ヘキサンから80%EtOAc／ヘキサンへ移行する勾配を用いて40mL／分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、286mg（18.34%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 351.9, 353.9 (M+H)⁺, 1.03（保持時間）。

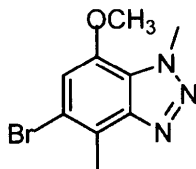
10

【0623】

5-ブロモ-7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

20

【化 4 7 6】



MeOH（5mL）中、5-ブロモ-7-ヨード-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（286mg、0.813mmol）の溶液に、室温で、ヨウ化銅（I）（77mg、0.406mmol）およびCs₂CO₃（530mg、1.625mmol）を加えた。次に、この反応混合物を110℃で40分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させた。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ（12g）で、35分で100%ヘキサンから80%EtOAc／ヘキサンへ移行する勾配を用いて20mL／分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製し、68mg（32.7%）の標題化合物を得た。LC-MS m/z 256.1, 258.0 (M+H)⁺, 0.91（保持時間）。

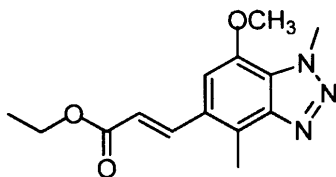
30

【0624】

3-（7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル

40

【化 4 7 7】



DMF（1mL）中、5-ブロモ-7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（88mg、0.344mmol）の溶液に、アクリル

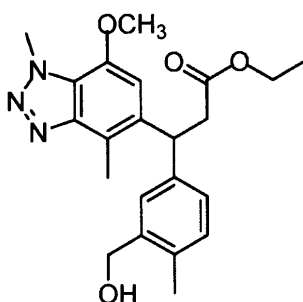
50

酸エチル (206 mg、2.062 mmol)、DIPEA (0.240 mL、1.374 mmol) および Pd(OAc)₂ (11.57 mg、0.052 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて 110 °C で 1 時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で 1 回抽出し、合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄した。有機層を濃縮した。次に、粗生成物を、シリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100 % ヘキサンから 80 % EtOAc / ヘキサンへ移行する勾配を用いて 40 mL / 分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、90 mg (95 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 276.1 (M+H)⁺, 0.93 (保持時間)。

【0625】

3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

【化478】



1, 4-ジオキサン (1 mL) および水 (1.000 mL) 中、3- (7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (90 mg、0.327 mmol)、(3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) ボロン酸 (65.1 mg、0.392 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (16.12 mg、0.033 mmol) の懸濁液に、室温で、Et₃N (0.137 mL、0.981 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 4 時間 95 °C に加熱した。溶媒を減圧下で除去した。次に、粗生成物を、シリカカートリッジ (12 g) で、35 分で 100 % ヘキサンから 80 % EtOAc / ヘキサンへ移行する勾配を用いて 20 mL / 分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、90 mg (69.3 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 398.0 (M+H)⁺, 0.94 (保持時間)。

【0626】

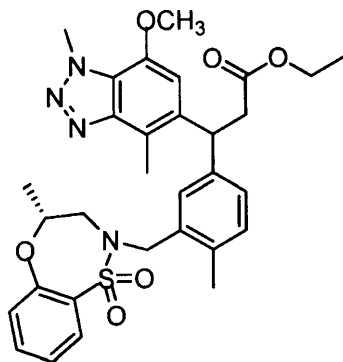
3- (7-メトキシ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル

10

20

30

【化 4 7 9】



10

THF (1 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル(43 mg、0.112 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(26.3 mg、0.123 mmol)、ADDP(56.6 mg、0.224 mmol)の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン(0.056 mL、0.224 mmol)を加えた。添加後、氷浴を外し、室温で2時間撹拌を続けた。溶媒を減圧下で除去した。次に、粗生成物を、シリカカートリッジ(12 g)で、35分で100%ヘキサンから80% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて20 mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、53 mg(71.8%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 593.3 (M+H)⁺, 1.14 (保持時間)。

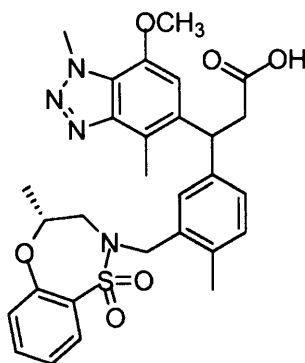
20

【0627】

3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 4 8 0】

30



40

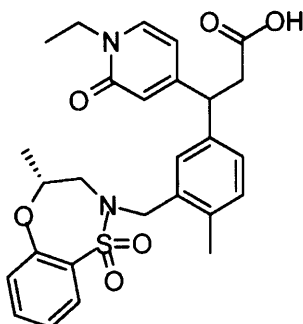
MeOH (1 mL) 中、3-(7-メトキシ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(53 mg、0.089 mmol)の溶液に、NaOH(35.8 mg、0.894 mmol)を加えた。この反応混合物を60℃で2時間撹拌した。次に、この粗物質を室温に冷却した。HCl(1 N)をpH=1まで加えた。固体を濾過し、中性条件下、逆相HPLCにより精製し、23.4 mg(45.5%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 565.2 (M+H)⁺, 1.02 (保持時間)。

【0628】

50

実施例 133

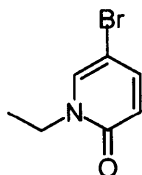
3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸
【化481】



10

【0629】

5-ブロモ-1-エチルピリジン-2 (1H) -オン
【化482】



20

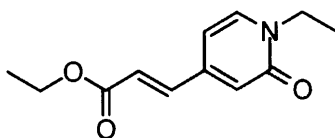
DMF (10 mL) 中、5-ブロモ-2-メトキシピリジン (600 mg、3.19 mmol) の溶液に、ヨードエタン (747 mg、4.79 mmol) および K_2CO_3 (1323 mg、9.57 mmol) を加えた。この反応物を 70℃ で 4 時間攪拌した。次に、溶媒を蒸発させた。残渣に 20 mL の水を加えた後、それを pH = 8 に調整した。EtOAc (3 × 30 mL) で水層を抽出した。合わせた有機層を、 Mg_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得た。次に、この粗生成物を、シリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100% CH_2Cl_2 から 80% MeOH / CH_2CH_3 へ移行する勾配を用いて 40 mL / 分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製し、300 mg (46.5%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 202.1 (M+H)⁺, 0.61 (保持時間)。

30

【0630】

3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E) -エチル
【化483】

40



DMF (20 mL) 中、4-ブロモ-1-エチルピリジン-2 (1H) -オン (285 mg、1.411 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (847 mg、8.46 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (129 mg、0.423 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (729 mg、5.64 mmol) および Pd (

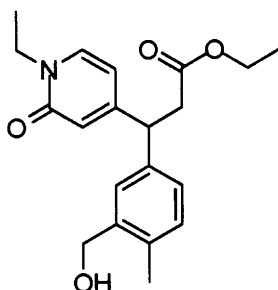
50

OA c) ₂ (47.5 mg、0.212 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波にて 120 °C で 2 時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOA c を加え、層に分けた。水層を EtOA c で 1 回抽出し、合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄した。有機層を濃縮した。次に、粗生成物を、シリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100 % CH₂Cl₂ から 80 % MeOH / CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて 40 mL / 分で溶出する Combi flash Companion を用いて精製し、208 mg (66.6 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 221.9 (M+H)⁺, 0.71 (保持時間)。

【0631】

3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸エチル

【化484】

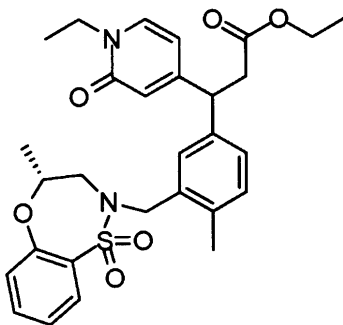


1, 4-ジオキサン (4.5 mL) と水 (1.5 mL) の混合物中、3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E) -エチル (100 mg、0.452 mmol)、(3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) ボロン酸 (90 mg、0.542 mmol) の溶液に、Et₃N (0.189 mL、1.356 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (22.29 mg、0.045 mmol) を加えた。次に、それをマイクロ波にて 150 °C で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (12 g) で、35 分で 100 % CH₂Cl₂ から 80 % MeOH / CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて 20 mL / 分で溶出する Combi flash Companion を用いて精製し、88.5 mg (57 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 344.3 (M+H)⁺, 0.78 (保持時間)。

【0632】

3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化485】



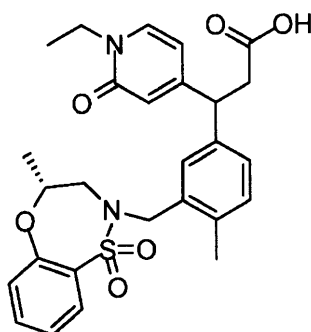
THF (2 mL) 中、3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸メチル (86.5 mg、0.263 mmol) の溶液に、0 °C で、1, 1-二酸化 (R) -4-メ

チル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (88 mg、0.289 mmol) および ADDP (133 mg、0.525 mmol) を加えた。次に、トリブチルホスフィン (106 mg、0.525 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (12 g) で、35分で100% CH₂Cl₂ から80% MeOH/CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて20 mL/分で溶出する Combiflash Companionを用いて精製し、56 mg (39.6%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 539.3 (M+H)⁺, 1.05 (保持時間)。

【0633】

3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化486】



MeOH (1 mL) および水 (0.1 mL) 中、3- (1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル (56 mg、0.104 mmol) の溶液に、LiOH (24.90 mg、1.040 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温で4時間攪拌した。HCl (1 N) を pH = 1 まで加えた。固体を濾過し、中性条件下で逆相 HPLC により精製し、40 mg (75%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 511.3 (M+H)⁺, 0.91 (保持時間)。

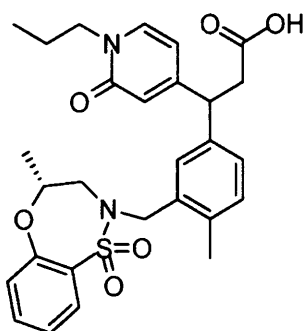
【0634】

実施例 134

3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸

酸

【化487】



【0635】

5-ブromo-1-プロピルピリジン-2 (1H) -オン

10

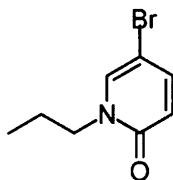
20

30

40

50

【化 4 8 8】



DMF (10 mL) 中、5-ブロモピリジン-2 (1H) -オン (600 mg、3.45 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (1906 mg、13.79 mmol) および 1-ヨードプロパン (879 mg、5.17 mmol) を加えた。次に、この反応物を 70 °C で 4 時間攪拌した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で 1 回抽出し、合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄した。有機層を濃縮した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100 % CH_2Cl_2 から 80 % MeOH / CH_2Cl_2 へ移行する勾配を用いて 40 mL / 分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、600 mg (83 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 216.2 (M+H)⁺, 0.68 (保持時間)。

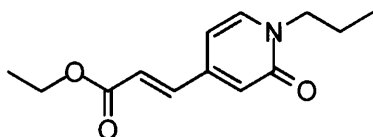
10

【0636】

3- (2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E) -エチル

20

【化 4 8 9】



DMF (20 mL) 中、4-ブロモ-1-プロピルピリジン-2 (1H) -オン (620 mg、2.87 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (1724 mg、17.22 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (262 mg、0.861 mmol)、*N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (1483 mg、11.48 mmol) および $Pd(OAc)_2$ (97 mg、0.430 mmol) を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて 120 °C で 2 時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAc を加え、層に分けた。水層を EtOAc で 1 回抽出し、合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄した。有機層を濃縮した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (40 g) で、35 分で 100 % CH_2Cl_2 から 80 % MeOH / CH_2Cl_2 へ移行する勾配を用いて 40 mL / 分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、532 mg (79 %) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 235.9 (M+H)⁺, 0.77 (保持時間)。

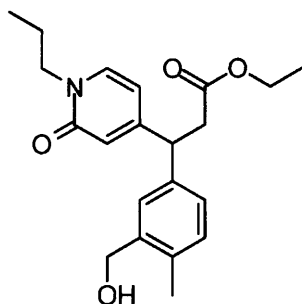
30

【0637】

3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸エチル

40

【化 4 9 0】



10

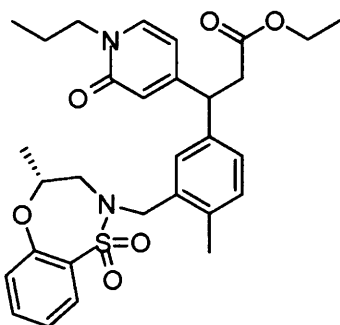
1, 4-ジオキサン (4.5 mL) と水 (1.5 mL) の混合物中、3-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) アクリル酸 (E)-エチル (150 mg、0.638 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (127 mg、0.765 mmol)、Et₃N (194 mg、1.913 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (31.4 mg、0.064 mmol) を加えた。次に、それをマイクロ波にて 150 °C で 1 時間加熱した。溶媒を減圧下で除去した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (12 g) で、35 分で 100% CH₂Cl₂ から 80% MeOH/CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて 20 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、107 mg (47%) の

20

【0638】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸エチル

【化 4 9 1】



30

THF (2 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸メチル (107 mg、0.312 mmol) の溶液に、0 °C で、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (104 mg、0.343 mmol) および ADDP (157 mg、0.623 mmol) を加えた。次に、トリブチルホスフィン (126 mg、0.623 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に温め、2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (12 g) で、35 分で 100% CH₂Cl₂ から 80% MeOH/CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて 20 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製し、160 mg (93%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 553.5 (M+H)⁺, 1.10 (保持時間)。

40

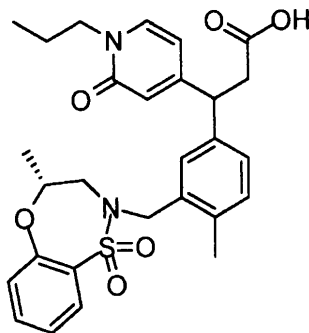
【0639】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒド

50

ロー 2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)
)-3-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン
酸

【化 4 9 2】



10

MeOH (1 mL) および水 (0.1 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(2-オキソ-1-プロピル-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) プロパン酸エチル (160 mg、0.289 mmol) の溶液に、LiOH (69.3 mg、2.89 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を室温で4時間攪拌した。HCl (1 N) を pH = 1 まで加えた。固体を濾過し、逆中性条件下で相 HPLC により精製し、31.8 mg (20.94%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 525.4 (M+H)⁺, 0.95 (保持時間)。

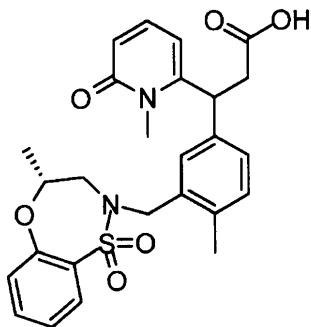
20

【0640】

実施例 135

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル) プロパン酸

【化 4 9 3】

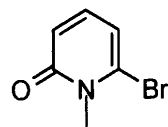


30

【0641】

6-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン

【化 4 9 4】



40

DMF (10 mL) 中、6-ブロモピリジン-2(1H)-オン (500 mg、2.87 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (1191 mg、8.62 mmol) および MeI (612 mg、4.31 mmol) を加えた。この反応混合物を 80 °C で 2 時間攪拌した。

50

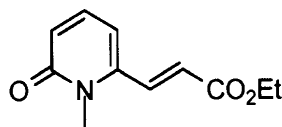
水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ(40g)で、35分で100%CH₂Cl₂から80%MeOH/CH₂Cl₂へ移行する勾配を用いて40mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、280mg(51.8%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 188.0 (M+H)⁺, 0.54(保持時間)。

【0642】

3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化495】

10



DMF(10mL)中、6-ブロモ-1-メチルピリジン-2(1H)-オン(280mg、1.489mmol)の溶液に、トリ-オ-トリルホスフィン(136mg、0.447mmol)、アクリル酸エチル(895mg、8.94mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(770mg、5.96mmol)を加えた。次に、Pd(OAc)₂(50.2mg、0.223mmol)を加えた。この反応混合物をマイクロ波にて120℃で4時間加熱した。水を加えてこの反応物を急冷した。EtOAcを加え、層に分けた。水層をEtOAcで1回抽出し、合わせた有機層をブラインで1回洗浄した。有機層を濃縮した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ(40g)で、35分で100%CH₂Cl₂から80%MeOH/CH₂Cl₂へ移行する勾配を用いて40mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、96mg(31.1%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 208.1 (M+H)⁺, 0.62(保持時間)。

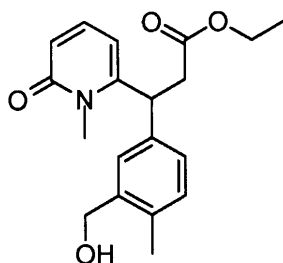
20

【0643】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)プロパン酸エチル

【化496】

30



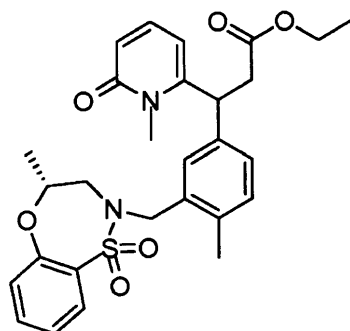
40

1,4-ジオキサン(4.5mL)および水(1.5mL)中、3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-2-イル)アクリル酸(E)-エチル(95mg、0.458mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(91mg、0.550mmol)および[RhCl(cod)]₂(22.60mg、0.046mmol)を加えた。次いで、この反応混合物をマイクロ波にて120℃で1時間を加熱した。溶媒を減圧下で除去した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ(12g)で、35分で100%CH₂Cl₂から80%MeOH/CH₂Cl₂へ移行する勾配を用いて20mL/分で溶出するCombiflash Companionを用いて精製し、130mg(86%)の標題化合物を得た。LC-MS m/z 330.2 (M+H)⁺, 0.75(保持時間)。

50

【0644】

3- (4-メチル-3- (((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) プロパン酸エチル
【化497】



10

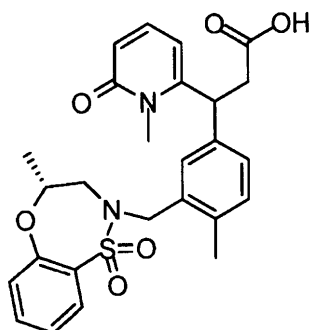
THF (2 mL) 中、3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) プロパン酸メチル (95 mg、0.301 mmol) の溶液に、0℃で、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (101 mg、0.331 mmol) および ADDP (152 mg、0.602 mmol) を加えた。次に、トリブチルホスフィン (122 mg、0.602 mmol) を加えた。この反応混合物を室温に温め、2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。その後、粗生成物を、シリカカートリッジ (12 g) で、35分で100% CH₂Cl₂ から80% MeOH/CH₂Cl₂ へ移行する勾配を用いて20 mL/分で溶出する Combiflash Companion を用いて精製し、150 mg (95%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 525.4 (M+H)⁺, 1.02 (保持時間)。

20

【0645】

3- (4-メチル-3- (((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) プロパン酸
【化498】

30



40

MeOH (2 mL) 中、3- (4-メチル-3- (((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) -3- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-2-イル) プロパン酸エチル (95 mg、0.181 mmol) の溶液に、0℃で、LiOH (4.34 mg、0.181 mmol) を加えた。次いで、この反応混合物を室温に温め、1.5時間攪拌した。HCl (1 N) を pH=1 まで加えた。固体を濾過し、中性条件下で逆相 HPLC により精製し、31.8 mg (20.94%) の標題化合物を得た。LC-MS m/z 497.3 (M+H)⁺, 0.87 (保持時間)。

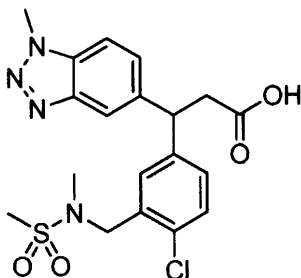
50

【0646】

実施例136

3- {4-クロロ-3- [(N-メチルメタンスルホンアミド) メチル] フェニル} -3
 - (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化499】

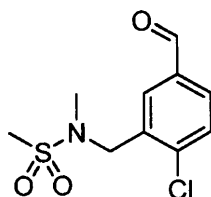


10

【0647】

N- (2-クロロ-5-ホルミルベンジル) -N-メチル-メタンスルホンアミド

【化500】



20

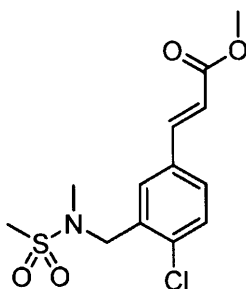
MeCN中、4-クロロ-3- (ブロモメチル) ベンズアルデヒド (0.25 g、1.07 mmol)、N-メチルメタンスルホンアミド (0.129 g、1.18 mmol) および K_2CO_3 (0.163 g、1.18 mmol) の混合物を N_2 下で一晩、室温で攪拌した。この混合物を水で希釈し、DCMで抽出した (3回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。濾過および濃縮乾固し、生成物を黄色油状物として得 (0.247 g、88%)、それ以上精製せずに使用した。LCMS ($M+18$) + 279, RT 1.15分。

30

【0648】

(E)-3- {4-クロロ-3- [(メタンスルホニル-メチル-アミノ) -メチル] -フェニル} -アクリル酸メチルエステル

【化501】



40

N_2 下、0℃で、THF (10 mL) 中、t-BuOK (0.212 g、1.89 mmol) の攪拌溶液を、ホスホノ酢酸トリメチル (0.403 g、2.17 mmol) で処理した。30分後、THF (2 mL) 中、N- (2-クロロ-5-ホルミルベンジル) -N-メチル-メタンスルホンアミド (0.247 g、0.94 mmol) の溶液を加えた。この混合物を3時間攪拌した後、 NH_4Cl (飽和水溶液) で処理し、水で希釈し、

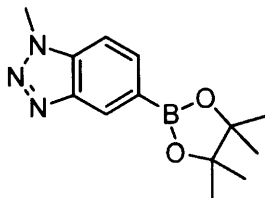
50

DCMで抽出した（3回）。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させた。濾過および濃縮乾固した後、シリカゲルクロマトグラフィー（100%DCM）により精製し、生成物を無色の固体として得た（0.277g、92%）。LCMS ($M+18$)+ 335/337|(Cl), RT 1.30分。

【0649】

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-ベンゾトリアゾール

【化502】



10

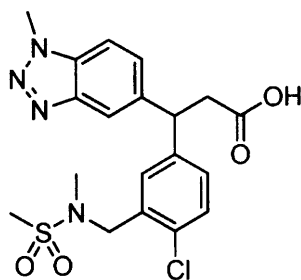
ジオキサン中、5-ブロモ-1-メチルベンゾトリアゾール（PCT国際出願2012119046に従って製造；1.28g、6.04mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.69g、6.04mmol）、KOAc（1.18g、12.08mmol）およびPdCl₂（dppf）（0.221g、0.30mmol）の攪拌混合物をN₂で10分間脱気した後、90℃で5時間加熱した。冷却後、この混合物を水とEtOAcとで分液した。有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（EtOAc／石油勾配0～40%）により精製し、生成物（1.21g、72%）を得た。LCMS ($M+H$)⁺ 260, RT 1.30分。

20

【0650】

3-{4-クロロ-3-[(N-メチルメタンスルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化503】



30

(E)-3-{4-クロロ-3-[(メタンスルホニル-メチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-アクリル酸メチルエステル（0.117g、0.37mmol）、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-ベンゾトリアゾール（0.191g、0.74mmol）、[RhCl(cod)]₂（0.009g、0.02mmol）、Et₃N（0.056g、0.55mmol）、1,4-ジオキサン（0.18mL）および水（1.23mL）の攪拌混合物を反応バイアル中、95℃で18時間加熱した。LiOH（1M、2mL）を加え、この混合物を室温で2時間攪拌した。この混合物をクエン酸（5%水溶液）で処理し、CHCl₃：IPA（3：1、2回）で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。分取HPLC（Agilent、ギ酸法およびAgilent TFA）により精製し、生成物を無色の油状物として得た（0.028g、17%）。LCMS ($M+H$)⁺ 437/439(Cl), RT 0.99分。

40

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 7.92 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.56-7.46 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.29 (1H, dd), 4.75 (1H, t), 4.44 (2H, s), 4.31 (3H, s), 3.18 (2H, d),

50

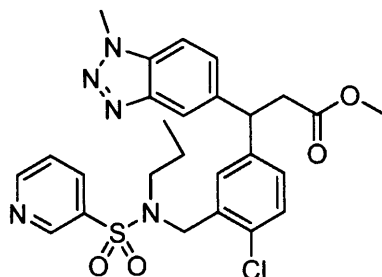
2.92 (3H, s), 2.76 (3H, s)。

【0651】

実施例 137

3- {4-クロロ-3- [(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェニル} -3- (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル

【化504】

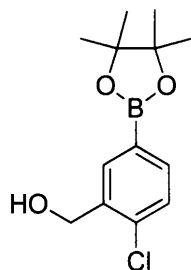


10

【0652】

[2-クロロ-5-(3, 3, 4, 4-テトラメチル-ジオキサボロラン-1-イル)-フェニル]-メタノール

【化505】



20

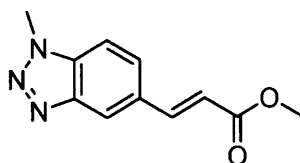
ジオキサン中、5-ブロモ-2-クロロベンジルアルコール (4.10 g、18.0 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (5.53 g、21.6 mmol) および KOAc (7.05 g、71.8 mmol) の攪拌混合物を N₂ で脱気し、(PPh₃)₂PdCl₂ (0.756 g、1.08 mmol) で処理し、還流下で 2.5 時間加熱した。この反応物を水で希釈し、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (50% DCM/石油) により精製し、無色の固体 (3.5 g、73%) を得た。やや純度の低い材料のさらなる画分が黄色油状物として単離された (1.0 g、12%)。LCMS (M+18)+ 286/288(Cl), RT 1.38 分。

30

【0653】

(E)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-アクリル酸メチルエステル

【化506】



40

THF (100 mL) 中、t-BuOK (2.10 g、18.6 mmol) の攪拌溶液を N₂ 下、0℃ で、ホスホノ酢酸トリメチル (4.30 g、23.3 mmol) で処理した。30 分後、1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-カルバルデヒ

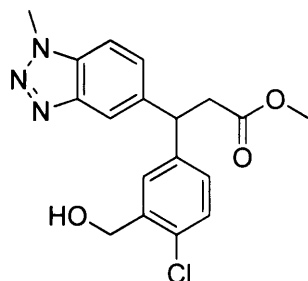
50

ド (2.50 g、15.5 mmol) を少量ずつゆっくり加えた。1 時間後、この混合物を NH_4Cl (飽和水溶液) で処理し、水で希釈した後、*n*-ヘプタンで抽出したところ (3 回)、沈澱が生じ、これを濾過により単離した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、ベージュ色の固体を得、これをトルエンで洗浄し、真空下で乾燥させた。この材料を上記の沈澱と合わせ、生成物をベージュ色の固体を得た (3.1 g、92%)。LCMS (M+H)⁺ 218, RT 1.12 分。

【0654】

3-(4-クロロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル

【化507】

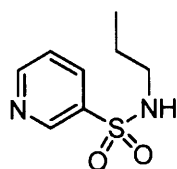


[2-クロロ-5-(3,3,4,4-テトラメチル-ジオキサボロラン-1-イル)-フェニル]-メタノール (0.927 g、3.45 mmol)、(E)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-アクリル酸メチルエステル (0.500 g、2.30 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (0.057 g、0.12 mmol)、Et₃N (0.349 g、3.45 mmol)、1,4-ジオキサン (1.2 mL) および水 (7.7 mL) の攪拌混合物を 95℃ で 6 時間加熱した。さらなる [2-クロロ-5-(3,3,4,4-テトラメチル-ボロラン-1-イル)-フェニル]-メタノール (0.5 当量) および $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (0.050 g、0.10 mmol) を加え、この混合物を再び 16 時間加熱した。この混合物を水で希釈し、 CHCl_3 : IPA (3 : 1、3 回) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を MeOH に取り、この溶液を 2 滴の濃 HCl で処理した後、還流下で 4 時間攪拌した。濃縮乾固した後、シリカゲルクロマトグラフィー (100% DCM) により精製し、生成物を白色固体として得た (0.560 g、68%)。LCMS (M+H)⁺ 360/362(Cl), RT 1.18 分。

【0655】

ピリジン-3-スルホン酸プロピルアミド

【化508】



DCM (4 mL) 中、3-ピリジルスルホニルクロリド塩酸塩 (0.240 g、1.12 mmol) および $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.217 g、1.68 mmol) の攪拌溶液を、4℃ で、*n*-プロピルアミン (0.166 g、2.80 mmol) で処理した。3 時間後、この反応物を NaHCO_3 (飽和水溶液) で希釈し、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、黄色油状物を得た (0.217 g、97%)。LCMS MH⁺ 201, (M-H)⁻ 199, RT 0.95 分。

【0656】

3-{4-クロロ-3-[(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェ

10

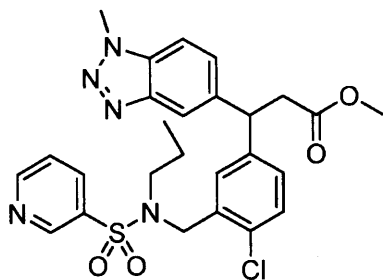
20

30

40

50

ニル} - 3 - (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパ
ン酸メチル
【化509】



10

THF (2 mL) 中、3- (4-クロロ-3-ヒドロキシメチルフェニル) - 3 - (1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル) - プロピオン酸メチルエステル (0.250 g、0.69 mmol)、ピリジン-3-スルホン酸プロピルアミド (0.139 g、0.69 mmol) および 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.354 g、1.39 mmol) の攪拌溶液を、N₂ 下、4 °C で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.284 g、1.39 mmol) で処理した。粘稠な懸濁液が生じ、この混合物を THF (4 mL) で希釈した後、室温に温めた。16 時間後、この混合物を 4 °C に冷却し、さらなる 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.354 g、1.39 mmol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.284 g、1.39 mmol) で処理した。室温でさらに 6 時間後、この混合物を水で処理し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を勾配溶出 (100% DCM から DCM 中 40% EtOAc) によるシリカゲルクロマトグラフィー、次いで、分取 HPLC により精製し、生成物を無色の固体として得た (0.040 g、11%)。LCMS MH⁺ 542/544(Cl), RT 1.38 分。

20

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.94 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.19 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.32-7.25 (2H, m), 4.73 (1H, t), 4.51 (2H, s), 4.32 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.20 (2H, dd), 3.17-3.08 (2H, m), 1.35-1.27 (2H, m), 0.66 (3H, t)。

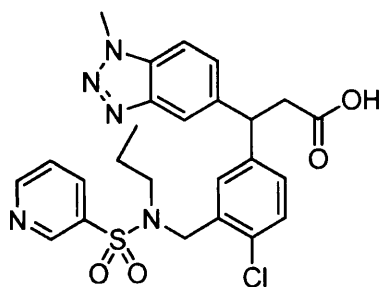
30

【0657】

実施例 138

3- {4-クロロ-3- [(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェニル} - 3 - (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化510】



40

MeOH (6 mL) 中、3- {4-クロロ-3- [(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェニル} - 3 - (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸メチル (0.10 g、0.18 mmol) の溶液を LiOH (1 M 水溶液、4 mL) で処理し、室温で一晩攪拌した。この溶液を水で希釈し、pH 4~5 に調整し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を水およびブラインで

50

洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をphenomenixシリカカートリッジにより精製した。LC/MSは不十分な純度を示したので、残渣をEtOAcに取り、NaOHで抽出した（2回、2M）。合わせた水層をEtOAcで洗浄した後、クエン酸（pH約4～5）で酸性化した。水層をEtOAcで抽出し（3回）、これらの合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、生成物を無色の固体として得た（0.019g、20%）。LCMS (M+H)⁺ 528/530(Cl), RT 1.09分。

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.93 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.20-8.15 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.44-7.39 (1H, m), 7.29 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.51 (2H, s), 4.32 (3H, s), 3.18-3.09 (4H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 0.65 (3H, t)。

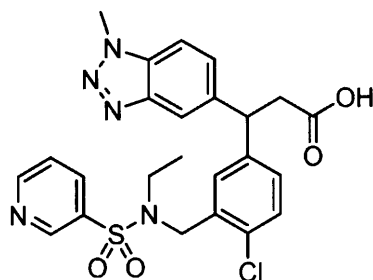
10

【0658】

実施例139

3- {4-クロロ-3- [(N-エチルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェニル} -3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化511】

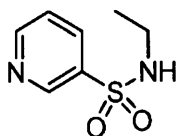


20

【0659】

ピリジン-3-スルホン酸エチルアミド

【化512】



30

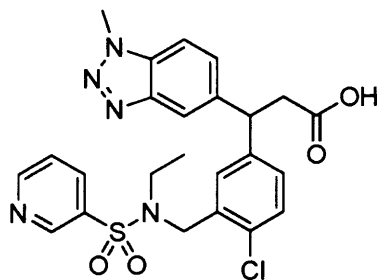
ピリジン-3-スルホン酸ロピルアミドと同様の手順を用い、3-ピリジルスルホニルクロリド塩酸塩（0.300g、1.40mmol）、iPr₂NEt（0.217g、1.68mmol）、エチルアミン（THF中2M、1.40mL、2.8mmol）およびDCM（4mL）を用いて製造し、黄色油状物（0.161g、62%）を得た。LCMS M-H 185, RT 0.58分。

【0660】

40

3- {4-クロロ-3- [(N-エチルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェニル} -3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 5 1 3】



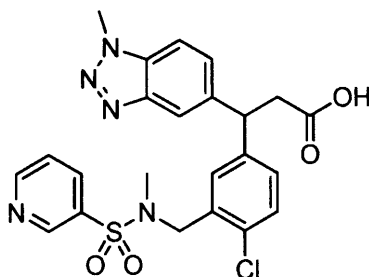
3-(4-クロロ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル(0.250g、0.69mmol)およびピリジン-3-スルホン酸エチルアミド(0.129g、0.69mmol)から、3-{4-クロロ-3-[(N-プロピルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸と同様の手順を用いて製造し、無色の油状物(0.043g、12%)を得た。LCMS (M-H)- 514.00, RT 1.04分。¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.94 (1H, d), 8.76 (1H, dd), 8.18 (1H, dt), 7.89 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.48 (1H, dd), 7.43 (1H, s), 7.29 (2H, s), 4.70 (1H, t), 4.54 (2H, s), 4.32 (3H, s), 3.30-3.24 (2H, m), 3.21-3.09 (2H, m), 0.95 (3H, t)。

【0661】

実施例 140

3-{4-クロロ-3-[(N-メチルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

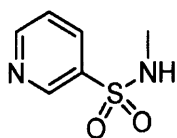
【化 5 1 4】



【0662】

ピリジン-3-スルホン酸メチルアミド

【化 5 1 5】



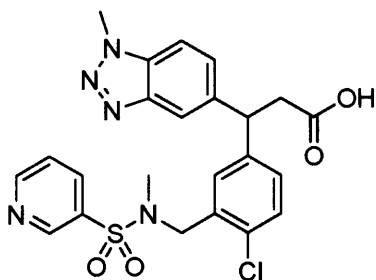
ピリジン-3-スルホン酸プロピルアミドと同様の手順を用い、3-ピリジルスルホニルクロリドヒドロクロリド(0.355g、1.40mmol)、メチルアミン(MeOH中33%、3mL、過剰)およびDCM(3mL)を用いて製造し、白色固体(0.357g、定量的)を得た。LCMS M-H 173, RT 0.54分。

【0663】

3-{4-クロロ-3-[(N-メチルピリジン-3-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

ル} - 3 - (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化516】



10

N2下、THF (4 mL) 中、3-(4-クロロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (0.120 g, 0.33 mmol)、ピリジン-3-スルホン酸メチルアミド (0.057 g, 0.33 mmol) および1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.168 g, 0.67 mmol) の攪拌溶液を、トリ-n-ブチルホスフィン (0.135 g, 0.67 mmol) で処理した。16時間後、この混合物をさらなる1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (0.168 g, 0.67 mmol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.135 g, 0.67 mmol) で処理した。さらに4時間後、この混合物をLiOH (1 M水溶液、3 mL) で処理し、さらに3時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、EtOAcで洗浄した (3回)。水相を1 M HClで酸性化し、iPrOH/CHCl3 (1/3) で抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCにより精製し、生成物を灰白色固体として得た (0.022 g, 13%)。LCMS M-H 500/502, RT 1.00分。¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 8.98 (1H, d), 8.88-8.76 (1H, m), 8.30-8.18 (1H, m), 7.89 (1H, s), 7.76-7.60 (2H, m), 7.60-7.44 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.36-7.25 (2H, m), 4.75 (1H, t), 4.53-4.34 (2H, m), 4.34-4.25 (3H, m), 3.08-2.88 (2H, m), 2.82-2.64 (3H, m)。

20

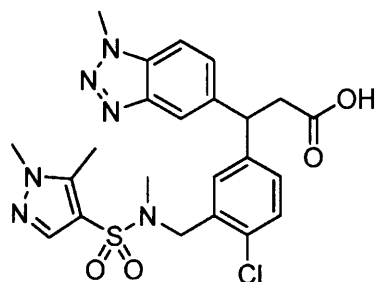
【0664】

30

実施例141

3-{4-クロロ-3-[(N-メチル-1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド)メチル]フェニル}-3-(1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化517】

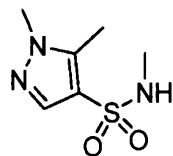


40

【0665】

1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸メチルアミド

【化 5 1 8】



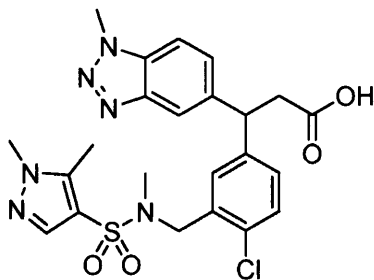
ピリジン-3-スルホン酸プロピルアミドと同様の手順により、1,4-ジメチルピラゾール-4-イルスルホニルクロリド (0.389 g、2.00 mmol)、メチルアミン (MeOH 中 33%、3 mL、過剰) および DCM (2 mL) を用いて製造し、白色固体 (0.312 g、83%) を得た。LCMS M-H 190, RT 0.59 分。

10

【0666】

3- {4-クロロ-3- [(N-メチル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホンアミド) メチル] フェニル} -3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 5 1 9】



20

N₂ 下、THF (2 mL) 中、3-(4-クロロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (0.125 g、0.35 mmol)、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-スルホン酸メチルアミド (0.066 g、0.35 mmol) および 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.177 g、0.69 mmol) の攪拌溶液を、トリ-n-ブチルホスフィン (0.139 g、0.69 mmol) で処理した。16 時間後、この混合物をさらなる 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.177 g、0.69 mmol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.139 g、0.69 mmol) で処理した。室温でさらに 6 時間後、この混合物を水で処理し、EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカクロマトグラフィー (MeOH/DCM 勾配 0~10%) により精製して固体を得、これを MeOH (0.5 mL) に取り、LiOH (1 M 水溶液、3 mL) で処理し、2 時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、DCM で洗浄した。水相を 1 M HCl で酸性化し、iPrOH/CHCl₃ で抽出した (2 回、1/3)。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC により精製し、生成物を無色の固体として得た (0.009 g、5%)。LCMS(M-H)- 515, RT 1.03 分。¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 7.93-7.85 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.45-7.36 (1H, m), 7.36-7.25 (2H, m), 4.79-4.70 (1H, m), 4.31 (3H, s), 4.25 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.00 (2H, d), 2.58 (3H, s), 2.52 (3H, s)。

30

40

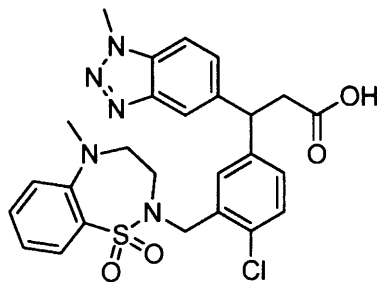
【0667】

実施例 142

3-(4-クロロ-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

50

【化 5 2 0】

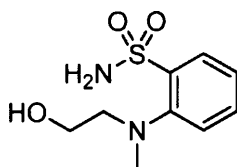


10

【0 6 6 8】

2-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチルーアミノ]-ベンゼンスルホンアミド

【化 5 2 1】



20

2-フルオロベンゼンスルホンアミド (3.00 g、17.1 mmol)、2-(メチルアミノ)エタノール (2.57 g、34.3 mmol)、 Cs_2CO_3 (11.2 g、34.3 mmol) および DMSO (11 mL) の攪拌混合物を 120℃ で 48 時間加熱した。この混合物を室温に冷却し、さらなる 2-(メチルアミノ)エタノール (2.57 g、34.3 mmol) および Cs_2CO_3 (11.2 g、34.3 mmol) で処理し、120℃ でさらに 16 時間加熱した。冷却後、この混合物を水で希釈し、DCM で抽出した (3 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、無色の油状物 (1.8 g、46%) を得た。LCMS MH+ 231, RT 0.93 分。

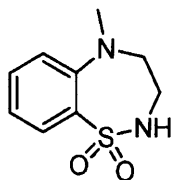
【0 6 6 9】

1, 1-二酸化 5-メチルー 2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5]

チアジアゼピン

30

【化 5 2 2】



THF (260 mL) 中、2-[(2-ヒドロキシーエチル)-メチルーアミノ]-ベンゼンスルホンアミド (1.20 g、5.21 mmol) および 1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (2.66 g、10.4 mmol) の攪拌溶液を 4℃ で、トリ-n-ブチルホスフィン (2.13 g、10.4 mmol) で処理した。この混合物を室温に温め、一晚攪拌した後、濃縮乾固した。残渣をシリカクロマトグラフィー (50% DCM / 石油、次いで、100% DCM で溶出) に付した。一画分で沈澱が生じ、これを濾過により単離し、真空下で乾燥させ、生成物を黄色固体として得た (0.383 g、76%)。さらに 0.080 g が不純物画分からの分取 HPLC により得られた。LCMS MH+ 213, RT 0.98 分。

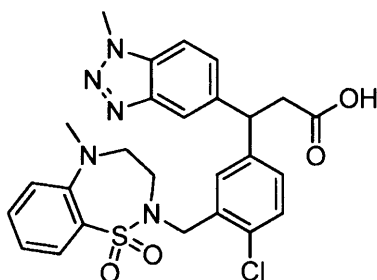
40

【0 6 7 0】

3-(4-クロロ-3-((5-メチルー 1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン-2 (3H)-イル)メチル)フェニル)-3-(

50

1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸
【化523】



10

THF (2 mL) 中、3-(4-クロロ-3-ヒドロキシメチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (0.254 g、0.71 mmol)、1,1-二酸化5-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン (0.100 g、0.47 mmol)、および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.240 g、0.94 mmol) の攪拌溶液を4℃で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.193 g、0.94 mmol) で処理した。粘稠な懸濁液が生じたためにさらなるTHF (4 mL) を加え、この混合物を室温に温めた。4時間後、この混合物を4℃に冷却し、さらなる1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (0.240 g、0.94 mmol) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.193 g、0.94 mmol) で処理した。この混合物を室温に温め、室温で16時間攪拌した後、NaOH (2 M、2 mL) で処理し、さらに3時間攪拌した。この混合物を、クエン酸を用いて酸性化し、EtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。反復HPLCにより精製し、生成物を無色の油状物として得た (0.004 g、2%)。LCMS MH⁺ 540, RT 1.12分。¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 7.88 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.50 (3H, d), 7.34-7.25 (2H, m), 7.18 (1H, d), 7.06 (1H, t), 4.75 (1H, t), 4.31 (5H, s), 3.41 (2H, s), 3.03 (3H, s), 2.99 (2H, dd)。

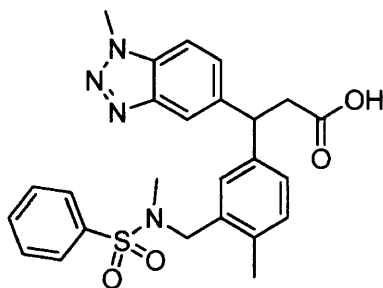
20

【0671】

実施例143

30

3-(1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸
【化524】

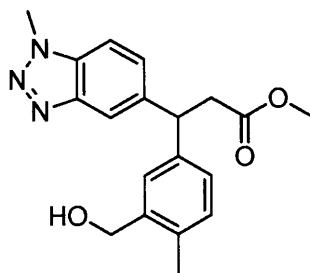


40

【0672】

3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル

【化 5 2 5】

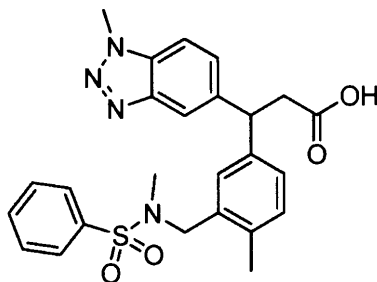


(E) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - アクリル酸メチルエステル (0.325 g、1.50 mmol)、3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチルベンゼンボロン酸 (0.498 g、3.0 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (0.037 g、0.08 mmol)、 Et_3N (0.3 mL、2.25 mmol)、1,4 - ジオキサン (5 mL) および水 (0.5 mL) の攪拌混合物を 95 °C で 3 時間加熱した。室温に冷却後、この混合物を水で希釈し、 EtOAc で抽出した (3 回)。合わせた有機層を水およびブラインで連続的に洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc / 石油勾配 30 ~ 80 %) を用いて精製し、生成物を白色固体として得た (0.406 g、80 %)。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ 340, RT 1.16 分。

【0673】

3 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 3 - {4 - メチル - 3 - [(N - メチルベンゼンスルホンアミド) メチル] フェニル} プロパン酸

【化 5 2 6】



3 - (4 - クロロ - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3H) - イル) メチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸と同様の手順により、3 - (3 - ヒドロキシメチル - 4 - メチル - フェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - プロピオン酸メチルエステル (0.123 mg、0.36 mmol) および N - メチルベンゼンスルホンアミド (0.062 g、0.36 mmol) を用い、HPLC (Agilent ギ酸) により精製して製造し、成物を無色の油状物として得た (0.040 g、23 %)。LCMS $(\text{M}+\text{H})^+$ 479, RT 1.06 分。

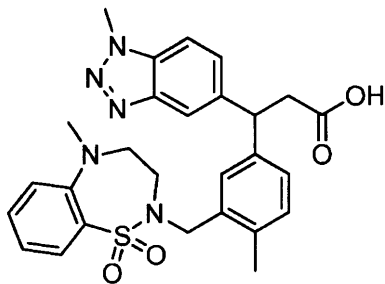
^1H NMR (400 MHz, Me- d_3 -OD): 7.91-7.82 (3H, m), 7.74-7.60 (4H, m), 7.46 (1H, d), 7.21-7.10 (3H, m), 4.67 (1H, t), 4.29 (3H, s), 4.13 (2H, s), 3.01 (2H, d), 2.46 (3H, s), 2.40-2.30 (3H, m)。

【0674】

実施例 144

3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 5 2 7】



10

3- {4-クロロ-3- [(N-メチルピリジン-3-スルホンアミド) メチル] フェニル} -3- (1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) プロパン酸と同様の手順を用い、1, 1-二酸化5-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン (0.080 g、0.38 mmol) および 3- (3-ヒドロキシメチル-4-メチル-フェニル) -3- (1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル) -プロピオン酸メチルエステル (0.192 g、0.57 mmol) を用い、HPLC (Agilent、ギ酸) により精製して製造し、無色の固体 (0.038 g、19%) を得た。LCMS (M+H)⁺ 520, RT 1.10分。

¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 7.90-7.85 (2H, m), 7.66 (1H, d), 7.58-7.50 (1H, m), 7.48 (1H, dd), 7.27-7.13 (4H, m), 7.08 (1H, t), 4.68 (1H, t), 4.31 (3H, s), 4.20 (2H, s), 3.26 (4H, s), 3.14 (2H, d), 3.02 (3H, s), 2.33 (3H, s)。

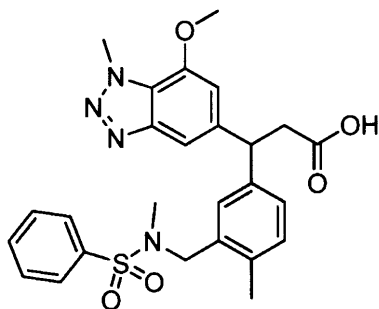
20

【0 6 7 5】

実施例 1 4 5

3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-5-イル) -3- {4-メチル-3- [(N-メチルベンゼンスルホンアミド) メチル] フェニル} プロパン酸

【化 5 2 8】

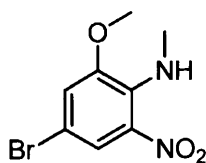


30

【0 6 7 6】

4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロ-N-メチルアニリン

【化 5 2 9】



40

DMF (3 mL) 中、2-メトキシ-4-ブロモ-6-ニトロアニリン (0.525 g、2.13 mmol) の攪拌溶液を 4℃で、NaH (0.051 g、2.13 mmol) で処理した。30分後、この混合物を MeI で処理した。さらに30分後、この混合物を

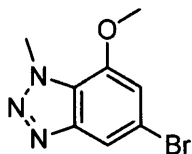
50

水で希釈し、濾過した。濾液を乾燥させて生成物を赤色固体として得、それ以上精製せずに使用した（0.486 g、87%）。LCMS MH⁺ 261/263, RT 1.42分。

【0677】

5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール

【化530】



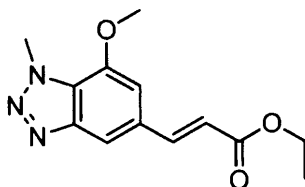
10

AcOH（氷状、15 mL）中、4-ブロモ-2-メトキシ-6-ニトロ-N-メチルアニリン（0.527 g、2.02 mmol）および亜鉛末（0.65 g、10 mmol）の混合物を室温で20分撹拌した。この混合物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固し、残渣をH₂SO₄（10%水溶液、20 mL）に溶かした。4℃に冷却後、この撹拌溶液をNaNO₂（0.167 g、2.42 mmol）で3回に分けて処理した。30分後、この溶液を水で希釈し、EtOAcで抽出した（3回）。合わせた有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濾過し、縮乾固して生成物を得、それ以上精製せずに使用した（0.515 g、定量的）。LCMS (M+H)⁺ 242/244, RT 1.23分。

【0678】

(E)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-アクリル酸エチルエステル

【化531】



30

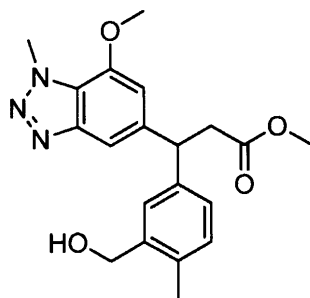
DMF（15 mL）中、5-ブロモ-7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール（564 mg、2.33 mmol）の撹拌溶液をアクリル酸エチル（0.43 mL、4.66 mmol）およびDIPEA（1.03 mL、5.81 mmol）で処理し、N₂で10分間脱気した後、Pd(OAc)₂（0.052 g、0.23 mmol）およびトリ-2-トリルホスフィン（0.143 g、0.47 mmol）で処理した。この混合物を140℃で90分間撹拌した後、冷却し、水で希釈した。DCMで抽出し（3回）、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固し、シリカクロマトグラフィー（EtOAc／石油、勾配20～70%）により生成物を白色固体として得た（0.582 g、96%）。LCMS (M+H)⁺ 262, RT 1.28分。

【0679】

3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸エチルエステル

40

【化 5 3 2】



10

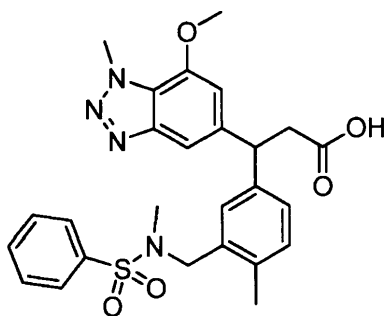
3-(3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチル-フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステルと同様の手順により、(E)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-アクリル酸エチルエステル(0.261g、1mmol)、3-ヒドロキシメチル-4-メチルベンゼンボロン酸(0.249g、1.5mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (0.025g、0.05mmol)、 Et_3N (0.20mL、1.5mmol)、1,4-ジオキサン(2mL)および水(0.2mL)を用いて製造し、次いで、シリカクロマトグラフィー(EtOAc /石油 勾配0~60%)により白色固体(0.143g、37%)を得た。LCMS (M+H)⁺ 384, RT 1.26分。

【0680】

20

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-イル)-3-{4-メチル-3-[(N-メチルベンゼンスルホンアミド)メチル]フェニル}プロパン酸

【化 5 3 3】



30

3-(4-クロロ-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸と同様の手順により、3-(3-ヒドロキシメチル-4-メチル-フェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-プロピオン酸エチルエステル(0.116mg、0.30mmol)およびN-メチルベンゼンスルホンアミド(0.052g、0.30mmol)を用いて製造し、HPLCにより精製して生成物を無色のガラスとして得た(0.039g、26%)。LCMS (M+H)⁺ 509, RT 1.10分。¹H NMR (400 MHz, Me-d₃-OD): 7.84 (2H, d), 7.73-7.55 (3H, m), 7.36 (1H, s), 7.27-7.15 (2H, m), 7.12 (1H, d), 6.83 (1H, s), 4.64 (1H, t), 4.37 (3H, s), 4.11 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.01-2.84 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.33 (3H, s)。

40

【0681】

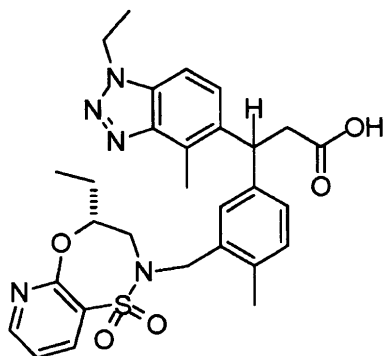
実施例 146

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリア

50

ゾール-5-イル) プロパン酸

【化534】

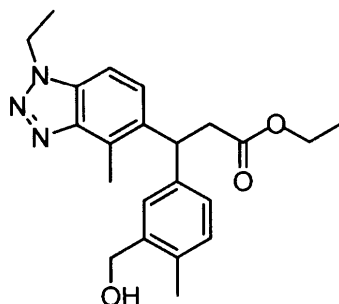


10

【0682】

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化535】



20

1,4-ジオキサン(28 mL)、および水(14 mL)に、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(1.037 g、4.0 mmol)、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.996 g、6.0 mmol)、[RhCl(cod)]₂(0.099 g、0.200 mmol)、およびEt₃N(0.558 mL、4.0 mmol)を加え、この混合物に約2分間Ar流をバブリングさせた。この反応物をAr下、23℃で3時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣をDCM(15 mL)で希釈し、粗生成物を、30分でDCMからDCM中60%EtOAcへ移行する勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的画分をプールし、濃縮し、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(1.50 g、3.93 mmol、収率98%)をガム質の黄色泡沫として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.90 - 1.09 (m, 3 H) 1.46 - 1.68 (m, 3 H) 2.13 - 2.33 (m, 3 H) 2.68 - 2.87 (m, 3H) 2.88 - 3.19 (m, 2 H) 3.80 - 4.04 (m, 2 H) 4.43 - 4.65 (m, 4 H) 4.84 - 4.99 (m, 1 H) 6.87 - 7.06 (m, 2 H) 7.09 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.25 (m, 3 H) 7.25 - 7.34 (m, 1 H)。LC-MS m/z 382.3 (M+H)⁺, 0.92 (保持時間)。

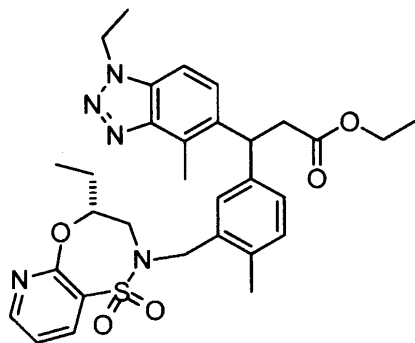
30

40

【0683】

3-(3-(3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化 5 3 6】



10

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(1.5 g、3.93 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(0.942 g、4.13 mmol)、およびADDP(1.984 g、7.86 mmol)をTHF(42 mL)に溶かし、トリブチルホスフィン(1.964 mL、7.86 mmol)を加え、この反応物を3時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、粗生成物をDCMに再溶解させ、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的画分をプールし、濃縮し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(2.3 g、3.89 mmol、収率99%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.78 - 0.97 (m, 3 H) 0.98 - 1.13 (m, 3 H) 1.43 - 1.56 (m, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.68 - 2.82 (m, 3 H) 2.86 - 3.18 (m, 3 H) 3.34 - 3.61 (m, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 2 H) 4.16 - 4.42 (m, 1 H) 4.46 - 4.70 (m, 2 H) 4.79 - 4.98 (m, 1 H) 6.87 - 7.00 (m, 1 H) 7.00 - 7.10 (m, 2 H) 7.19 (s, 5 H) 8.01 - 8.25 (m, 1 H) 8.11 - 8.22 (m, 1 H) 8.23 - 8.48 (m, 1 H) 8.29 - 8.50 (m, 1 H) 8.30 - 8.54 (m, 1 H). LC-MS m/z 592.4 (M+H)⁺, 1.12 (保持時間)。

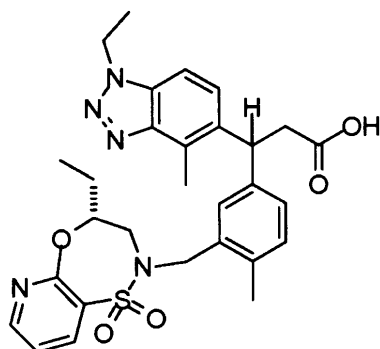
20

30

【0684】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 5 3 7】



40

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリ

50

アゾール-5-イル) プロパン酸エチル (2.3 g、3.89 mmol) を THF (30 mL) に溶かし、H₂O (30.0 mL) に溶かした LiOH (1.862 g、78 mmol) の溶液を加えた。曇りのある溶液を形成するのに十分な MeOH (50 mL) を加え、この混合物を2時間攪拌した。溶媒を真空で除去し、残渣を EtOAc (100 mL) および水 (40 mL) で希釈し、相に分けた。水相を 6 M HCl (20 mL、120 mmol) と合わせ、EtOAc (75 mL) で再び抽出し、合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (1.84 g、3.26 mmol、収率 84%) を得た。LC-MS m/z 564.2 (M+H)⁺, 0.95 (保持時間)。

10

【0685】

得られたサンプルをキラル SFC (超臨界流体クロマトグラフィー) カラム: Chiralpak AD、20×250 mm、5 μ; 補助溶媒: 30% MeOH; 流速: 50 g/分; Back Pressure: 100 バールにより純粋な異性体に分割した。

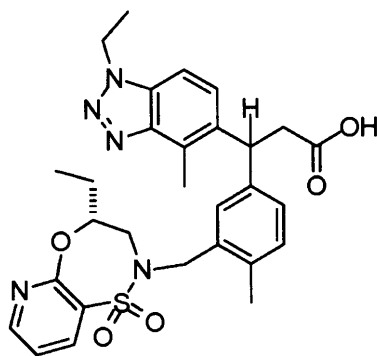
目的画分を回収し、真空乾燥させた。乾燥させたサンプルを、MeOH が入った予め秤量した 20 mL のバイアルに移し、窒素流下、45 °C で乾燥させ、2 つの異性体を得た。

【0686】

(S)-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

20

【化538】



30

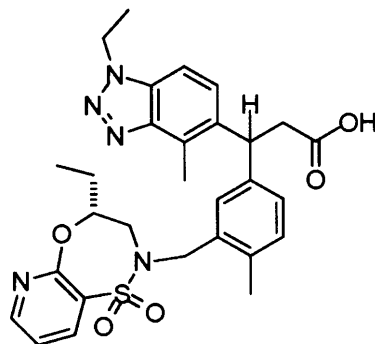
第1の溶出異性体: ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.70 - 0.94 (m, 3 H) 1.46 - 1.65 (m, 4 H) 2.10 - 2.31 (m, 3 H) 2.64 - 2.80 (m, 3 H) 2.84 - 3.16 (m, 3 H) 3.32 - 3.58 (m, 1 H) 3.86 - 4.04 (m, 1 H) 4.15 - 4.40 (m, 2 H) 4.49 - 4.63 (m, 2 H) 4.80 - 4.95 (m, 1 H) 6.91 - 7.01 (m, 1 H) 7.01 - 7.10 (m, 2 H) 7.13 - 7.33 (m, 4 H) 8.08 - 8.22 (m, 1 H) 8.33 - 8.50 (m, 1 H). LC-MS m/z 564.2 (M+H)⁺, 0.99 (保持時間)。

40

【0687】

(R)-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 5 3 9】



10

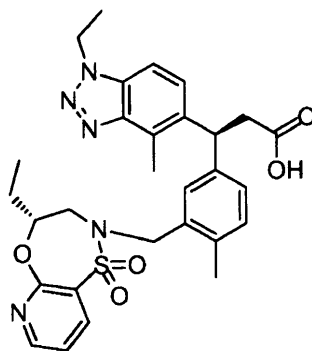
第 2 の溶出異性体： ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.59 - 0.86 (m, 3 H) 1.32 - 1.53 (m, 4 H) 2.17 (s, 3 H) 2.55 - 2.77 (m, 3 H) 2.79 - 3.09 (m, 3 H) 3.23 - 3.50 (m, 3 H) 3.75 - 3.94 (m, 1 H) 4.12 - 4.37 (m, 1 H) 4.42 - 4.59 (m, 2 H) 4.74 - 4.90 (m, 1 H) 6.83 - 6.93 (m, 1 H) 6.94 - 7.04 (m, 2 H) 7.12 (s, 3 H) 7.14 - 7.29 (m, 2 H) 8.00 - 8.19 (m, 1 H) 8.25 - 8.39 (m, 1 H)。LC-MS m/z 564.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 0.97 (保持時間)。

【0 6 8 8】

(S) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1 , 1 - ジオキシド - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4 , 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 2 , 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸

20

【化 5 4 0】

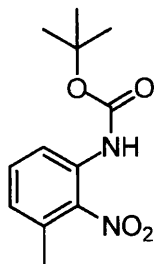


30

【0 6 8 9】

(3 - メチル - 2 - ニトロフェニル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化 5 4 1】



40

tert - ブタノール (2 5 0 mL) 中、3 - メチル - 2 - ニトロ安息香酸 (3 0 g 、 1 6 6 mmol) の混合物に、アジドリン酸ジフェニル (5 0 . 1 g 、 1 8 2 mmol) および TEA (2 5 . 4 mL 、 1 8 2 mmol) を加えた。この反応混合物を 8 2 $^{\circ}\text{C}$ で 1 0 時間攪拌し、その後、2 0 0 0 mL の水を加えた。生じた沈澱を濾過し、標題化合物 (3 - メチル - 2 - ニトロフェニル) カルバミン酸 tert - ブチル (4 1 g 、 1 3 5 mmol) を得た。

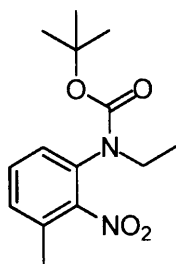
50

0.1、収率82%)を得た。LC-MS m/z 153.1 (M-Boc)⁺, 1.78 (保持時間)。

【0690】

エチル (3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル

【化542】



10

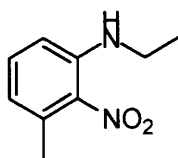
DMF (300 mL) 中、(3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (36 g、143 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (6.28 g、157 mmol) を加えた。この反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、ヨードエタン (12.69 mL、157 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、それをNH₄Clで急冷し、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、飽和NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物エチル (3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (39 g、90%) を得た。LC-MS m/z 303.1 (M+Na)⁺, 1.39 (保持時間)。

20

【0691】

N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン

【化543】



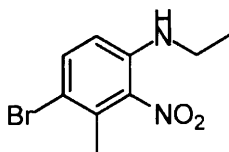
DCM (300 mL) 中、メチル (3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (39 g、146 mmol) の溶液に、TFA (110 mL、1428 mmol) を加えた。この反応混合物を80℃で2時間攪拌し、その後、溶媒を除去し、pHをpH=9に調整し、EtOAc (3×30 mL) で抽出し、濃縮し、標題化合物N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (22 g、113 mmol、収率84%) を得た。LC-MS m/z 181 (M+H)⁺, 1.34 (保持時間)。

30

【0692】

4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン

【化544】



40

DMF (150 mL) 中、N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (22 g、113 mmol) の溶液に、DMF (150 mL) 中、NBS (18.11 g、102 mmol) の混合物を0℃でゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で16時間攪拌し、その後、それをEtOAc (3×30 mL) で抽出し、ブラインで洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、標題化合物4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (28 g、106 mmol、収率94%) を得た。LC-MS m/z 261.0, 262.0 (M+H)⁺,

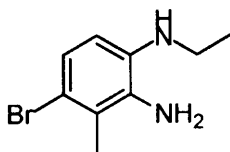
50

1.89 (保持時間)。

【0693】

4-ブロモ-N1-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【化545】



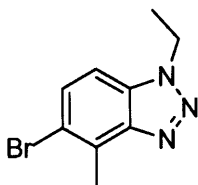
10

EtOH (100 mL) 中、4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (28 g、108 mmol) の溶液に、EtOH (100 mL) 中、 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (98 g、432 mmol) を加えた。この反応混合物を 95 °C で 2 時間攪拌した。NaOH 溶液を pH が 14 より大きくなるまで加えた。固体を濾過し、標題化合物 4-ブロモ-N1-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (17 g、収率 68.7%) を得た。LC-MS m/z 230.9 [(M+H)⁺, 1.58 (保持時間)。

【0694】

5-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール

【化546】



20

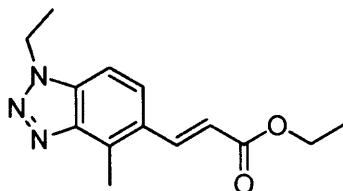
H_2SO_4 (7.44 mL、140 mmol) 中、4-ブロモ-N1-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (8 g、34.9 mmol) の攪拌懸濁液を、水 (150 mL) 中、 NaNO_2 (3.61 g、52.4 mmol) の溶液で処理した。この混合物を 0 °C で 2 時間攪拌し、その後、それを濾過し、標題化合物 5-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (6.7 g、26.5 mmol、収率 76%) を得た。LC-MS m/z 240.1, 243.1 [(M+H)⁺, 1.92 (保持時間)。

30

【0695】

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル

【化547】



40

DMF (50 mL) 中、トリ-*o*-トリルホスフィン (0.849 g、2.79 mmol)、アクリル酸エチル (5.59 g、55.8 mmol)、5-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (6.7 g、27.9 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.313 g、1.395 mmol)、および K_2CO_3 (7.71 g、55.8 mmol) の混合物を 120 °C で 12 時間攪拌した。この反応混合物を水に注ぎ、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。生成物をシリカゲルカラムで精製し、ヘキサン:EtOAc (4:1) で溶出させ、標題

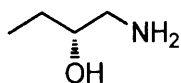
50

化合物 3 - (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E) -エチル (5 g、18.50 mmol、収率 66.3%) を得た。LC-MS m/z 260.2 [(M+H)⁺, 1.63 (保持時間)。

【0696】

(R) - 1-アミノブタン-2-オール

【化548】



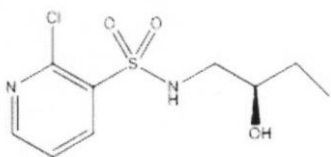
10

NH₄OHの溶液 (H₂O中約28%溶液) (21.60 mL、555 mmol) に、(R) - 2-エチルオキシラン (4 g、55.5 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、目的生成物 (R) - 1-アミノブタン-2-オール (4.5 g、50.5 mmol、収率 91%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.97 (t, J=7.53 Hz, 3 H) 1.42 - 1.53 (m, 2 H) 1.71 (br. s., 3 H) 2.47 - 2.59 (m, 1 H) 2.85 (dd, J=12.80, 3.26 Hz, 1 H) 3.39 - 3.49 (m, 1 H)。

【0697】

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

【化549】



20

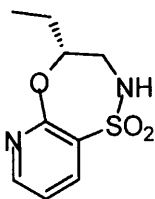
THF (80 mL) および水 (16 mL) 中、(R) - 1-アミノ-2-ブタノール (2.5 g、28.0 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (2.477 g、17.92 mmol)、次いで、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (3.8 g、17.92 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で5時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (100 mL) で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、標題化合物 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシブチル) ピリジン-3-スルホンアミド (5.1 g、17.56 mmol、収率 98%) を得た。LC-MS m/z 265.1 (M+H)⁺, 1.29 (保持時間)。

30

【0698】

1,1-二酸化 (R) - 4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2,3-b] [1,4,5] オキサチアゼピン

【化550】



40

ジメチルスルホキシド (10 mL) 中、(R) - 2-クロロ-N-(2-ヒドロキシブチル) ピリジン-3-スルホンアミド (3 g、11.33 mmol) の溶液に、KOtBu (3.81 g、34.0 mmol) を加えた。得られた反応物を80℃で2時間攪拌した。この反応混合物を氷H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×30 mL) で抽

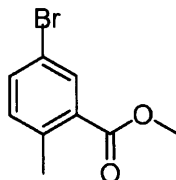
50

出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン： EtOAc ）により精製し、標題化合物 1，1-二酸化（R）-4-エチル-3，4-ジヒドロ-2H-ピリド〔2，3-b〕〔1，4，5〕オキサチアゼピン（2.0 g、8.76 mmol、収率 77%）を得た。LC-MS m/z 228.9 ($\text{M} + \text{H}$)⁺，1.18（保持時間）。

【0699】

5-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル

【化551】



10

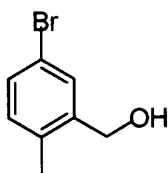
MeOH （100 mL）中、5-ブロモ-2-メチル安息香酸（15 g、69.8 mmol）の溶液に、 H_2SO_4 （1 mL、18.76 mmol）を窒素下、室温でゆっくり加えた。得られた反応混合物を 65℃で 16 時間攪拌した。この反応混合物に水（50 mL）を加え、 EtOAc （3×60 mL）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題化合物 5-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル（15 g、65.5 mmol、収率 94%）を加えた。LC-MS m/z 231.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺，1.98（保持時間）

20

【0700】

5-ブロモ-2-メチルフェニル）メタノール

【化552】



30

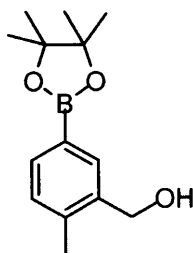
THF （1600 mL）中、5-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル（108 g、471 mmol）の溶液に、 LiAlH_4 （21.47 g、566 mmol）を窒素下、0℃でゆっくり加えた。得られた混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。次に、この反応混合物に 3.73 mL の水、次いで、3.75 mL の 10% NaOH および 11.19 mL の水を加え、濾過し、濃縮し、標題化合物（5-ブロモ-2-メチルフェニル）メタノール（88 g、416 mmol、収率 88%）を得た。LC-MS m/z 185.1 ($\text{M} - \text{OH}$)⁺，1.59（保持時間）

【0701】

（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）フェニル）メタノール

40

【化553】



50

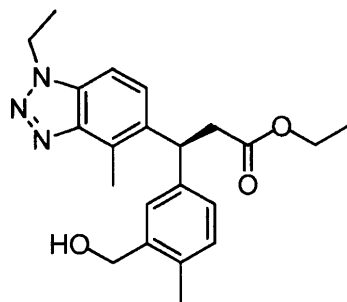
1, 4-ジオキサン (1000 mL) 中、(5-ブロモ-2-メチルフェニル) メタノール (55 g、274 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (81 g、821 mmol) およびビス (ピナコラト) ジボロン (104 g、410 mmol) を加えた。この反応混合物をアルゴンで30分間脱気し、次いで、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物 (13.40 g、16.41 mmol) を加え、この反応混合物を100℃で16時間攪拌し、その後、それをセライトパッドで濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣を、 EtOAc : ヘキサン (3 : 7) を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (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) フェニル) メタノール (60 g、230 mmol、収率84%) を得た。 LC-MS m/z 271.3 ($M + H$)⁺, 1.17 (保持時間)。

10

【0702】

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (S)-エチル

【化554】



20

1, 4-ジオキサン (100 mL) 中、(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) フェニル) メタノール (11.48 g、46.3 mmol)、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (4 g、15.43 mmol)、ビス (ノルボルナジエン) ロジウム (I) テトラフルオロボレート (0.577 g、1.543 mmol)、(R)-(+)-2, 2'-ビス (ジ-*p*-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (1.131 g、1.666 mmol) の溶液に、水 (15.43 mL) 中、水酸化カリウム (0.865 g、15.43 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を窒素下、25℃で20時間攪拌し、その後、800 mLの水を加え、この反応物を EtOAc (3×80 mL) で抽出した。有機相を Mg_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/ EtOAc) により精製し、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (4.0 g、9.25 mmol、収率97.7%) を得た。 LC-MS m/z 382.2 ($M + H$)⁺, 1.58 (保持時間)。

30

40

【0703】

3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (5.2 g) をキラル SFC (超臨界流体クロマトグラフィー) により純粋な異性体に分割した。

装置 : SFC-200 (Thar, Waters) ; カラム : Chiralpak AD-H 50×250 mm 5 μm (Daicel) ; カラム温度 : 35℃

移動相 : CO_2 / MeOH (0.5% DEA) = 60 / 40 ; 流速 : 160 g / 分 ; Back pressure : 100 バール ; スタックインジェクションのサイクル時間 : 10.0 分 ; 添加量 / 注入 : 208 mg ; MeOH 中の溶解サンプル (41.6 mg / m

50

L) ; 波長 : 214 nm

【0704】

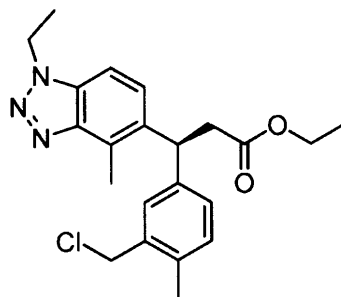
目的画分を回収し、真空乾燥させた。乾燥させたサンプルを窒素流下、45℃で乾燥させ、3.8 g の 3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(S)-エチルを得た。

【0705】

3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(S)-エチル

【化555】

10



20

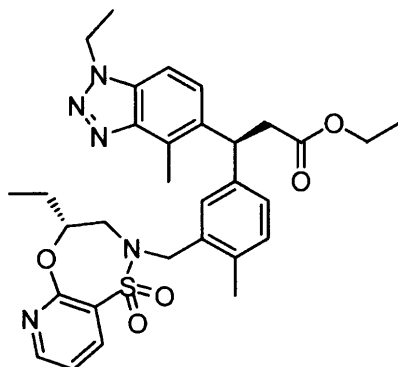
DCM (30 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(S)-エチル (3 g、7.86 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.689 mL、9.44 mmol) および 1 滴の DMF を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧により除去し、標題化合物 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(S)-エチル (3.1 g、7.54 mmol、収率 96%) を得た。LC-MS m/z 400.2 (M + H)⁺, 1.77 (保持時間)。

【0706】

3-(3-(1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(S)-エチル

30

【化556】



40

DMF (50 mL) 中、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (1.946 g、8.53 mmol) の溶液に、窒素下 (under nitrogen) 0℃で、NaH (0.465 g、11.63 mmol) を加えた。この反応混合物を 10 分間攪拌した後、この反応混合物に 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベン

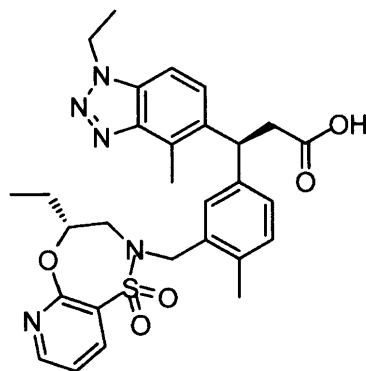
50

ゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (S)-エチル (3.1 g、7.75 mmol) を加えた。この反応混合物を 10 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物に水 (50 mL) を加え、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮し、標題化合物 3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (S)-エチル (4.5 g、6.90 mmol、収率 89%) を得た。LC-MS m/z 592.3 (M + H)⁺, 2.07 (保持時間)。

【0707】

(S)-3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化557】



MeOH (36 mL) および THF (30.0 mL) 中、3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (S)-エチル (4.5 g、6.90 mmol) の溶液に、水 (30.0 mL) 中、NaOH (1.657 g、41.4 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を 10 °C で 24 時間攪拌した。2N HCl を pH = 1 まで加え、この混合物を濾過した。固体をエーテルで洗浄し、標題化合物 (S)-3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (3.6 g、6.39 mmol、収率 93%) を得た。LC-MS m/z 564.2 (M + H)⁺, 1.88 (保持時間)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95 (t, J=7.15 Hz, 3 H) 1.27 - 1.57 (m, 4 H) 1.77 (br. s., 1 H) 2.25 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 2.84 (d, J=15.31 Hz, 1 H) 3.04 (d, J=8.03 Hz, 2 H) 3.57 - 3.74 (m, 2 H) 3.94 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 4.35 (br. s., 1 H) 4.44 (d, J=14.05 Hz, 1 H) 4.68 (q, J=7.45 Hz, 2 H) 4.81 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.47 (d, J=7.78 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.56 (d, J=4.77 Hz, 1 H) 12.13 (s, 1H)。

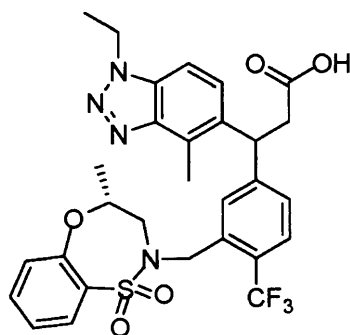
【0708】

実施例 147

3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4- (トリ

フルオロメチル) フェニル) プロパン酸

【化 5 5 8】

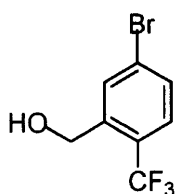


10

【0 7 0 9】

(5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

【化 5 5 9】



20

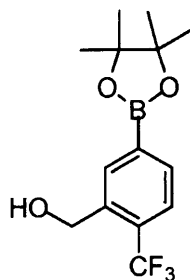
氷浴にて、THF (25 mL) 中、5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)安息香酸 (2.44 g、9.07 mmol) の溶液に、1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (27.2 mL、27.2 mmol) を加えた。室温で18時間攪拌した。その後、この反応物を氷浴中で冷却し、1.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (27.2 mL、27.2 mmol) を加えた。この反応物を室温で3時間攪拌し、MeOHで急冷し、EtOAc/飽和NaHCO₃に溶かした。水層をEtOAcで抽出し(3回)、水(2回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、溶媒を濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (1.95 g、7.28 mmol、80%) を得た。LC-MS m/z 236.0 (M+H)⁺, 0.93分 (保持時間)。

30

【0 7 1 0】

(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール

【化 5 6 0】



40

20 mLのマイクロ波反応容器にて、1,4-ジオキサン (15 mL) 中、(5-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール (1.00 g、3.92 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.195 g、4.71 mmol) および酢酸カリウム (1.154 g、11.76 mmol) を加えた。この溶液を窒素で5分間脱気した後、(PPh₃)₂PdCl₂ (0.165 g、0.235 mmol) を加えた。この反応物をマイクロ波にて150℃で20分間加熱した。この反応物をセライトのカラ

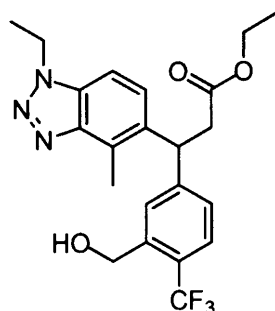
50

ムで濾過し、EtOAcで洗浄した。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcに溶かし、水（4回）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、0から20%アセトン／ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（0.727g、2.40mmol、61%）を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.38 (s, 12 H) 4.91 (s, 2 H) 7.67 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 7.85 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H)

【0711】

3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸エチル

【化561】



1,4-ジオキササン（15mL）および水（9.0mL）中、3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル（0.286g、1.103mmol）および（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（0.350g、1.158mmol）の溶液に、Et₃N（0.231mL、1.654mmol）および[RhCl(cod)]₂（0.030g、0.062mmol）を加えた。この反応物を95℃で1.5時間加熱した。その後、さらなる（5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル）メタノール（0.067g、0.221mmol）を加え、2時間加熱した。この反応物をセライトカートリッジで濾過し、溶媒を濃縮した。残渣を、0から20%EtOAc／DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（0.280g、0.559mmol、50%）を得た。LC-MS m/z 435.0 (M+H)⁺, 1.03分（保持時間）。

【0712】

3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸エチル

10

20

30

40

CCN1C(=O)C(C2=CC=C(C=C2)C(=O)N1Cc1ccc(cc1)C(=O)OCC)c3cc(C)c4c3c(C)nn4

乾燥THF（10 mL）中、3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸エチル（0.140 g、0.280 mmol）および1,1-二酸化（R）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（0.072 g、0.336 mmol）の溶液に、0℃で、トリブチルホスフィン（0.140 mL、0.559 mmol）を加えた。この反応物を5分間攪拌した後、ADDP（0.141 g、0.559 mmol）を加え、0℃で10分間、次いで、室温で6時間攪拌した。この反応物を氷浴中で冷却し、トリブチルホスフィン（0.070 mL、0.280 mmol）を加え、20分間攪拌した。次に、ADDP（0.071 g、0.280 mmol）を加え、0℃で攪拌を続け、18時間、室温までゆっくり温めた。残渣を、0から10% EtOAc/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（0.135 g、0.214 mmol、50%）を得た。LC-MS m/z 630.0 (M+H)⁺, 1.25分（保持時間）。

【 0 7 1 3 】

3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-（トリフルオロメチル）フェニル）プロパン酸

CCN1N=NC2=C(C)C=C(C2C3C(=O)O)C3Cc4ccc(cc4C(F)(F)F)CN5Cc6ccccc6S(=O)(=O)N5

THF (1 mL)、MeOH (1.000 mL)、および水 (1.000 mL) 中、3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸エチル (0.135 g、0.214 mmol) の溶液に、LiOH (0.015 g、0.642 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣をEtOAcで希釈し、1N HClで酸性化した。水層をEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層を水 (2回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物 (0.102 g、0.169 mmol、79%) を得た。LC-MS m/z 603.0 (M+H)⁺, 1.11

50

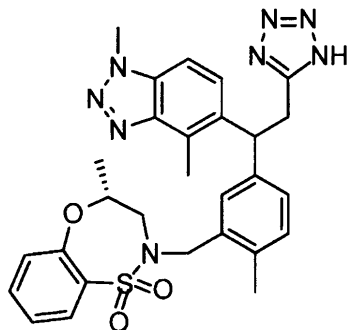
分（保持時間）。

【0714】

実施例148

1, 1-二酸化(4R)-2-(5-(1-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)-2-メチルベンジル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン

【化564】

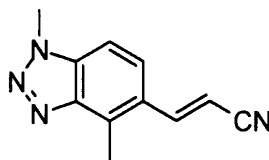


10

【0715】

(E)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)アクリロニトリル

【化565】



20

20 mLのマイクロ波反応容器にて、DMF（11 mL）中、5-ブromo-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール（1.00 g、4.42 mmol）の溶液に、アクリロニトリル（1.747 mL、26.5 mmol）、トリ-ortho-リルホスフィン（0.404 g、1.327 mmol）、およびDIPEA（3.09 mL、17.69 mmol）を加えた。この溶液を3分間窒素でフラッシュし、その後、Pd(OAc)₂（0.149 g、0.664 mmol）を加えた。この反応物をマイクロ波にて150℃で2時間加熱した。さらなるPd(OAc)₂（0.149 g、0.664 mmol）を加え、マイクロ波にて150℃で1.5時間加熱した。この反応物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄した。有機層を水で洗浄した（3回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、0から10% EtOAc/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物（0.583 g、2.9 mmol、66%）を得た。LC-MS m/z 199.0 (M+H)⁺, 0.70分（保持時間）。

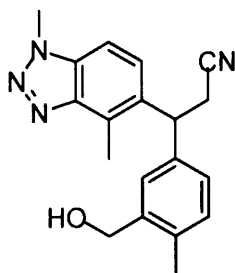
30

【0716】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパンニトリル

40

【化 5 6 6】



10

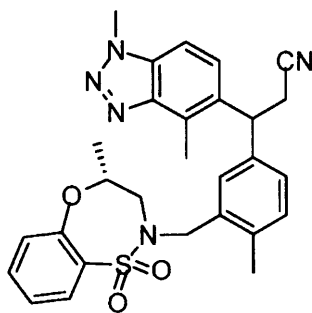
1, 4-ジオキササン (25 mL) および水 (15 mL) 中、(E)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリロニトリル (0. 583 g、2. 94 mmol) および (3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (0. 586 g、3. 53 mmol) の溶液に、Et₃N (0. 615 mL、4. 41 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0. 145 g、0. 294 mmol) を加えた。この反応物を 95℃ で 3. 5 時間加熱した。この反応物を冷却し、溶媒を濃縮した。残渣を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し (2 回)、水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、0 から 30% EtOAc/DCM で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0. 62 g、1. 93 mmol、66%) を得た。LC-MS m/z 320.0 (M+H)⁺, 0.74 分 (保持時間)。

20

【0717】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパンニトリル

【化 5 6 7】



30

乾燥 THF (15 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパンニトリル (0. 183 g、0. 543 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (0. 122 g、0. 570 mmol) および ADDP (0. 274 g、1. 085 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (0. 271 mL、1. 085 mmol) を加え、2. 5 時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣を、0 から 20% EtOAc/DCM で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0. 267 g、0. 482 mmol、89%) を得た。LC-MS m/z 516.0 (M+H)⁺, 1.06 分 (保持時間)。

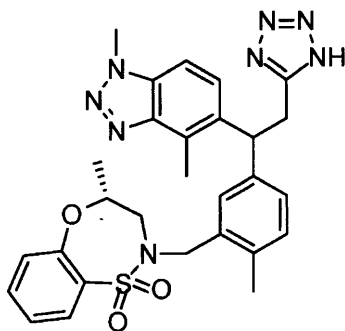
40

【0718】

1, 1-二酸化 (4R)-2-(5-(1-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-2-(1H-テトラゾール-5-イル) エチル)-2-メチルベンジル)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,

50

4, 5] オキサチアゼピン
【化 5 6 8】



10

20 mL のバイアル中、3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパンニトリル (0. 217 g、0. 391 mmol)、TMSN₃ (0. 156 mL、1. 174 mmol) および TBAF (0. 051 g、0. 196 mmol) の混合物を 85 °C で 3 時間加熱した。さらなる THF (0. 50 mL) を加え、この反応物を 20 時間加熱した。さらなる TMSN₃ (0. 156 mL、1. 174 mmol) を加え、この反応物を 3 時間加熱した。さらなる TBAF (0. 051 g、0. 196 mmol) を加え、この反応物を 2. 5 日間加熱した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取 HPLC により精製し、標題化合物 (0. 101 g、0. 181 mmol、46 %) を得た。LC-MS m/z 559.0 (M+H)⁺, 0.94 分 (保持時間)。

20

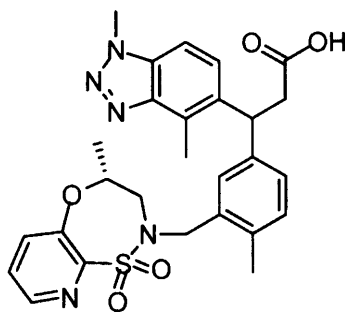
【0719】

実施例 149

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 2-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

30

【化 5 6 9】

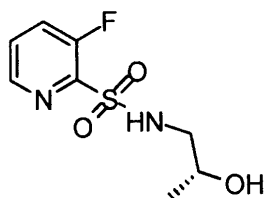


40

【0720】

(R) -3-フルオロ-N- (2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-2-スルホンアミド

【化 5 7 0】

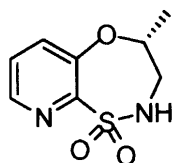


THF中、塩化イソプロピルマグネシウムの2.0M溶液(17.05mL、34.1mmol)に、室温、窒素下で、ヘキサン中1.6Mの*n*-BuLi(21.31mL、34.1mmol)を加え、これをさらなるTHF(12mL)で希釈し、15分間撹拌した。次に、この溶液を-10℃に冷却し、この溶液にTHF(12.00mL)中、2-ブロモ-3-フルオロピリジン(5.00g、28.4mmol)を30分かけてシリンジポンプを介して滴下し、45分間撹拌した。次に、この混合物を-10℃で、トルエン(12.00mL)中、塩化スルフルル(3.47mL、42.6mmol)の溶液に20分かけてシリンジポンプを介して加え、20分間撹拌した。この反応物を10℃に温め、THF(5mL)中、(R)-1-アミノプロパン-2-オール(3.20g、42.6mmol)およびDIPEA(14.89mL、85mmol)の混合物を30分かけてシリンジポンプを介して加え、室温で撹拌した。混合を助けるためにTHF(20mL)およびDCM(20mL)を加えた。この反応物を室温で18時間撹拌した。溶媒を濃縮し、残渣を、0-40-60%EtOAc/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。次に、カラムを5%MeOH/DCMでフラッシュし、総ての残渣を合わせ、0から50%EtOAc/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(1.29g、5.51mmol、19%)を得た。LC-MS m/z 235.0 (M+H)⁺, 0.47分(保持時間)。

【0721】

1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン

【化 5 7 1】

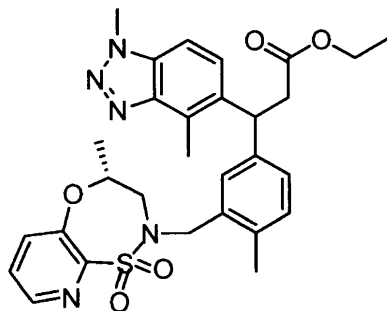


DMF(20mL)中、(R)-3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2-スルホンアミド(1.14g、4.38mmol)の溶液に、KOt-Bu(0.983g、8.76mmol)を加えた。次に、この反応物を90℃で3.5時間撹拌した。さらなるKOt-Bu(0.491g、4.38mmol)を加え、1.3時間加熱した。さらなるKOt-Bu(0.491g、4.38mmol)を加え、この反応物を19時間加熱した。この反応物を冷却し、1M HCl(8.76mL、8.76mmol)を加えることにより中性pHとした。全溶媒を濃縮し、固体をDCMで摩砕し、濾過した。残渣を、0から80%EtOAc/ヘキサンで溶出するラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(0.494g、1.84mmol、42%)を得た。LC-MS m/z 215.0 (M+H)⁺, 0.43分(保持時間)。

【0722】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ(ihydro)-2H-ピリド[3, 2-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化 5 7 2】

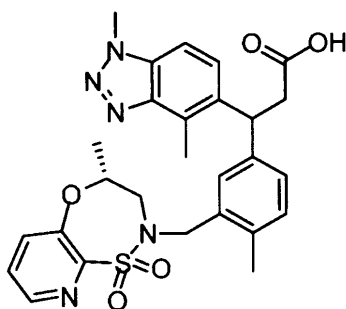


乾燥THF（3 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（0.078 g、0.178 mmol）、1，1-二酸化（R）-4-メチル-3，4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン（0.050 g、0.187 mmol）およびADDP（0.090 g、0.357 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.089 mL、0.357 mmol）を加え、3時間攪拌した。さらなるトリブチルホスフィン（0.022 mL、0.089 mmol）を加え、1時間攪拌した。さらなるADDP（0.022 g、0.089 mmol）を加え、3.5時間攪拌した。全溶媒を濃縮し、残渣を、0から50% EtOAc/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。得られた残渣を、0から30% EtOAc/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより再精製し、標題化合物（0.087 g、0.120 mmol、67%）を得た。LC-MS m/z 564.0 (M+H)⁺，1.04分（保持時間）。

【0723】

3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸

【化 5 7 3】



3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1，1-ジオキシド-3，4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸エチル（0.087 g、0.120 mmol）、THF（3 mL）および水（3.00 mL）の溶液に、LiOH（0.029 g、1.204 mmol）を加え、室温で20時間攪拌した。この溶液を1N HClで酸性化し、溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物（0.051 g、0.095 mmol、79%）を得た。LC-MS m/z 536.0 (M+H)⁺，0.86分（保持時間）。

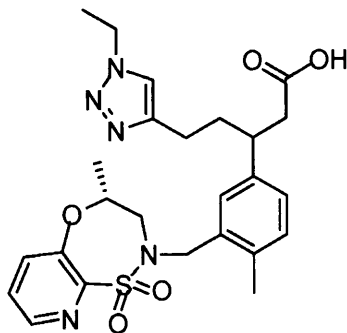
【0724】

実施例 150

5-（1-エチル-1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル）-3-（4-メチル-

3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化574】

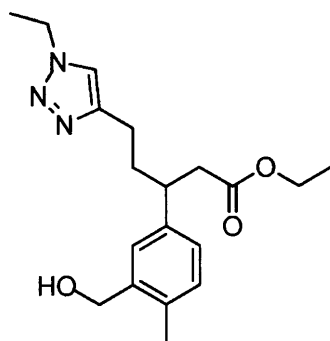


10

【0725】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル

【化575】



20

1,4-ジオキサン(10 mL)および水(6.67 mL)中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル(700 mg、3.14 mmol)の溶液に、Et₃N(0.655 mL、4.70 mmol)、(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(817 mg、3.29 mmol)および[RhCl(cod)]₂(87 mg、0.176 mmol)を加えた。この反応物を2時間95℃に加熱した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、0から15% MeOH/DCMで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物(0.720 g、2.08 mmol、66%)を得た。LC-MS m/z 346.0 (M+H)⁺, 0.83分(保持時間)。

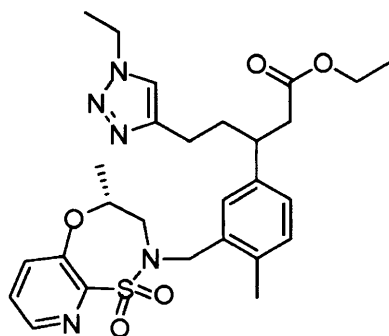
30

【0726】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル

40

【化 5 7 6】



10

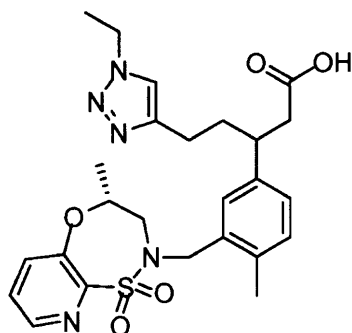
乾燥 THF (3 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (0.050 g、0.145 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン (0.041 g、0.152 mmol) および ADDP (0.073 g、0.289 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (0.072 mL、0.289 mmol) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。さらなるトリブチルホスフィン (0.072 mL、0.289 mmol) を加え、18 時間攪拌した。その後、さらなる ADDP (0.073 g、0.289 mmol) およびトリブチルホスフィン (0.181 mL、0.724 mmol) を加え、4 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取 HPLC により精製し、標題化合物 (0.056 g、0.103 mmol、71%) を得た。LC-MS m/z 542.0 ($M+H$)⁺, 0.99 分 (保持時間)。

20

【0727】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化 5 7 7】



30

THF (3 mL) および水 (3.00 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (0.056 g、0.103 mmol) の溶液に、LiOH (0.012 g、0.517 mmol) を加えた。この反応混合物を 21 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取 HPLC により精製し、標題化合物 (0.024 g、0.047 mmol、45%) を得た。LC-MS m/z 514.0 ($M+H$)⁺, 0.84 分 (保持時間)。

40

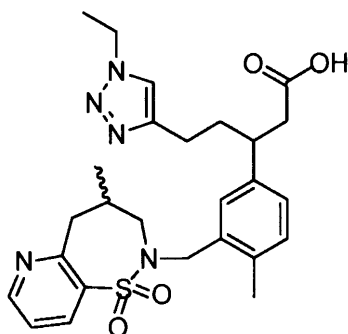
【0728】

実施例 151

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-

50

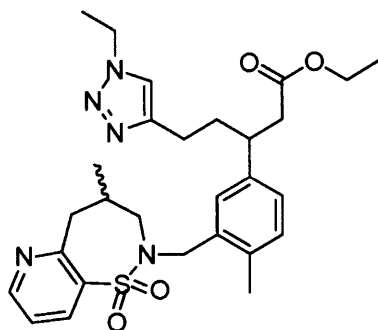
3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸
【化578】



10

【0729】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル
【化579】



20

乾燥THF(3mL)中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル(0.050g、0.145mmol)、1,1-二酸化4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン(0.032g、0.152mmol)およびADDP(0.073g、0.289mmol)の溶液に、トリブチルホスフィン(0.072mL、0.289mmol)を加え、18時間攪拌した。さらなるADDP(0.073g、0.289mmol)およびトリブチルホスフィン(0.145mL、0.579mmol)を加え、25時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物(0.040g、0.070mmol、48%)を得た。LC-MS m/z 540.0 (M+H)⁺, 1.05分(保持時間)。

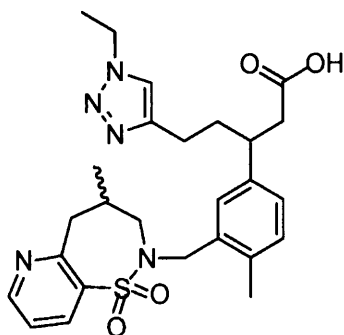
30

【0730】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

40

【化 5 8 0】



10

THF (3 mL) および水 (3.00 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-
 ートリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキ
 シド-4,5-ジヒドロピリド[2,3-f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル
)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (0.040 g, 0.070 mmol) の溶液に
 、LiOH (8.43 mg, 0.352 mmol) を加えた。この反応混合物を21時間
 攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合
 物 (0.009 g, 0.018 mmol, 25%) を得た。LC-MS m/z 514.0 (M+H)⁺, 0.
 83分 (保持時間)。

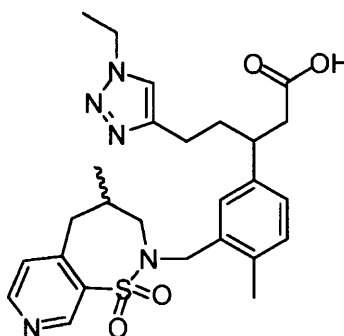
【0731】

20

実施例 152

5-(1-エチル-1H-1,2,3-
 ートリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-
 3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[4,3-f][1
 ,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化 5 8 1】

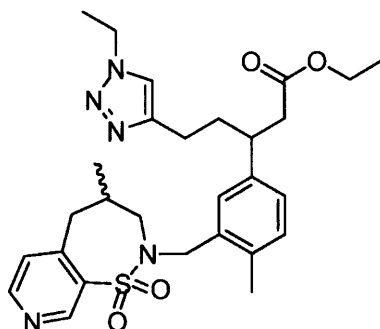


30

5-(1-エチル-1H-1,2,3-
 ートリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-
 3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロピリド[4,3-f][1
 ,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル

【化 5 8 2】

40



50

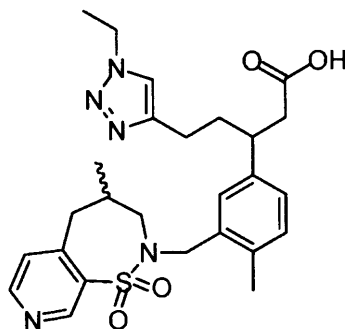
乾燥THF（3 mL）中、5-（1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）ペンタン酸エチル（0.050 g、0.145 mmol）、1, 1-二酸化4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリド[4, 3-f][1, 2]チアゼピン（0.032 g、0.152 mmol）およびADDP（0.073 g、0.289 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.072 mL、0.289 mmol）を加え、18時間攪拌した。さらなるADDP（0.073 g、0.289 mmol）およびトリブチルホスフィン（0.145 mL、0.579 mmol）を加え、21.5時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物（0.060 g、0.096 mmol、66%）を得た。LC-MS m/z 540.0 (M+H)⁺, 1.02分（保持時間）。

10

【0732】

5-（1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）-3-（4-メチル-3-（（4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド[4, 3-f][1, 2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）ペンタン酸

【化583】



20

THF（3 mL）および水（3.00 mL）中、5-（1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）-3-（4-メチル-3-（（4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロピリド[4, 3-f][1, 2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）ペンタン酸エチル（0.060 g、0.096 mmol）の溶液に、LiOH（0.011 g、0.478 mmol）を加えた。この反応混合物を21時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物（0.038 g、0.074 mmol、78%）を得た。LC-MS m/z 512.0 (M+H)⁺, 0.87分（保持時間）。

30

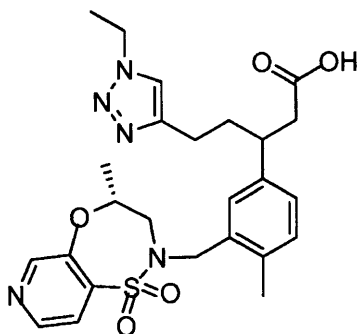
【0733】

実施例153

5-（1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）-3-（4-メチル-3-（（（R）-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド[3, 4-b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）ペンタン酸

40

【化 5 8 4】

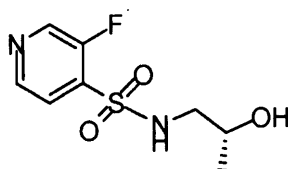


10

【0 7 3 4】

(R) - 3 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 4 - スルホンアミド

【化 5 8 5】



20

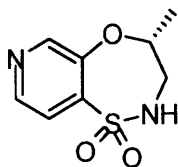
THF (30 mL) 中、4-ブロモ-3-フルオロピリジン (0.714 g、4.06 mmol) の溶液に、 -78°C で、1.6 M *n*-BuLi (2.54 mL、4.06 mmol) を加えた。1 時間後、1, 4-ジアザビシクロ [2.2.2] オクタンビス (二酸化硫黄) 付加物 (0.975 g、4.06 mmol) を一度に加えた。2 時間後に浴槽を外し、反応物を 30 分かけて室温に温めた。THF を蒸発させ、乾燥 DCM (15 mL) を加えた。次に、DCM (8 mL) 中、N-クロロスクシンイミド (0.542 g、4.06 mmol) をゆっくり加え、1 時間攪拌した。その後、DCM (5 mL) 中、(R) - 1-アミノプロパン-2-オール (0.305 g、4.06 mmol) および DIPEA (1.417 mL、8.11 mmol) の溶液を滴下し、室温で攪拌した。LCMS により反応の完了が認められた後、溶媒を濃縮し、残渣を、0 から 5 % MeOH / DCM で溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0.136 g、0.44 mmol、11 %) を得た。LC-MS m/z 235.0 ($M+H$)⁺, 0.52 分 (保持時間)。

30

【0 7 3 5】

1, 1-二酸化 (R) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [3, 4-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 5 8 6】



40

DMF (10 mL) 中、(R) - 3-フルオロ-N-(2-ヒドロキシプロピル) ピリジン-4-スルホンアミド (0.136 g、0.447 mmol) の溶液に、KOt-Bu (0.201 g、1.788 mmol) を加えた。次に、この反応物を 90°C で 2.5 時間、次いで、 45°C で一晩攪拌した。さらなる KOt-Bu (0.201 g、1.788 mmol) を加え、 45°C で 2 時間攪拌した。この反応物を冷却し、1 M HCl (0.894 mL、0.894 mmol) で中性 pH に酸性化した。溶媒を濃縮し、得られた固体を DCM で摩砕した。濾液残渣を、0 から 5 % MeOH / DCM で溶出するフラッシュ

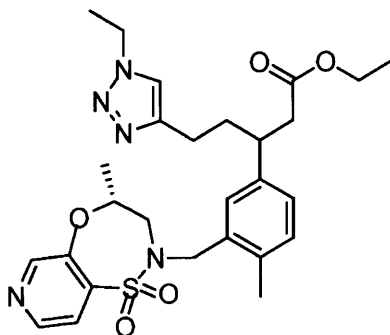
50

ュクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (0.081 g、0.367 mmol、82%) を得た。LC-MS m/z 215.0 (M+H)⁺, 0.48分 (保持時間)。

【0736】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル

【化587】



10

乾燥THF (3 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (0.062 g、0.179 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン (0.040 g、0.188 mmol) およびADDP (0.091 g、0.359 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (0.179 mL、0.718 mmol) を加え、20時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物 (0.058 g、0.107 mmol、59%) を得た。LC-MS m/z 542.0 (M+H)⁺, 0.99分 (保持時間)。

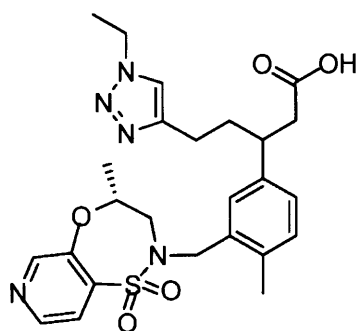
20

【0737】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

30

【化588】



40

THF (3 mL) および水 (3.00 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (0.058 g、0.107 mmol) の溶液に、LiOH (0.013 g、0.535 mmol) を加えた。この反応混合物を18時間攪拌した。有機溶媒を濃縮し、水層を1N HClで酸性化し、EtOAcで抽出し (3回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、

50

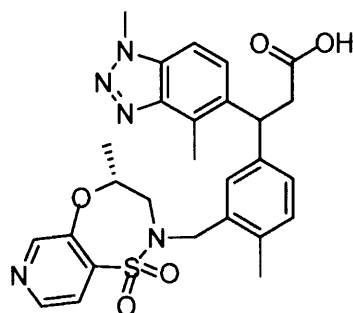
残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物（0.035g、0.069mmol、64%）を得た。LC-MS m/z 514.0 (M+H)⁺, 0.86分（保持時間）。

【0738】

実施例154

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）
-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒ
ドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル
）フェニル）プロパン酸

【化589】

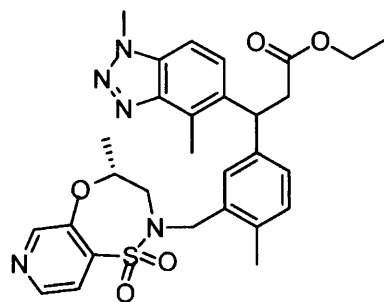


10

【0739】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）
-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒ
ドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル
）フェニル）プロパン酸エチル

【化590】



20

30

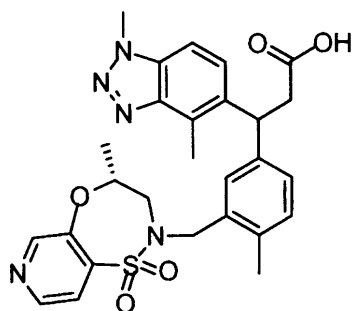
乾燥THF（3mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（0.071g、0.145mmol）、1,1-二酸化（R）-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン（0.034g、0.159mmol）およびADDP（0.076g、0.301mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（0.151mL、0.603mmol）を加え、2時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物（0.038g、0.067mmol、46%）を得た。LC-MS m/z 542.0 (M+H)⁺, 1.00分（保持時間）。

【0740】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）
-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒ
ドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル
）フェニル）プロパン酸

40

【化 5 9 1】



10

THF (3 mL) および水 (3.00 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (0.038 g、0.067 mmol) の溶液に、LiOH (8.07 mg、0.337 mmol) を加えた。この反応混合物を18時間撹拌した。有機溶媒を濃縮し、水層を1N HClで酸性化し、EtOAcで抽出し(3回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。溶媒を濃縮し、残渣を中性条件下で逆相分取HPLCにより精製し、標題化合物 (0.023 g、0.043 mmol、63%) を得た。LC-MS m/z 514.0 (M+H)⁺, 0.90分 (保持時間)。

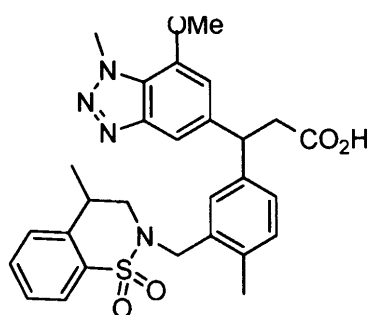
20

【0741】

実施例 155

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 5 9 2】



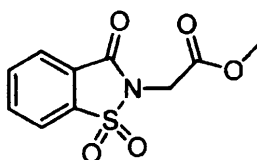
30

【0742】

2-(1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)酢酸メチル

40

【化 5 9 3】



DMF (30 mL) 中、ナトリウム 3-オキソ-3H-ベンゾ[d]イソチアゾール-2-イド 1,1-ジオキシド (15 g、73.1 mmol) の溶液に、ナトリウム 3-オ

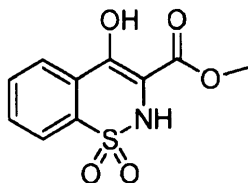
50

キソ-3H-ベンゾ[d]イソチアゾール-2-イド1,1-ジオキシド(15g、73.1mmol)を加えた。この混合物を100℃で3時間攪拌し、室温に冷却し、冷水に注いだところ、すぐに固体が形成された。この固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、MeOHから再結晶化した。LC-MS: m/z 256(M+H)⁺ 1.43分(保持時間)。

【0743】

4-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-3-カルボン酸メチル1,1-ジオキシド

【化594】



10

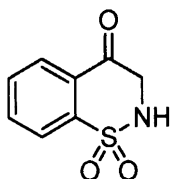
NaOMe(8.25g、153mmol)を乾燥DMF(20mL)に懸濁させた後、DMF(5mL)中、2-(1,1-ジオキシド-3-オキソベンゾ[d]イソチアゾール-2(3H)-イル)酢酸メチル(13g、50.9mmol)の溶液に、0℃で7分かけて加えた。NaOMeの添加が完了したところで、この反応混合物をさらに30分間攪拌した。1N HCl(4.3mL)の滴下に伴い反応混合物から生成物が沈澱し、水(200mL)で洗浄し、真空下52℃で一晩乾燥させ、4-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-3-カルボン酸メチル1,1-ジオキシド(4.8g、18.81mmol、収率36.9%)を得た。LC-MS: m/z 256(M+H)⁺ 1.44分(保持時間)。

20

【0744】

1,1-二酸化2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-4(3H)-オン

【化595】



30

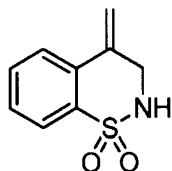
HCl(40mL、1316mmol)中、4-ヒドロキシ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-3-カルボン酸メチル1,1-ジオキシド(8.0g、31.3mmol)の溶液に。この反応混合物を110℃で8時間攪拌した。この反応物を室温に冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物1,1-二酸化2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-4(3H)-オン(4.4g、22.31mmol、収率71.2%)を得た。LC-MS: m/z 198(M+H)⁺ 1.287分(保持時間)。

40

【0745】

1,1-二酸化4-メチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン

【化 5 9 6】



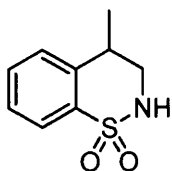
トルエン（2 mL）中、ブromo（メチル）トリフェニルホスホラン（8.15 g、22.82 mmol）の混合物を、0℃で、NaHMDs（22.82 mL、22.82 mmol）で処理した。室温で1時間攪拌した後、上記懸濁液に、THF（2 mL）中、1,1-二酸化2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-4(3H)-オン（1.5 g、7.61 mmol）の溶液を滴下し、得られた混合物を室温で14時間攪拌した。次に、この溶液をアリコート量のEtOAcで希釈し、シリカゲルで濾過した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc、3：1）により精製し、1,1-二酸化4-メチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン（430 mg、2.202 mmol、収率29.0%）を得た。LC-MS: m/z 196 (M+H)⁺, 1.36分（保持時間）。

10

【0746】

1,1-二酸化4-メチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン
【化 5 9 7】

20



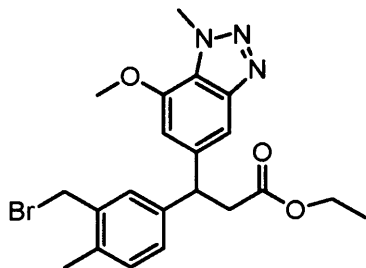
MeOH（20 mL）中、1,1-二酸化4-メチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン（590 mg、3.02 mmol）とPd(OH)₂/C（10 mg、0.071 mmol）の混合物を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空濃縮し、1,1-二酸化4-メチレン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン（520 mg、2.64 mmol、収率87%）を得た。LC-MS: m/z 198 (M+H)⁺, 1.38分（保持時間）。

30

【0747】

3-（3-（ブromoメチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル

【化 5 9 8】



40

DCM（20 mL）中、3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（400 mg、1.043 mmol）の溶液に、PBr₃（0.148 mL、1.565 mmol）を滴下した。この反応混合物を0℃で1時間攪拌した

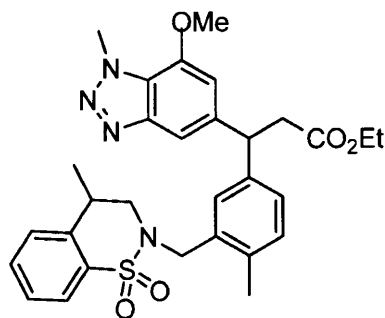
50

。その後、水を加え、水層を EtOAc で抽出し、有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、粗生成物 3-(3-(ブロモメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (340 mg、0.762 mmol、収率 73.0%) を得た。LC-MS: m/z 446 (M+H)⁺, 1.81 分 (保持時間)。

【0748】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化599】

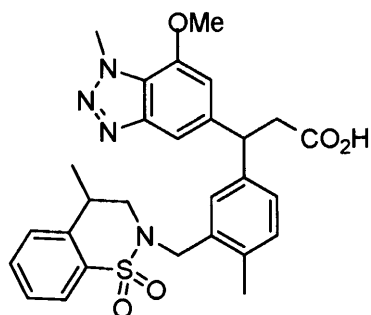


DMF (20 mL) 中、1,1-二酸化 4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン (150 mg、0.760 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (36.5 mg、1.521 mmol) を加えた。この反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。DMF (4 mL) 中、3-(3-(ブロモメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (340 mg、0.762 mmol) の溶液を滴下した。この反応混合物を 0℃で 2 時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc、1:1) により精製し、3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (160 mg、0.284 mmol、収率 37.4%) を得た。LC-MS: m/z 563 (M+H)⁺ 1.814 分 (保持時間)。

【0749】

3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 6 0 0】



10

THF (5 mL) および水 (2 mL) 中、3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル (160 mg、0.284 mmol) 溶液に、LiOH (160 mg、6.68 mmol) を加えた。この反応混合物を 40 °C で 20 時間攪拌した。その後、この反応混合物を 1 N HCl で酸性化し、EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを分取 HPLC により精製し、3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (41 mg、0.077 mmol、収率 27.0%) を得た。LC-MS: m/z 535 (M+H)⁺ 1.63 分 (保持時間)

20

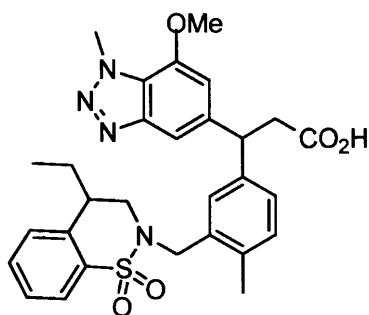
【0750】

実施例 156

3-(3-((4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化 6 0 1】

30

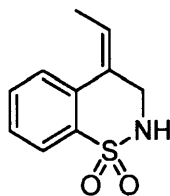


40

【0751】

1, 1-二酸化 (E)-4-エチリデン-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン

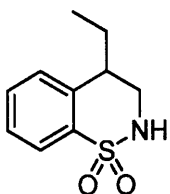
【化 6 0 2】



トルエン（2 mL）中、ブromo（エチル）トリフェニルホスホラン（11.30 g、30.4 mmol）の混合物を、0℃で、NaHMDS（30.4 mL、30.4 mmol）で処理した。室温で1時間攪拌した後、上記懸濁液に、THF（2 mL）中、1,1-二酸化2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-4（3H）-オン（2.0 g、10.14 mmol）の溶液を滴下し、得られた混合物を室温で14時間攪拌した。この反応物をEtOAcで希釈し、シリカゲルで濾過した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：EtOAc、3：1）により精製し、1,1-二酸化（E）-4-エチリデン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン（530 mg、2.53 mmol、収率24.97%）を得た。LC-MS: m/z 210 (M+H)⁺, 1.408分（保持時間）。

【0752】

1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン
【化 6 0 3】

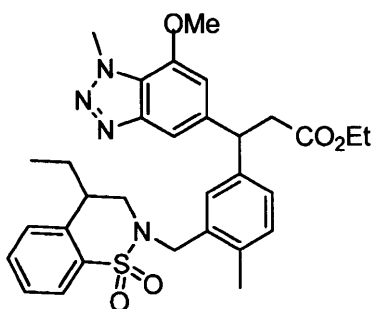


MeOH（20 mL）中、1,1-二酸化（E）-4-エチリデン-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン（570 mg、2.72 mmol）とPd(OH)₂/C（10 mg、0.071 mmol）の混合物を水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を真空濃縮し、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン（510 mg、2.414 mmol、収率89%）を得た。LC-MS: m/z 212(M+H)⁺, 1.467分（保持時間）。

【0753】

3-（3-（（4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[e][1,2]チアジン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル

【化 6 0 4】



10

20

30

40

50

DMF (30 mL) 中、1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン (196 mg、0.928 mmol) の溶液に、0℃で1時間、NaH (27.8 mg、1.159 mmol) を加えた。この反応混合物に、DMF (10 mL) 中、3-(3-(プロモメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (345 mg、0.773 mmol) の溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。この混合物を水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (300 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc、1:1) により精製し、3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (143 mg、0.248 mmol、収率32.1%) を得た。LC-MS: m/z 577(M+H)⁺ 1.904分 (保持時間)。

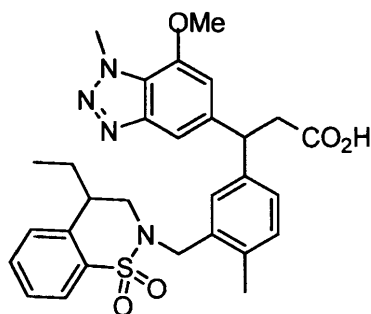
10

【0754】

3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化605】

20



THF (5 mL) および水 (2 mL) 中、3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (133 mg、0.231 mmol) の溶液に、LiOH (150 mg、6.26 mmol) を加えた。この反応混合物を40℃で20時間攪拌した。次に、この反応混合物をHCl (1N) で酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCにより精製し、3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [e] [1, 2] チアジン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (53 mg、0.097 mmol、収率41.9%) を得た。LC/MS m/z 549 (M+H)⁺ 1.659分 (保持時間)。

30

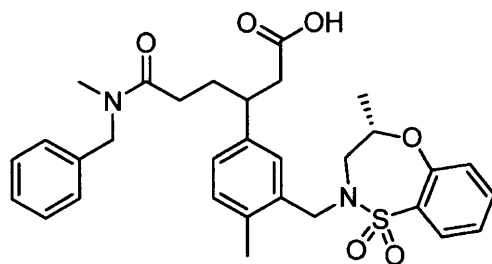
【0755】

実施例157

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-6-オキソヘキサン酸

40

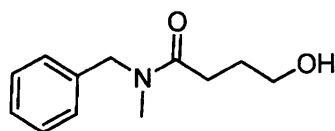
【化 6 0 6】



10

N-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド

【化 6 0 7】



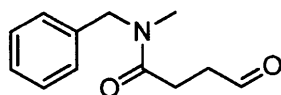
ジヒドロフラン-2 (3H) -オン (2 g、23.23 mmol)、N-メチル-1-フェニルメタンアミン (2.82 g、23.23 mmol) および Et₃N (6.48 mL、46.5 mmol) の混合物を 110℃ で 16 時間還流させた。この反応物を室温に冷却し、溶媒を濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、5% MeOH/CHCl₃ で溶出させ、N-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド (1.2 g、5.53 mmol、収率 23.80%) を得た。LC-MS m/z 208 (M+H)⁺, 分 (保持時間)。

20

【0756】

N-ベンジル-N-メチル-4-オキソブタンアミド

【化 6 0 8】



30

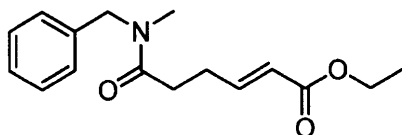
DCM (20 mL) 中、塩化オキサリル (0.760 mL、8.68 mmol) の溶液に、-78℃ で、DCM (20 mL) 中、無水 DMSO (1.027 mL、14.47 mmol) の溶液を滴下し、30 分間攪拌した。次に、DCM (20 mL) 中、N-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド (1.2 g、5.79 mmol) の溶液を同じ温度でゆっくり加え、30 分間攪拌した。その後、この反応混合物を -78℃ にて Et₃N (4.03 mL、28.9 mmol) で急冷し、室温で攪拌した。この反応物を水 (50 mL) で希釈し、DCM (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させ、N-ベンジル-N-メチル-4-オキソブタンアミド (700 mg、3.41 mmol、収率 58.9%) を得た。この残渣をそれ以上精製せずに次工程を続けた。LC-MS m/z 206 (M+H)⁺, 1.31 分 (保持時間)

40

【0757】

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-オキソヘクス-2-エン酸(E)-エチル

【化 6 0 9】

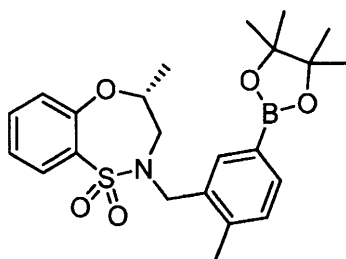


THF (20 mL) 中、NaH (164 mg、6.82 mmol) の懸濁液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル (1.024 mL、5.12 mmol) を加え、15 分間撹拌した。次に、この反応混合物に、THF (12 mL) 中、N-ベンジル-N-メチル-4-オキソブタンアミド (700 mg、3.41 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAc で抽出した (2 回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣を、EtOAc : ヘキサン (80 : 20) を使用することによりフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-オキソヘクス-2-エン酸(E)-エチル (500 mg、1.783 mmol、収率52.3%) を得た。LC-MS m/z 276 (M+H)⁺, 5.06分 (保持時間)。

【0758】

1, 1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン

【化 6 1 0】

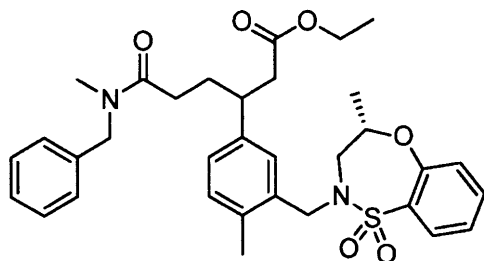


THF (200 mL) 中、1, 1-二酸化(R)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン (20 g、94 mmol) および(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (30.3 g、122 mmol) の溶液に、0℃で、トリフェニルホスフィン (49.2 g、188 mmol) およびDEAD (29.7 mL、188 mmol) を加え、3時間撹拌した。この反応物を水 (500 mL) で希釈し、EtOAc (2×500 mL) で抽出した。有機相をブライン (500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、蒸発させた。粗残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、1, 1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン (10.5 g、23.14 mmol、収率24.68%) を得た。LC-MS m/z 444.31 (M+H)⁺, 7.76分 (保持時間)。

【0759】

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸エチル

【化 6 1 1】

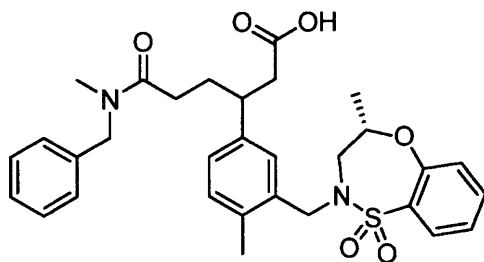


1, 4-ジオキササン (2 mL) と水 (2 mL) の混合物中、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-オキソヘクス-2-エン酸(E)-エチル(400 mg、1.453 mmol) および 1, 1-二酸化(R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(773 mg、1.743 mmol) の溶液に、TEA (0.607 mL、4.36 mmol) を加え、窒素で20分間脱気した後、[RhCl(cod)]₂ (71.6 mg、0.145 mmol) を加えた。この混合物をマイクロ波反応器にて120℃で1時間加熱した。この反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc:ヘキサン(26:74)を使用することにより精製し、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸エチル(300 mg、0.395 mmol、収率27.2%)を得た。LC-MS m/z 593.38 (M+H)⁺, 2.35分(保持時間)。

【0760】

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸

【化 6 1 2】



EtOH (20 mL) 中、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸エチル(200 mg、0.337 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (20 mL、0.337 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HCl で中和し、DCM (2回)、ブラインで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得た。この粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、MeOH:CHCl₃ (5:95) を使用することにより精製し、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸(125 mg、0.220 mmol、収率65.3%)を得た。LC-MS m/z 565.43 (M+H)⁺, 1.80分(保持時間)。

【0761】

10

20

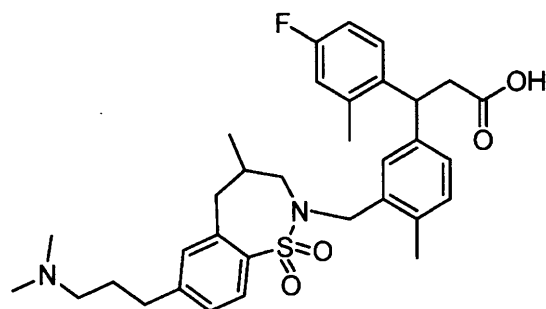
30

40

50

実施例 158

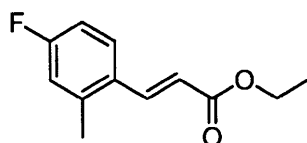
3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸
 【化613】



10

【0762】

3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル
 【化614】



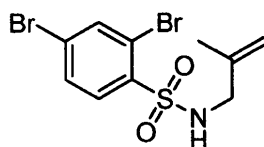
20

THF(80 mL)中、NaH(1.737 g、72.4 mmol)の懸濁液に、0℃で、ホスホ酢酸トリエチル(8.69 mL、43.4 mmol)を加えた。この反応物を15分間攪拌し、0℃で、THF(12 mL)中、4-フルオロ-2-メチルベンズアルデヒド(5 g、36.2 mmol)を加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで2回、およびブラインで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc：ヘキサン(2：98)を使用することにより精製し、3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル(5 g、23.23 mmol、収率64.2%)を得た。LC-MS m/z 209.05 (M+H)⁺、2.60分(保持時間)。

30

【0763】

2,4-ジブロモ-N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド
 【化615】



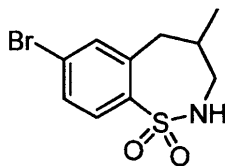
40

DCM(30 mL)中、2,4-ジブロモベンゼン-1-スルホニルクロリド(5 g、14.95 mmol)の溶液に、0℃で、2-メチルプロペ-2-エン-1-アミン(1.170 g、16.45 mmol)およびTEA(4.17 mL、29.9 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、2,4-ジブロモ-N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド(4.5 g、12.15 mmol、収率81%)を得た。LC-MS m/z 367 (M+H)⁺、2.60分(保持時間)。

50

【0764】

1, 1-二酸化7-ブロモ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン
【化616】

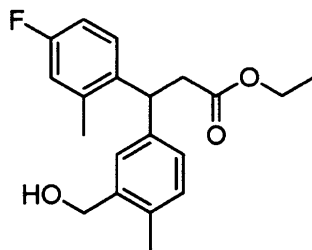


トルエン(40 mL)中、2, 4-ジブロモ-N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド(4.5 g、12.19 mmol)の溶液に、AIBN(0.400 g、2.439 mmol)を加え、75℃まで加熱した。塩化トリ-n-ブチルスズ(19.84 mL、73.2 mmol)を75℃で加え、この反応混合物を110℃で16時間撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(11:89)を使用することにより精製し、1, 1-二酸化7-ブロモ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン(2 g、6.66 mmol、収率54.6%)を得た。LC-MS m/z 288 (M+H)⁺, 3.57分(保持時間)。

【0765】

3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化617】

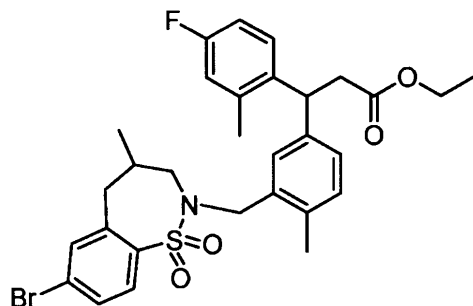


密閉試験管にて、1, 4-ジオキサン(2 mL)と水(2 mL)の混合物中、3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル(1 g、4.80 mmol)および(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(1.430 g、5.76 mmol)の溶液に、TEA(2.008 mL、14.41 mmol)を加え、窒素で20分間脱気した。[RhCl(cod)]₂(0.237 g、0.480 mmol)を加え、この反応混合物を90℃で2時間撹拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(25:75)を使用することにより精製し、3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(900 mg、2.72 mmol、収率56.7%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.21(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.09(d, 1H), 7.00(d, 1H), 6.88(m, 2H), 4.70(t, 1H), 4.63(d, 2H), 4.06(q, 2H), 2.98(d, 2H), 2.30(s, 6H), 1.49(m, 1H), 1.12(m, 3H)

【0766】

3-(3-(7-ブロモ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化 6 1 8】



10

THF (15 mL) 中、3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (900 mg、2.72 mmol) の懸濁液に、1,1-二酸化7-ブロモ-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (790 mg、2.72 mmol) およびトリフェニルホスフィン (1429 mg、5.45 mmol) を加え、10分間攪拌した。次いで、0℃で、DEAD (0.863 mL、5.45 mmol) を加え、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAc (2回)、ブライン溶液で抽出し、有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン (20:80) を使用することにより精製し、3-(3-(7-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (1 g、1.606 mmol、収率59.0%) を得た。LC-MS m/z 602 (M+H)⁺, 1.59分 (保持時間)。

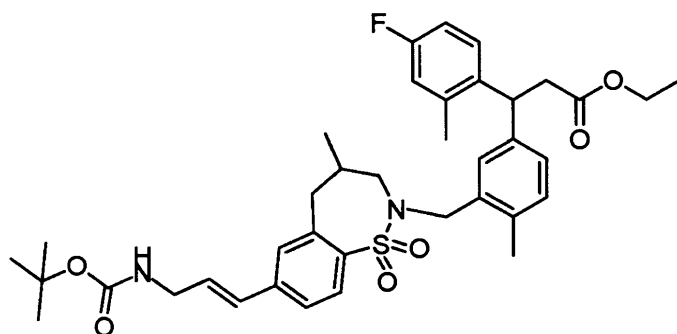
20

【0767】

3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロプ-1-エン-1-イル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸(E)-エチル

【化 6 1 9】

30



40

DMF (5 mL) 中、3-(3-(7-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (600 mg、0.996 mmol) の溶液に、アリルカルバミン酸tert-ブチル (391 mg、2.489 mmol)、トリ-オ-トリルホスフィン (91 mg、0.299 mmol) を加えた。この反応物を10分間脱気し、室温で、DIPEA (0.522 mL、2.99 mmol) およびPd(OAc)₂ (22.36 mg、0.100 mmol) を加えた。この反応混合物を密閉試験管にて90℃で2時間攪拌した。この反応物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出し (2回)、合わせた有機層を冷水、ブラインで洗浄し、無

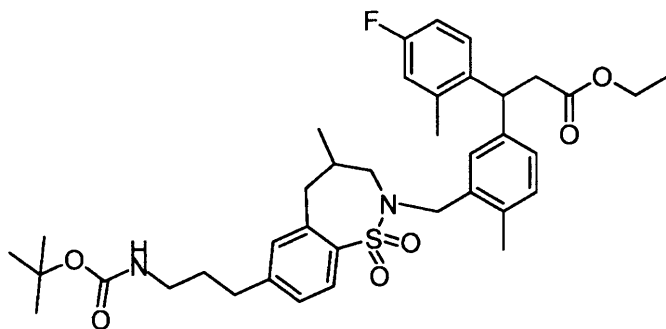
50

水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーで、 EtOAc ：ヘキサン（20：80）を使用することにより精製し、3-（3-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロプ-1-エン-1-イル）-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸（E）-エチル（500mg、0.737mmol、収率74.0%）を得た。LC-MS m/z 679 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 3.22分（保持時間）。

【0768】

3-（3-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸エチル

【化620】

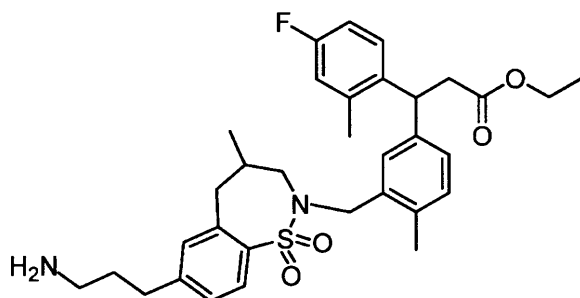


EtOH （30mL）中、3-（3-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロプ-1-エン-1-イル）-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸（E）-エチル（500mg、0.737mmol）の溶液に、窒素雰囲気下、10%Pd/C（78mg、0.737mmol）を加えた。この反応混合物を水素雰囲気（60psi）下、室温で6時間攪拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、真空下で乾燥させ、3-（3-（（7-（3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸エチル（400mg、0.587mmol、収率80%）を得た。LC-MS m/z 680 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 3.24分（保持時間）。

【0769】

3-（3-（（7-（3-アミノプロピル）-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（4-フルオロ-2-メチルフェニル）プロパン酸エチル

【化621】



10

20

30

40

50

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中、3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (400 mg、0.587 mmol) の溶液 (solution) に、0℃で、ジオキサン中 HCl (0.018 mL、0.587 mmol) を加えた。この反応物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、飽和 NaHCO₃ 溶液で中和した。水層を EtOAc (2回) およびブライン溶液で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾液 (filtrate) を蒸発させ、3-(3-(7-(3-アミノプロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (290 mg、0.499 mmol、収率85%) を得た。LC-MS m/z 581 (M+H)⁺, 3.7分 (保持時間)。

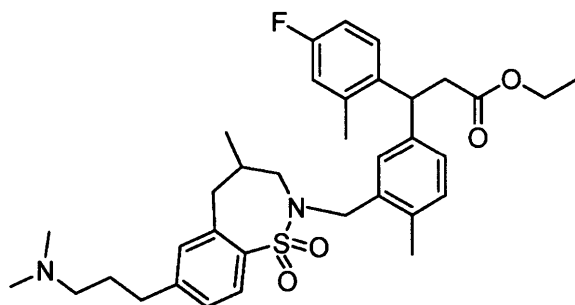
10

【0770】

3-(3-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化622】

20



DCM中、3-(3-(7-(3-アミノプロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (230 mg、0.396 mmol) の溶液に、37%ホルムアルデヒド (0.109 mL、3.96 mmol) を加えた。この反応物を0℃に冷却し、その後、この反応混合物に、0℃で、Na(OAc)₃BH (126 mg、0.594 mmol) および AcOH (0.045 mL、0.792 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液で急冷し、DCMで抽出し(2回)、ブライン溶液で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、3-(3-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (200 mg、0.280 mmol、収率70.7%) を得た。LC-MS m/z 609 (M+H)⁺, 3.04分 (保持時間)。この化合物を精製せずに次工程に使用した。

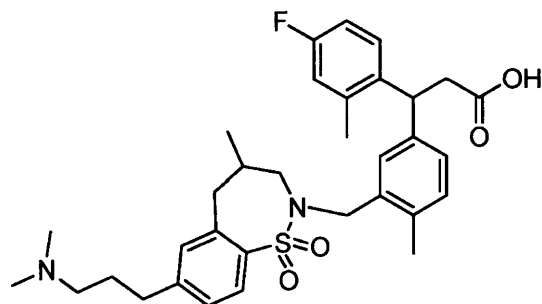
30

40

【0771】

3-(3-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸

【化 6 2 3】



10

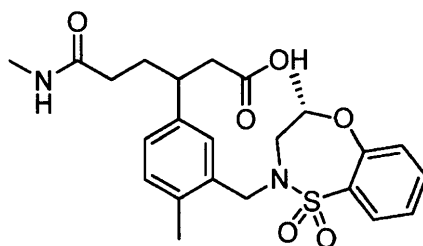
EtOH (10 mL) 中、(3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸エチル (200 mg、0.329 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (15 mL、0.329 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1N HCl で中和した。生じた白色固体を濾過し、分取HPLCにより精製し、3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル) 20
(3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパン酸 (60 mg、0.103 mmol、収率31.2%) を得た。LC-MS m/z 581 (M+H)⁺, 2.10分 (保持時間)。

【0772】

実施例 159

3-(4-メチル-3-(((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸

【化 6 2 4】

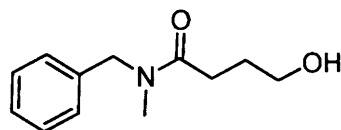


30

【0773】

N-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド

【化 6 2 5】



40

ジヒドロフラン-2(3H)-オン (2 g、23.23 mmol)、N-メチル-1-フェニルメタンアミン (2.82 g、23.23 mmol) および Et₃N (6.48 mL、46.5 mmol) の混合物を110℃で16時間還流した。その後、この反応物を室温に冷却し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗残渣を5% MeOH/CHCl₃で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、N-ベンジル-4-ヒドロキシ-

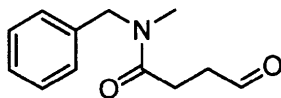
50

N-メチルブタンアミド (1.2 g、5.53 mmol、収率 23.80%) を得た。LC-MS m/z 208 (M+H)⁺, 1.23分 (保持時間)。

【0774】

N-ベンジル-N-メチル-4-オキソブタンアミド

【化626】

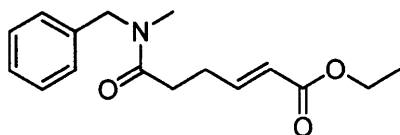


DCM (20 mL) 中、塩化オキサリル (0.760 mL、8.68 mmol) の溶液に、-78℃で、DCM (20 mL) 中、無水DMSO (1.027 mL、14.47 mmol) の溶液を滴下し、30分間攪拌した。次に、DCM (20 mL) 中、N-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-メチルブタンアミド (1.2 g、5.79 mmol) の溶液を同じ温度でゆっくり加え、30分間攪拌した。この反応混合物を-78℃で、Et₃N (4.03 mL、28.9 mmol) で急冷し、室温に温めた。この溶液を水 (50 mL) で希釈し、DCM (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、N-ベンジル-N-メチル-4-オキソブタンアミド (700 mg、3.41 mmol、収率 58.9%) を得た。これをそれ以上精製せずに次工程に使用した。LC-MS m/z 206 (M+H)⁺, 1.31分 (保持時間)。

【0775】

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-オキソヘクス-2-エン酸(E)-エチル

【化627】



THF (20 mL) 中、NaH (164 mg、6.82 mmol) の懸濁液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル (1.024 mL、5.12 mmol) を加え、15分間攪拌した。次に、この反応混合物に、THF (12 mL) 中、N-ベンジル-N-メチル-4-オキソブタンアミド (700 mg、3.41 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAc (2回) およびブライン溶液で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン (80:20) を用いて精製し、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-オキソヘクス-2-エン酸(E)-エチル (500 mg、1.783 mmol、収率 52.3%) を得た。LC-MS m/z 276 (M+H)⁺, 5.96分 (保持時間)。

【0776】

6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-(((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸エチル

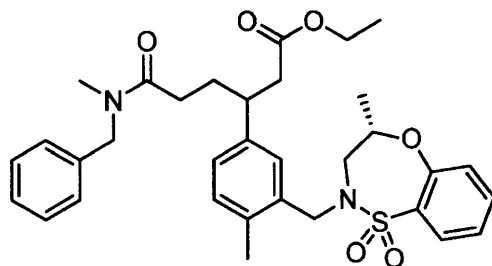
10

20

30

40

【化 6 2 8】

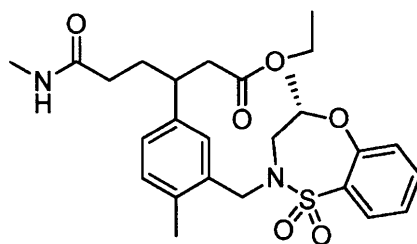


マイクロ波反応容器にて、1, 4-ジオキサン (2 mL) と水 (2 mL) の混合物中、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-6-オキソヘクス-2-エン酸(E)-エチル(400 mg、1.453 mmol) および 1, 1-二酸化(R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(773 mg、1.743 mmol) の溶液に、TEA (0.607 mL、4.36 mmol) を加え、窒素で20分間脱気した。[RhCl(cod)]₂ (71.6 mg、0.145 mmol) を加え、この反応混合物を120℃で1時間攪拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc:ヘキサン(26:74)を用いて精製し、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸エチル(300 mg、0.395 mmol、収率27.2%)を液体として得た。LC-MS m/z 593 (M+H)⁺, 2.35分(保持時間)。

【0777】

3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸エチル

【化 6 2 9】

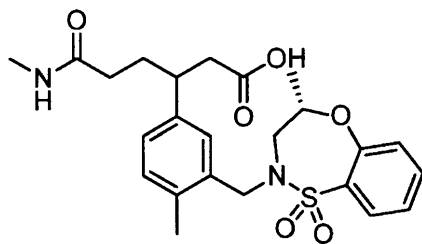


クロロホルム(50 mL)中、6-(ベンジル(メチル)アミノ)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-オキソヘキサン酸エチル(500 mg、0.844 mmol)の溶液に、室温で、NBS(375 mg、2.109 mmol) および N-メチルアセトアミド(0.065 mL、0.844 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、10% NaOHで塩基性とし、EtOAcで抽出し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(38:62)を使用することにより精製し、3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸エチル(150 mg、0.253 mmol、収率30.0%)を液体として得た。LC-MS m/z 503 (M+H)⁺, 2.42分(保持時間)。

【0778】

3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸

【化630】



10

EtOH (15 mL) 中、3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸エチル (150 mg、0.298 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (20 mL、0.298 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HCl で中和し、DCM (2回) およびブライン溶液で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、200 mg の粗 3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸を得た。

20

【0779】

別の反応で、EtOH (5 mL) 中、3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸エチル (30 mg、0.060 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (5 mL、0.060 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HCl で中和し、DCM (2回) およびブライン溶液で抽出した。有機層を無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、30 mg の粗 3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸を得た。2つの反応の生成物を合わせ、分取 HPLC により精製し、3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-6-(メチルアミノ)-6-オキソヘキサン酸 (80 mg、0.167 mmol、収率 56.1%) を得た。LC-MS m/z 475 (M+H)⁺, 2.86分 (保持時間)。

30

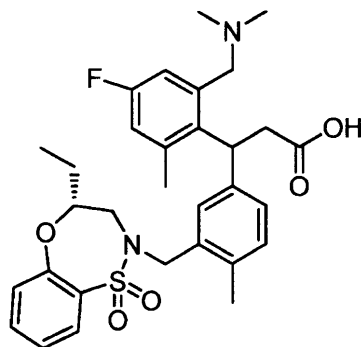
【0780】

実施例 160

3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

40

【化 6 3 1】

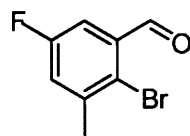


10

【0 7 8 1】

2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド

【化 6 3 2】



20

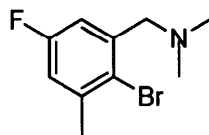
THF (10 mL) 中、1, 2-ジブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンゼン (200 mg、0.746 mmol) の溶液に、0℃で、塩化イソプロピルマグネシウム (1.5 mL、3.00 mmol) を加えた。この反応物を0℃で1時間攪拌し、その後、0℃で、ピペリジン-1-カルバルデヒド (0.1 mL、0.746 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAc (2回)、およびブラインで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で減らし、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc：ヘキサン (4：96) を使用することにより精製し、2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (100 mg、0.461 mmol、収率61.7%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.26 ppm (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 2.42 (dd, 1H), 2.41 (s, 3H)。

30

【0 7 8 2】

1-(2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【化 6 3 3】



40

THF (10 mL) 中、2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド (700 mg、3.23 mmol)、ジメチルアミン (3.23 mL、6.45 mmol) およびAcOH (0.037 mL、0.645 mmol) の溶液に、5℃で、Na(OAc)₃BH (1367 mg、6.45 mmol) を加え、25℃で5時間攪拌した。次に、この反応物をNaHCO₃溶液で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒としてEtOAc：ヘキサン (15：85) を用いて精製し、1-(2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (300 mg、1.099 mmol、

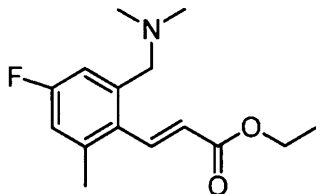
50

収率 34.1%) を液体として得た。LC-MS m/z 245.99 ($M+H$)⁺, 1.23分 (保持時間)。

【0783】

3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル

【化634】



10

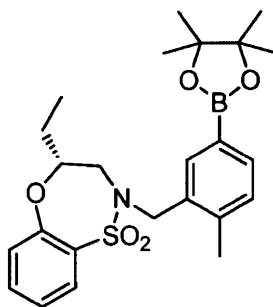
密閉試験管にて、DMF (5 mL) 中、1-(2-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (300 mg, 1.219 mmol) およびアクリル酸エチル (488 mg, 4.88 mmol) の溶液に、トリ-*o*-トリルホスフィン (111 mg, 0.366 mmol) を加えた。この反応物をアルゴンで10分間脱気した後、DIPEA (0.639 mL, 3.66 mmol) を加え、10分間脱気を続けた。その後、Pd(OAc)₂ (54.7 mg, 0.244 mmol) を加え、20分間脱気した。この反応混合物を120℃2時間攪拌した。この反応物を冷水で急冷し、EtOAc (2回)、およびブラインで抽出した。合わせた有機層を冷水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル (250 mg) を得、これを精製せずに次工程に使用した。LC-MS m/z 266.1 ($M+H$)⁺, 3.89分 (保持時間)。

20

【0784】

1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン

【化635】



30

THF (100 mL) 中、(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)フェニル)メタノール (10 g, 40.3 mmol)、および1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン (9.16 g, 40.3 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (15.86 g, 60.5 mmol) を加えた。この反応物を0℃に冷却し、DEAD (12.76 mL, 81 mmol) をゆっくり滴下した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を氷冷水で希釈し、EtOAc (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤として5% EtOAc/ヘキサンを用いて精製し、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1

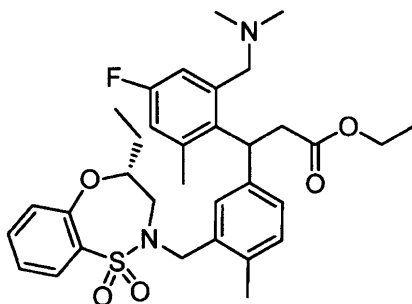
40

50

, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (10.2 g、21.74 mmol、収率53.9%) を得た。LC-MS m/z 458 ($M+H$)⁺, 3.06分 (保持時間)。

【0785】

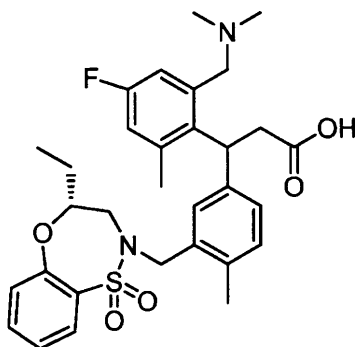
3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル
【化636】



1, 4-ジオキササン (2 mL) と水 (2 mL) の混合物中、3-(2-((ジメチルア
ミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル) アクリル酸 (E)-エチル (150 mg、0.565 mmol) および 1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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) ベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン
(259 mg、0.565 mmol) の溶液を、アルゴンで10分間脱気した。次に、T
EA (0.079 mL、0.565 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (250 mg、0.565 mmol) を加え、この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反
応混合物をセライトベッドで濾過し、濾液を蒸発させ、粗3-(2-((ジメチルア
ミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル
-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチ
アゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (180 mg、
0.126 mmol、収率22.28%) を得た。この化合物を精製せずに工程に使用し
た。LC-MS m/z 597.08 ($M+H$)⁺, 2.4分 (保持時間)。

【0786】

3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
[b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロ
パン酸
【化637】



10

20

30

40

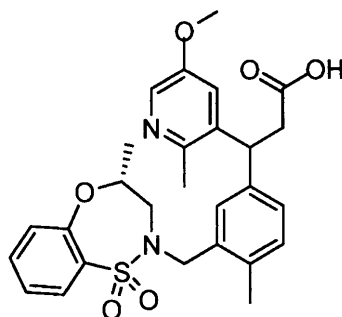
50

EtOH (20 mL) 中、3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (300 mg、0.503 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (20 mL) を加えた。次に、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HCl で中和し、DCM で抽出した (2回)。有機層を無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、280 mg の粗化合物を得た。この粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (2回) により、溶媒系として MeOH : DCM (0.5 : 9.5) を用いて精製し、3-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (53 mg、0.091 mmol) を得た。LC-MS m/z 569.28 (M+H)⁺, 2.14分 (保持時間)。

【0787】

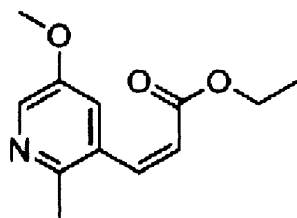
実施例 161

3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化638】



【0788】

3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)アクリル酸 (Z)-エチル
【化639】



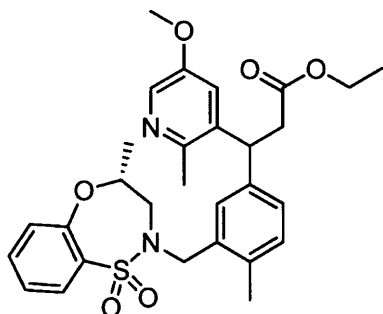
DMF (3 mL) 中、3-ブロモ-5-メトキシ-2-メチルピリジン (500 mg、2.475 mmol) の溶液に、室温で、エチルアクリレート (1239 mg、12.37 mmol)、トリ-*o*-トリアルホスフィン (226 mg、0.742 mmol)、DIPPA (1.729 mL、9.90 mmol) および Pd(OAc)₂ (5.56 mg、0.025 mmol) を加え、マイクロ波照射下、120℃で1.30時間攪拌した。この反応物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液 (filtrate) をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)アクリル酸 (Z)-エチル (300 mg、1.199 mmol、収率 48.5%) を得た。LC-MS m/z 222 (M+H)⁺, 1.

13分 (保持時間)。

【0789】

3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル

【化640】



10

1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (5 mL) 中、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン (1202 mg、2.71 mmol) の溶液に、Et₃N (0.378 mL、2.71 mmol) を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、[RhCl(cod)]₂ (66.9 mg、0.136 mmol) を再び加えた。この反応物をアルゴンで5分間脱気し、マイクロ波照射下、120℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物を冷却し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (150 mg、0.265 mmol、収率19.53%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 4.50 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 14.9, 8.4 Hz, 2H), 3.99 - 3.88 (m, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 4H), 3.69 - 3.55 (m, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 32.2, 15.2 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 - 0.99 (m, 3H)。

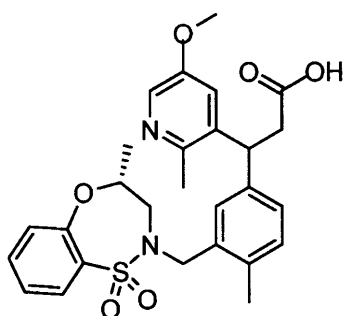
20

30

【0790】

3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化641】



40

50

EtOH (3 mL) 中、3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (150 mg、0.278 mmol) の溶液に、NaOH (0.139 mL、0.278 mmol) を加え、25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮し、1N HCl 溶液で pH 4 まで酸性化した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、十分に乾燥させ、3-(5-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (65 mg、0.122 mmol、収率 43.7%) を得た。LC-MS m/z 511.30 (M+H)⁺, 1.50分 (保持時間)。

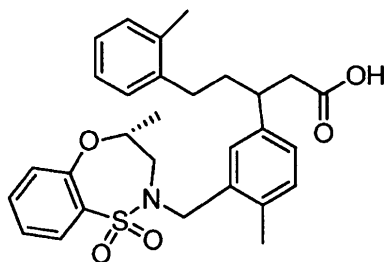
10

【0791】

実施例 162

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸

【化642】

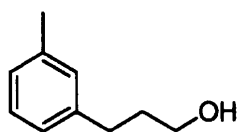


20

【0792】

3-(m-トリル)プロパン-1-オール

【化643】



30

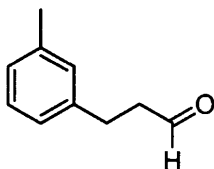
THF (50 mL) 中、3-(m-トリル)プロパン酸 (2 g、12.18 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、THF 中 2 M の LAH (30 mL、30.5 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した(stirred)。この反応混合物を飽和で急冷し、EtOAcで抽出し(2回)、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(20:80)を使用することにより精製し、3-(m-トリル)プロパン-1-オール (1.4 g、9.29 mmol、収率 76%) を得た。LC-MS m/z 151 (M+H)⁺, 2.03分 (保持時間)。

40

【0793】

3-(m-トリル)プロパナール

【化 6 4 4】



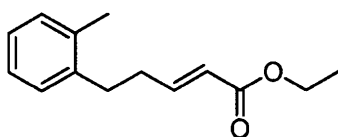
DCM (20 mL) 中、3-(4-メトリル)プロパン-1-オール (1.4 g、9.32 mmol) の溶液に、0℃で、PCC (3.01 g、13.98 mmol) を加え、その後、室温とし、室温で3時間撹拌した。粗残渣をセライトで濾過し、溶媒を蒸発させ、3-(4-メトリル)プロパナール (1.2 g、8.10 mmol、収率87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (bs, 1H), 6.85-7.20 (m, 4H), 2.90-2.20 (m, 7H)。

10

【0794】

5-(4-メトリル)ペント-2-エン酸(E)-エチル

【化 6 4 5】



20

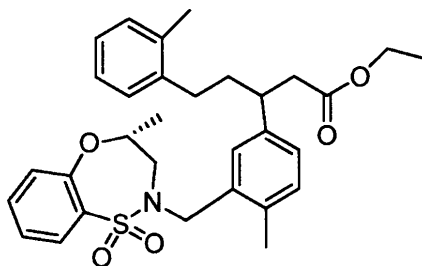
THF (15 mL) 中、NaH (0.486 g、20.24 mmol) の懸濁液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル (1.945 mL、9.72 mmol) を加え、15分間撹拌した。次に、この反応混合物に、THF (3 mL) 中、3-(4-メトリル)プロパナール (1.2 g、8.10 mmol) を加え、室温で撹拌し、2時間撹拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAc (2回)、ブラインで抽出し、有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc:ヘキサン (80:20) を使用することにより精製し、5-(4-メトリル)ペント-2-エン酸(E)-エチル (500 mg、1.397 mmol、収率17.25%) を得た。LC-MS m/z 219 (M+H)⁺, 2.82分 (保持時間)。

30

【0795】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(4-メトリル)ペンタン酸エチル

【化 6 4 6】



40

1,4-ジオキサン (5 mL) および水 (5 mL) 中、5-(4-メトリル)ペント-2-エン酸(E)-エチル (500 mg、2.291 mmol) の溶液に、Et₃N (0.639 mL、4.58 mmol) および1,1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (2031 mg、4.58 mmol) を加えた後、反応混合物をアルゴンで10分間脱

50

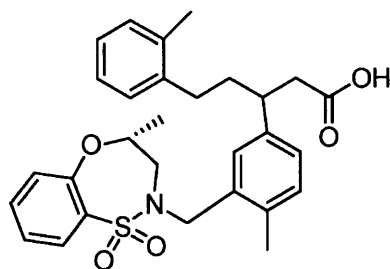
気した。[RhCl(cod)]₂ (113mg、0.229mmol)を加え、この反応物をアルゴンで5分間脱気した。次に、この反応物を120℃で16時間攪拌した。その後、この反応混合物を冷却し、水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、Hex/EtOAc(4:6)で溶出させ、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸エチル(250mg、0.447mmol、収率19.50%)を得た。LC-MS m/z 536 (M+H)⁺, 3.20分(保持時間)。

10

【0796】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸

【化647】



20

EtOH(3mL)中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸エチル(150mg、0.280mmol)の溶液に、2M NaOH(0.140mL、0.280mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を冷却し、1N HCl溶液でpH4まで酸性化した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸(55mg、0.107mmol、収率38.3%)を得た。LC-MS m/z 508.8 (M+H)⁺, 2.86分(保持時間)。

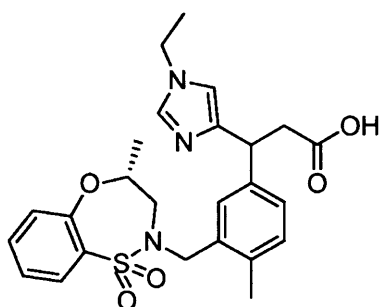
30

【0797】

実施例163

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化648】



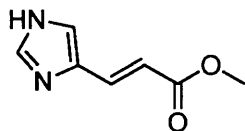
40

50

【0798】

3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(E)-メチル

【化649】



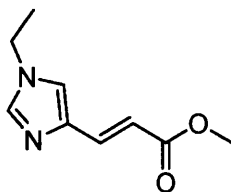
窒素下0℃で攪拌したMeOH(200mL)中、(E)-3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(20g、145mmol)の懸濁液に、H₂SO₄(7.72mL、145mmol)を30分かけて滴下した。この反応混合物を70℃で16時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させた。粗化合物を飽和NaHCO₃水溶液で急冷した。生じた白色固体を濾過し、真空下で乾燥させ、3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(E)-メチル(18g、117mmol、収率81%)を得た。LC-MS m/z 153 (M+H)⁺, 2.06分(保持時間)。

10

【0799】

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(E)-メチル

【化650】



20

THF(10mL)中、3-(1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(E)-メチル(500mg、3.29mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、NaH(263mg、6.57mmol)を加え、15分間攪拌した(stirred)。次に、この反応混合物に、0℃で、ヨウ化エチル(0.398mL、4.93mmol)を加え、室温で24時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM(2:98)を使用することにより精製し、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸(E)-メチル(350mg、1.888mmol、収率57.4%)を得た。LC-MS m/z 181 (M+H)⁺, 3.45分(保持時間)。

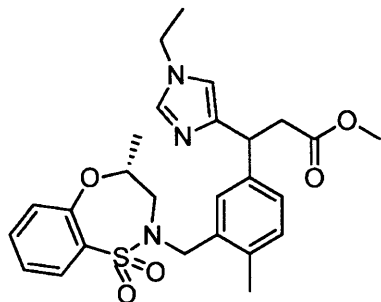
30

【0800】

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸メチル

40

【化 6 5 1】



10

1, 4-ジオキサン (10 mL) と水 (10 mL) の混合物中、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) アクリル酸 (E)-メチル (300 mg、1.665 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (886 mg、1.998 mmol)、および TEA (0.682 mL、4.99 mmol) を加えた。マイクロ波反応容器にて、この混合物を窒素で20分間脱気した後、[RhCl(cod)]₂ (82 mg、0.166 mmol) を加えた。この反応混合物を120℃で1時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸メチル (400 mg、0.388 mmol、収率23.29%) を得た。LC-MS m/z 498 (M+H)⁺, 1.76分 (保持時間)。

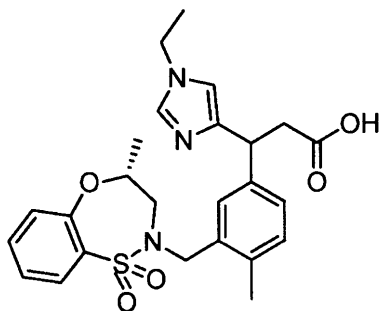
20

【0801】

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 6 5 2】

30



40

EtOH (15 mL) 中、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸メチル (450 mg、0.904 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (40 mL、0.904 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HClで中和し、DCMで抽出した(extracted) (2回)。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄下で乾燥させ無水、濾過した。濾液を蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:CHCl₃ (5:95) を使用することにより精製し、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド

50

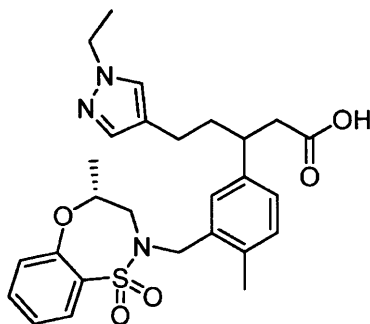
ー 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (110mg、0.225mmol、収率24.93%) を得た。LC-MS m/z 484 (M+H)⁺, 1.47分 (保持時間)。

【0802】

実施例164

5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

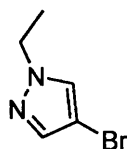
【化653】



【0803】

4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール

【化654】

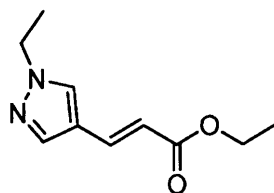


THF (15mL) 中、NaH (0.196g、8.16mmol) の懸濁液に、窒素雰囲気下、0℃で、THF (5mL) 中、4-ブromo-1H-ピラゾール (1g、6.80mmol) を加え、20分間攪拌した(stirred)。0℃で、ヨウ化エチル (0.825mL、10.21mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製し、4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール (900mg、5.12mmol、収率75%) を得た。LC-MS m/z 174 (M+H)⁺, 1.84分 (保持時間)。

【0804】

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化655】



マイクロ波反応容器にて、DMF (2mL) 中、4-ブromo-1-エチル-1H-ピラゾール (900mg、5.14mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (2059mg、20.57mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (470mg、1.543mmol) およびDIPEA (2.69mL、15.43mmol) を加えた。この混合物を窒素

10

20

30

40

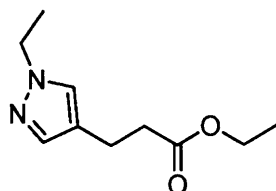
50

で20分間脱気した後、Pd(OAc)₂ (115mg、0.514mmol)を加えた。この反応混合物を150℃で1時間攪拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過した。濾液を蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc：ヘキサン(13：87)を使用することにより精製し、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸(E)-エチル(400mg、1.547mmol、収率30.1%)を得た。LC-MS m/z 195 (M+H)⁺, 1.94分(保持時間)。

【0805】

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチル

【化656】



10

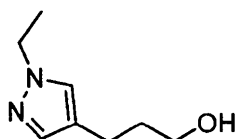
EtOH(20mL)中、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)アクリル酸(E)-エチル(400mg、2.059mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、10% Pd/C(110mg、1.030mmol)を加えた。この反応混合物を水素雰囲気(60psi)下、室温で16時間攪拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過した。濾液を蒸発させ、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチル(300mg、1.010mmol、収率49.1%)を得た。LC-MS m/z 197 (M+H)⁺, 1.72分(保持時間)。

20

【0806】

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オール

【化657】



30

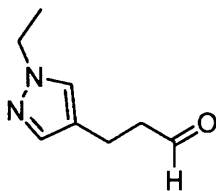
THF(10mL)中、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン酸エチル(300mg、1.529mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、2M LAH(3mL、6.00mmol)を加え、室温で2時間攪拌した(stirred)。この反応混合物を0℃に冷却し、飽和Na₂SO₄で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc：ヘキサン(60：40)を用いて精製し、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オール(100mg、0.592mmol、収率38.8%)を得た。LC-MS m/z 155 (M+H)⁺, 1.17分(保持時間)。

40

【0807】

3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパナール

【化 6 5 8】

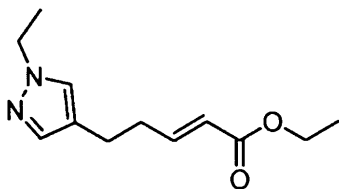


DCM (20 mL) 中、塩化オキサリル (0.511 mL、5.84 mmol) の溶液に、 -78°C で、DMSO (0.690 mL、9.73 mmol) を加え、20 分間撹拌した。この反応混合物に、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパン-1-オール (600 mg、3.89 mmol) を加え、30 分間撹拌した後、 -78°C で、TEA (2.71 mL、19.45 mmol) を加えた。この反応物を室温に温め、3 時間撹拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、DCM で抽出した (2 回)。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、を用いて精製し、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパナール (500 mg、3.29 mmol、収率 84%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.90 (bs, 4H) 2.65 (s, 3H), 1.35 (t, 2H)。

【0808】

5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル

【化 6 5 9】

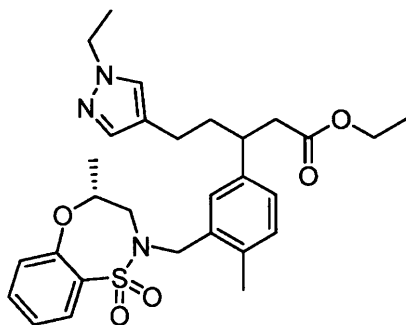


THF (20 mL) 中、NaH (158 mg、6.57 mmol) の懸濁液に、 25°C で、ホスホノ酢酸トリエチル (0.789 mL、3.94 mmol) を加え、15 分間撹拌した。次いで、この反応混合物に、THF (12 mL) 中、3-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)プロパナール (500 mg、3.29 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。この反応混合物を冷水 (100 mL) で急冷し、EtOAc (2 $\times$ 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒系として 20% EtOAc / ヘキサンを用いて精製し、(5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル (550 mg、2.351 mmol、収率 71.6%) を得た。LC-MS m/z 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.01 分 (保持時間)。

【0809】

5-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル

【化 6 6 0】



10

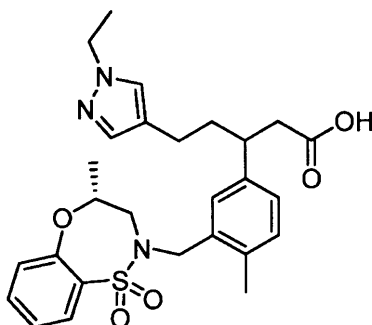
1, 4-ジオキサン (10 mL) と水 (10 mL) の混合物中、5- (1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (300 mg、1.350 mmol) の溶液に、TEA (0.553 mL、4.05 mmol) を加えた。この反応物を窒素で20分間脱気した後、 $[RhCl(cod)]_2$ (66.5 mg、0.135 mmol) を加えた。この反応混合物を100℃で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した (2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、5- (1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸エチル (300 mg、0.532 mmol、収率39.4%) を得た。LC-MS m/z 540 (M+H)⁺, 2.71分 (保持時間)。

20

【0810】

5- (1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸

【化 6 6 1】



30

EtOH (15 mL) 中、5- (1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸エチル (350 mg、0.649 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (20 mL、0.649 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、1N HClで中和し、EtOAcで抽出した (2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、5- (1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸 (220 mg、0.425 mmol、収率65.5%) を得た。LC-MS m/z 512 (M+H)⁺, 3.05分 (保持時間)。

40

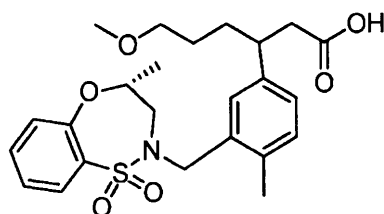
【0811】

50

実施例 165

6-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘキサン酸

【化662】

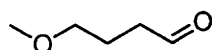


10

【0812】

4-メトキシブタナール

【化663】

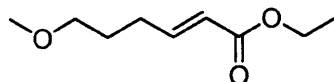


DCM (30 mL) 中、4-メトキシブタン-1-オール (3 g、28.8 mmol) の溶液に、0℃で、PCC (9.31 g、43.2 mmol) を加えた。この反応物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した(2回)。濾液を濃縮し、4-メトキシブタナール (1.5 g、14.69 mmol、収率51.0%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.65 (s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.30 (bs, 3H), 2.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H)

20

6-メトキシヘクス-2-エン酸(E)-エチル

【化664】



30

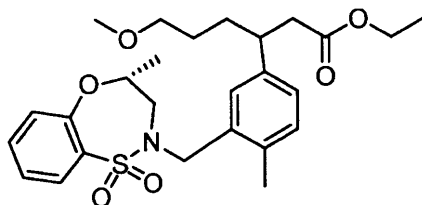
THF (20 mL) 中、NaH (0.705 g、29.4 mmol) の懸濁液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル (3.53 mL、17.62 mmol) を加え、15分間攪拌した。次に、この反応混合物に、THF (5 mL) 中、4-メトキシブタナール (1.5 g、14.69 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出し(2回)た。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(12:78)を用いて精製し、(6-メトキシヘクス-2-エン酸(E)-エチル (1 g、5.62 mmol、収率38.2%) を得た。LC-MS m/z 173 (M+H)⁺, 3.27分(保持時間)。

40

【0813】

6-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘキサン酸エチル

【化 6 6 5】



1, 4-ジオキサン (10 mL) と水 (10 mL) の混合物中、6-メトキシヘクスー
2-エン酸 (E)-エチル (1 g、5.81 mmol) および 1, 1-二酸化 (R)-4
-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1
.857 g、8.71 mmol) の溶液に、TEA (2.428 mL、17.42 mmol)
を加え、この混合物を窒素で20分間脱気した。その後、密閉試験管にて、[RhCl
(cod)]₂ (0.286 g、0.581 mmol) を加え、この反応混合物を90
℃で6時間撹拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した (2回)。
有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ
、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン (18:72) を用いて精製
し、6-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-
3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)
メチル) フェニル) ヘキサン酸エチル (600 mg、1.143 mmol、収率19.
69%) を得た。LC-MS m/z 489 (M+H)⁺, 4.03分 (保持時間)。

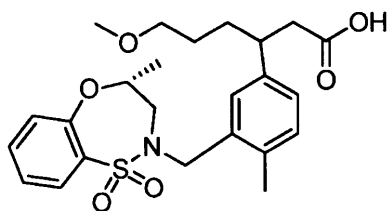
10

20

【0814】

6-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-
3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メ
チル) フェニル) ヘキサン酸

【化 6 6 6】



30

EtOH (20 mL) 中、6-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メ
チル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキ
サチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ヘキサン酸エチル (600 mg、1.22
5 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (30 mL、1.225 mmol) を加
えた。この反応混合物を室温で6時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1
N HClで中和し、EtOAcで抽出した (2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水
Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、粗化合物をヘキサンですすぎ、
6-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-
3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メ
チル) フェニル) ヘキサン酸 (400 mg、0.830 mmol、収率67.8%) を得
た。LC-MS m/z 462 (M+H)⁺, 2.40分 (保持時間)。

40

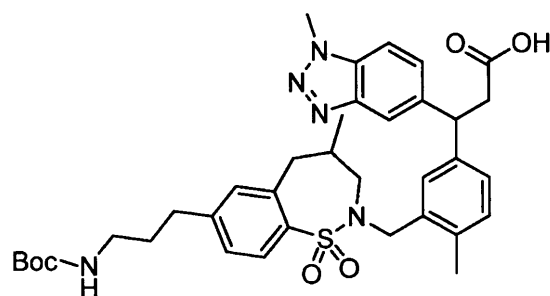
【0815】

実施例 166

3-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル)-4
-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-
2(3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ

50

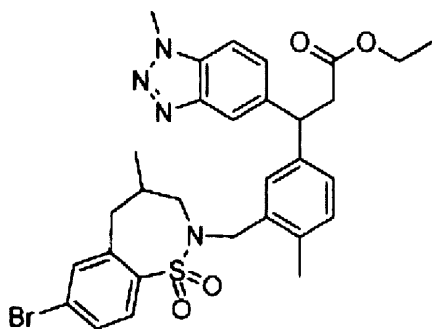
[d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸
【化667】



10

【0816】

3-(3-((7-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ
[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(
1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]チアゾール-5-イル)プロパン酸エチル
【化668】



20

THF (20 mL) 中、1,1-二酸化7-ブロモ-4-メチル-2,3,4,5-テ
トラヒドロベンゾ [f] [1,2] チアゼピン (500 mg、1.723 mmol) の溶
液に、0℃で、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メ
チル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (609 mg、1.723 mmol)、トリフェニルホスフィン (452 mg、1.723
mmol) および DEAD (0.273 mL、1.723 mmol) を加えた。この反応
物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、水で急冷し、EtOAcで
抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過し
た。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(30:
70)を用いて精製し、3-(3-((7-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ [f] [1,2] チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-
メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (400 mg、0.613 mmol、収率35.6%)
を得た。LC-MS m/z 624 (M+H)⁺, 2.83分 (保持時間)。

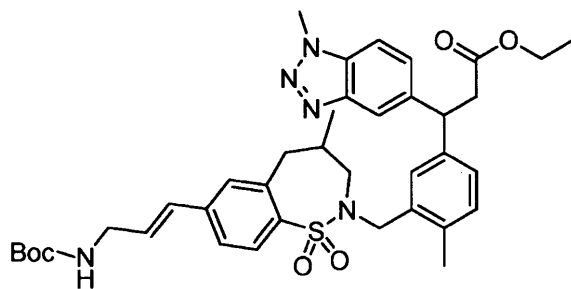
30

40

【0817】

3-(3-((7-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロプ-1-エ
ン-1-イル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ [f] [1,
2] チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メ
チル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (E)-
エチル

【化 6 6 9】



10

マイクロ波反応器にて、DMF (4 mL) 中、3-(3-((7-(3-((tert-butylcarbamoyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)propanoic acid ethyl ester (1.5 g、2.398 mmol) の溶液に、アリルカルバミン酸 tert-ブチル (0.565 g、3.60 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (0.219 g、0.719 mmol) および DIPEA (1.256 mL、7.19 mmol) を加えた。この混合物を窒素で20分間脱気した後、Pd(OAc)₂ (0.081 g、0.360 mmol) を加えた。この反応混合物を120℃で1時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン (38:62) を使用することにより精製し、3-(3-((7-(3-((tert-butylcarbamoyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)propanoic acid ethyl ester (500 mg、0.642 mmol、収率26.8%) を得た。LC-MS m/z 702 (M+H)⁺, 4.08分 (保持時間)。

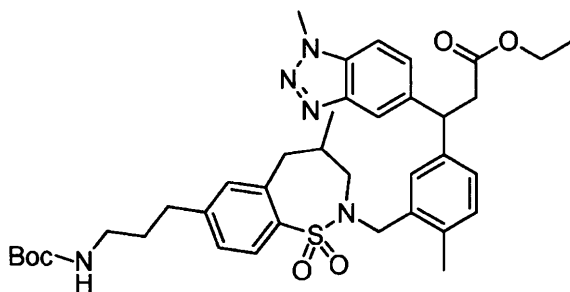
20

【0818】

3-(3-((7-(3-((tert-butylcarbamoyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)propanoic acid ethyl ester

30

【化 6 7 0】



40

EtOH (30 mL) 中、3-(3-((7-(3-((tert-butylcarbamoyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)propanoic acid ethyl ester (500 mg、0.712 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、10% Pd/C (300 mg、0.282 mmol) を加えた。この反応混合物を水素バルーン下、室温で6時間攪拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、真空下で乾燥させ、3-(3-((7-(3-((tert-butylcarbamoyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(1-methyl-1H-benzod[1,2,3]triazol-5-yl)propanoic acid ethyl ester (500 mg、0.712 mmol、収率26.8%) を得た。LC-MS m/z 702 (M+H)⁺, 4.08分 (保持時間)。

50

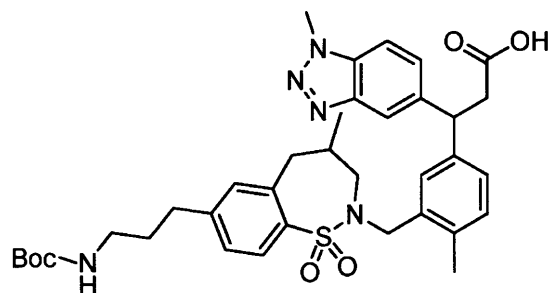
5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(400mg、0.316mmol、収率44.4%)を得た。LC-MS m/z 704 (M+H)⁺, 2.90分(保持時間)。

【0819】

3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化671】

10



20

EtOH(20mL)中、3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル(420mg、0.597mmol)の溶液に、0℃で、10%NaOH(30mL、0.597mmol)を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HClで中和し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、分取HPLCにより精製した。生成物をEt₂Oで洗浄し、3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(130mg、0.182mmol、収率30.4%)を得た。LC-MS m/z 676 (M+H)⁺, 2.51分(保持時間)。

30

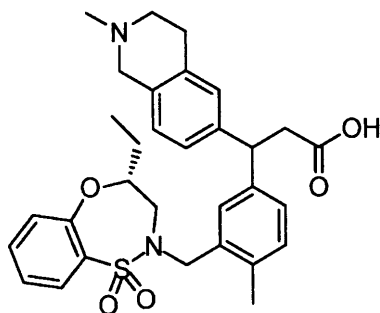
【0820】

実施例167

3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸

40

【化 6 7 2】

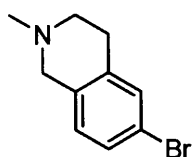


10

【 0 8 2 1 】

6-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【化 6 7 3】



20

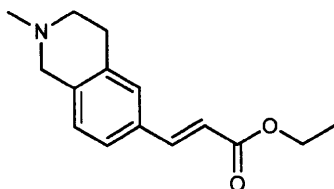
ギ酸（10 mL、261 mmol）中、6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン（1 g、4.72 mmol）の溶液に、ホルムアルデヒド（37%）（2 mL、72.6 mmol）を加えた。この反応物をマイクロ波反応器にて150℃で15分間攪拌した。この反応混合物を真空下で濃縮し、0℃に冷却し、飽和NaHCO₃溶液で急冷し、EtOAcで抽出した（2回）。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で減らし、6-ブロモ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン（900 mg、3.85 mmol、収率82%）を得た。LC-MS m/z 226 (M+H)⁺, 1.29分（保持時間）。この粗化合物をそれ以上精製せずに次工程に使用した。

30

【 0 8 2 2 】

3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アクリル酸
(E) - エチル

【化 6 7 4】



40

DMF (2 mL) 中、6-ブromo-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (900 mg、3.98 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (1594 mg、15.92 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (363 mg、1.194 mmol) および DIPEA (2.78 mL、15.92 mmol) を加えた。密閉試験管にて、この混合物を窒素で20分間脱気した後、Pd(OAc)₂ (44.7 mg、0.199 mmol) を加えた。この反応混合物を100℃で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(9:91)を用いて精製し、3-(2-メチル

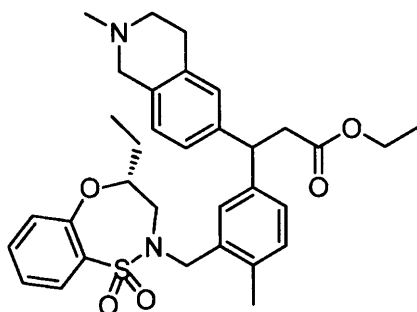
50

－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル）アクリル酸（E）－エチル（400mg、1.543mmol、収率38.8%）を得た。LC-MS m/z 246 ($M+H$)⁺, 1.40分（保持時間）。

【0823】

3－（3－（（（R）－4－エチル－1, 1－ジオキシド－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－3－（2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル）プロパン酸エチル

【化675】

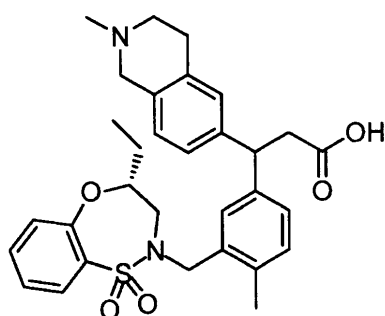


1, 4－ジオキササン（4mL）と水（4mL）の混合物中、3－（2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル）アクリル酸（E）－エチル（400mg、1.631mmol）および1, 1－二酸化（R）－4－エチル－2－（2－メチル－5－（4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル）ベンジル）－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン（447mg、0.978mmol）の溶液に、TEA（0.682mL、4.89mmol）を加えた。密閉試験管にて、この反応物を窒素で20分間脱気した後、[RhCl(cod)]₂（80mg、0.163mmol）を加えた。この反応混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc：ヘキサン（35：65）を使用することにより精製し、3－（3－（（（R）－4－エチル－1, 1－ジオキシド－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－3－（2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル）プロパン酸エチル（200mg、0.347mmol、収率21.27%）を得た。LC-MS m/z 576.98 ($M+H$)⁺, 2.24分（保持時間）。

【0824】

3－（3－（（（R）－4－エチル－1, 1－ジオキシド－3, 4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－3－（2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル）プロパン酸

【化676】



10

20

30

40

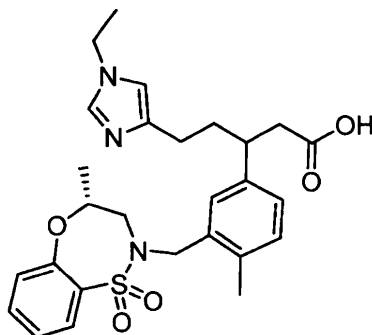
50

EtOH 10% NaOH (15 mL、0.347 mmol) 中、3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸エチル (200 mg、0.347 mmol) の溶液に、0℃で。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃で冷却し、1N HCl で中和した。この反応物を EtOAc で抽出した (2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM (3:97) を用いて精製し、生成物を褐色固体として得た。固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)プロパン酸 (75 mg、0.135 mmol、収率 38.9%) を得た。LC-MS m/z 549.26 (M+H)⁺, 1.92分 (保持時間)。

【0825】

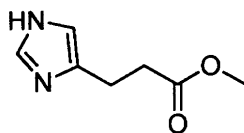
実施例 168

5-((1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸
【化677】



【0826】

3-((1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル
【化678】

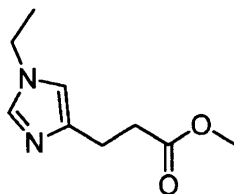


EtOH (10 mL) 中、3-((1H-イミダゾール-4-イル)アクリル酸 (E)-メチル (800 mg、5.26 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、10% Pd/C (100 mg、0.094 mmol) を加えた。この反応混合物を水素雰囲気 (60 psi) 下、室温で16時間攪拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過した。濾液を蒸発させ、3-((1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (500 mg、2.88 mmol、収率 54.8%) を得た。LC-MS m/z 155.1 (M+H)⁺, 1.92分 (保持時間)。

【0827】

3-((1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル

【化 6 7 9】

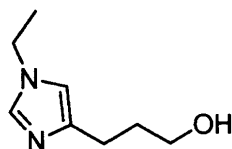


THF (50 mL) 中、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (7 g、45.4 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、NaH (3.63 g、91 mmol) を加え、15分間攪拌した(stirred)。次いで、この反応混合物に、0℃で、ヨウ化エチル (5.50 mL、68.1 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc：ヘキサン(60：40)を用いて精製し、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (5 g、23.89 mmol、収率52.6%) を得た。LC-MS m/z 183.1 (M+H)⁺, 3.18分(保持時間)。

【0828】

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オール

【化 6 8 0】

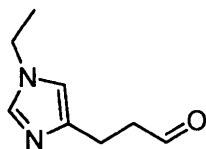


THF (50 mL) 中、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン酸メチル (5 g、27.4 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、0℃で、LAH (2 mL、2.000 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した(stirred)。この反応混合物を飽和Na₂SO₄で急冷し、EtOAc (2回)、およびブラインで抽出した。有機層を無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オール (3.5 g、22.70 mmol、収率83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.48 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.90 (q, 2H), 3.43 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.20 (t, 3H)。

【0829】

3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパナール

【化 6 8 1】

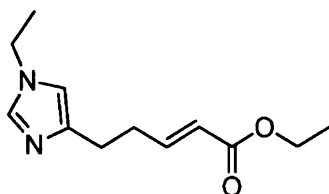


DCM (30 mL) 中、塩化オキサリル (2.55 mL、29.2 mmol) の溶液に、-78℃で、DMSO (3.45 mL、48.6 mmol) を加え、20分間攪拌した。次に、この反応混合物に、DCM (8 mL) 中、3-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロパン-1-オール (3 g、19.45 mmol) を加え、30分間攪拌した。その後、-78℃で、TEA (13.56 mL、97 mmol) を加え、この反

応物を室温に温め、3時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、DCM（2回）およびブラインで抽出した。有機層を無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、3-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロパナール（2g、13.14mmol、収率67.5%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.81 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.97 (q, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.42 (t, 3H)。

【0830】

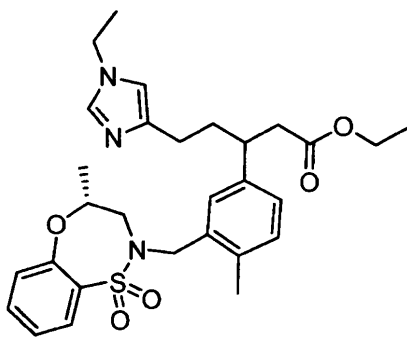
5-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）ペント-2-エン酸（E）-エチル
【化682】



THF（20mL）中、NaH（0.631g、26.3mmol）の懸濁液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル（3.16mL、15.77mmol）を加え、15分間攪拌した。次に、この反応混合物に、THF（12mL）中、3-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロパナール（2g、13.14mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した（2回）。有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させ、カラムクロマトグラフィーにより、EtOAc：ヘキサン（80：20）を用いて精製し、（5-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）ペント-2-エン酸（E）-エチル（1.6g、6.85mmol、収率52.1%）を得た。LC-MS m/z 223.20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1.10分（保持時間）。

【0831】

5-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）ペンタン酸エチル
【化683】



1,4-ジオキササン（5mL）および水（1mL）中、1,1-二酸化（R）-4-メチル-2-（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）ベンジル）-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（598mg、1.350mmol）、5-（1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル）ペント-2-エン酸（E）-エチル（200mg、0.900mmol）の溶液に、室温で、TEA（0.09mL、0.675mmol）を加えた。この反応混合物を10分間脱気した。次に、アルゴン下で $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ （44.4mg、0.090mmol）を加えた。得られた懸濁液をマイクロ波にて高吸収で1

10

20

30

40

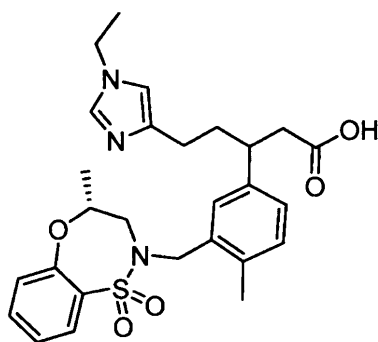
50

時間、150℃で加熱した。この反応混合物をセライトで濾過し、EtOAc (15 mL) で洗浄した。濾液を水 (30 mL)、ブライン溶液 (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、MeOH:DCM (0.2:9.8) を使用することにより精製し、5-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (320 mg, 0.043 mmol、収率61.4%)を得た。LC-MS m/z 540.1 (M+H)⁺, 3.65分 (保持時間)。

【0832】

5-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化684】



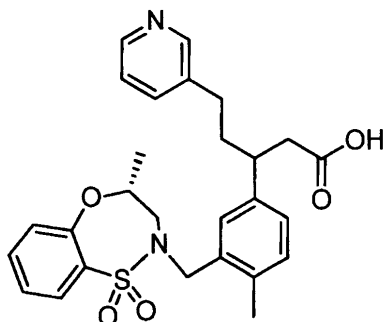
EtOH (15 mL) 中、5-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (250 mg, 0.463 mmol) の溶液に、0℃で、2N NaOH 溶液 (10 mL) を加えた後、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した後、1N HCl 溶液で酸性化し、EtOAc (30 mL×4) で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗化合物をカラムクロマトグラフィー(chromatography)により、MeOH:DCM (1:9) を用いて精製し、分取HPLCにより再び精製した。回収した画分を減圧下で濃縮した。水層を1N HClでpH4に酸性化し、酢酸エチル(ethyl acetate) (25 mL×3) で抽出した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、5-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸を得た。LC-MS m/z 512.34 (M+H)⁺, 2.05分 (保持時間)。

【0833】

実施例169

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(ピリジン-3-イル)ペンタン酸

【化 6 8 5】

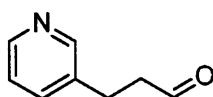


10

【0 8 3 4】

3-（ピリジン-3-イル）プロパナール

【化 6 8 6】



DCMの溶液（130 mL）に、室温で、塩化オキサリル（2.87 mL、32.8 mmol）を加えた。この反応混合物を-78℃に冷却し、DCM（20 mL）中、DMSO（3.88 mL、54.7 mmol）の溶液を加え、20分間攪拌した。次に、-78℃で、DCM（50 mL）中、3-（ピリジン-3-イル）プロパン-1-オール（3 g、21.87 mmol）の溶液を加え、30分間攪拌した。その後、TEA（15.24 mL、109 mmol）を滴下し、1時間-78℃で攪拌した。この反応混合物を水で急冷し、有機層を分離した。水層をDCM（2×25 mL）で抽出した。合わせた有機層を氷冷水（30 mL）、次いで、ブライン溶液（30 mL）で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、3-（ピリジン-3-イル）プロパナール（2 g、14.80 mmol、収率67.7%）を得た。LC-MS m/z 136.17 (M+H)⁺, 0.27分（保持時間）。

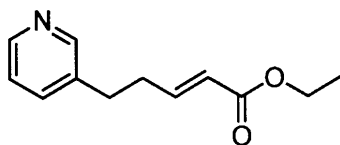
20

30

【0 8 3 5】

5-（ピリジン-3-イル）ペント-2-エン酸（E）-エチル

【化 6 8 7】



THF（40 mL）中、3-（ピリジン-3-イル）プロパナール（2 g、14.80 mmol）の溶液に、0℃で、NaH（0.533 g、22.20 mmol）を加え、15分間攪拌した後、ホスホノ酢酸トリエチル（3.26 mL、16.28 mmol）を0℃で滴下し、1時間攪拌した。この反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc（20 mL×4）で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗化合物をカラムクロマトグラフィー(chromtography)により、溶出剤として70% EtOAc／石油エーテルを用いて精製し、5-（ピリジン-3-イル）ペント-2-エン酸（E）-エチル（800 mg、3.44 mmol、収率23.22%）を得た。LC-MS m/z 206.23 (M+H)⁺, 1.22分（保持時間）。

40

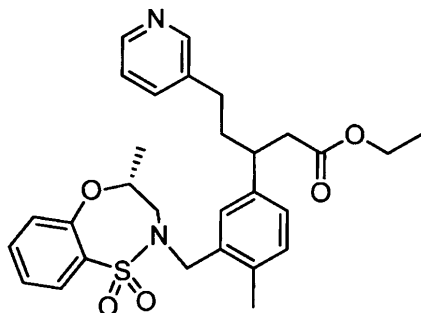
【0 8 3 6】

3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒド

50

ロー2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)
)-5-(ピリジン-3-イル) ペンタン酸エチル

【化688】



10

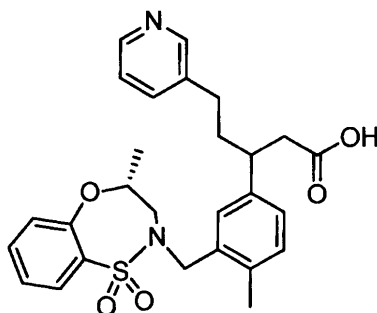
1, 4-ジオキサン (5 mL) 中、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (500 mg、1.128 mmol) の溶液に、室温で、5-(ピリジン-3-イル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (231 mg、1.128 mmol)、TEA (0.472 mL、3.38 mmol) および水 (5.00 mL) を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で [RhCl(cod)]₂ (55.6 mg、0.113 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃で4時間加熱した。この反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル (ethyl acetate) (50 mL) で洗浄した。濾液を水 (30 mL)、次いで、ブライン溶液 (30 mL) で洗浄した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させて粗化合物を得た。この粗化合物を、溶出剤として (1:9) MeOH:DCMを用いることにより精製し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(ピリジン-3-イル) ペンタン酸エチル (200 mg、0.338 mmol、収率29.9%) を得た。LC-MS m/z 523 (M+H)⁺, 2.29分 (保持時間)。

20

【0837】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(ピリジン-3-イル) ペンタン酸

【化689】



40

EtOH (10 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(ピリジン-3-イル) ペンタン酸エチル (200 mg、0.383 mmol) の溶液に、10% NaOH (0.191 mL、0.383 mmol) を加え、室温で3時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、1N HCl 溶液で pH=4 に酸性化した。沈澱した固体を濾過し、真空下で乾燥させて粗化合物を

50

得た。この粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、DCM中2% MeOHを使用することにより精製した。回収した画分を減圧下で濃縮し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(ピリジン-3-イル)ペンタン酸(55 mg、0.109 mmol、収率28.4%)を得た。LC-MS m/z 495.05 (M+H)⁺, 1.78分(保持時間)。

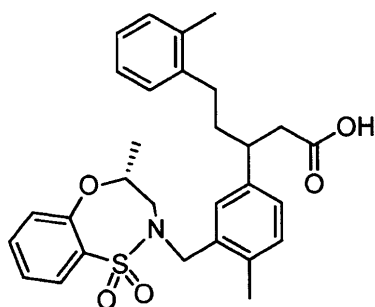
【0838】

実施例170

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オートリル)ペンタン酸

10

【化690】

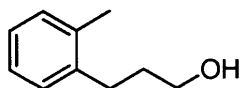


20

【0839】

3-(オートリル)プロパン-1-オール

【化691】



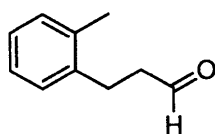
30

THF(20 mL)中、3-(オートリル)プロパン酸(2 g、12.18 mmol)の溶液に、0℃で、TH中1 MのLAH(14.62 mL、14.62 mmol)溶液を滴下し、1時間0℃で撹拌した。この反応混合物を飽和Na₂SO₄溶液(15 mL)で急冷し、EtOAc(2×15 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(15 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、3-(オートリル)プロパン-1-オール(1.3 g、8.45 mmol、収率69.3%)を得た。LC-MS m/z 150.98 (M+H)⁺, 1.95分(保持時間)。

【0840】

3-(オートリル)プロパナール

【化692】



40

DCM(26 mL)中、3-(オートリル)プロパン-1-オール(1.3 g、8.65 mmol)の溶液に、PCC(3.73 g、17.31 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、3-(オートリル)プロパナール(700 mg、4.72 mmol、収率54.6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.79(s, 1H), 7.15(m, 4H), 2.80(

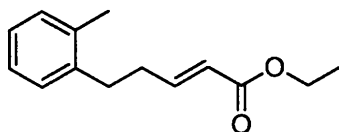
50

m, 4H), 2.30 (s, 3H)。

【0841】

5-(オトリル)ペント-2-エン酸(E)-エチル

【化693】



10

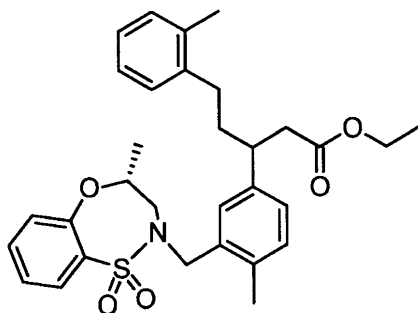
THF中、NaH(227mg、9.45mmol)の攪拌溶液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル(1.418mL、7.08mmol)を滴下し、20分間攪拌した。次に、3-(オトリル)プロパナール(700mg、4.72mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を氷で急冷し、EtOAc(2×80mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、5-(オトリル)ペント-2-エン酸(E)-エチル(600mg、1.986mmol、収率42.1%)を得た。LC-MS m/z 219.09 (M+H)⁺, 2.76分(保持時間)。

【0842】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸エチル

20

【化694】



30

1,4-ジオキササン(10mL)中、1,1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(1219mg、2.75mmol)の溶液に、室温で、5-(オトリル)ペント-2-エン酸(E)-エチル(600mg、2.75mmol)、TEA(1.149mL、8.25mmol)および水(5mL)を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で[RhCl(cod)]₂(136mg、0.275mmol)を加えた。この反応混合物を90℃に3時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc(50mL)で洗浄した。濾液を水(30mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン(1.5:8.5)を用いて精製し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(オトリル)ペンタン酸エチル(250mg、0.463mmol、収率16.85%)を得た。LC-MS m/z 536.16 (M+H)⁺, 3.18分(保持時間)。

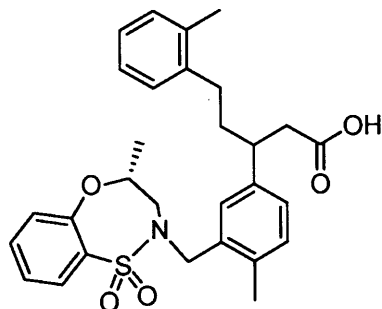
40

【0843】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒド

50

ロー 2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル
) -5-(オ-トリル) ペンタン酸
 【化 6 9 5】



10

EtOH (10 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(オ-トリル) ペンタン酸エチル (310 mg、0.579 mmol) の溶液に、10% NaOH 溶液 (10 mL、0.579 mmol) を加え、この反応混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、1 N

HCl 溶液で pH = 4 に酸性化し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗化合物を Et₂O で洗浄し、真空下で乾燥させ、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(オ-トリル) ペンタン酸 (110 mg、0.214 mmol、収率 37.0%) を得た。LC-MS m/z 508.15 (M+H)⁺, 2.76分 (保持時間)。

20

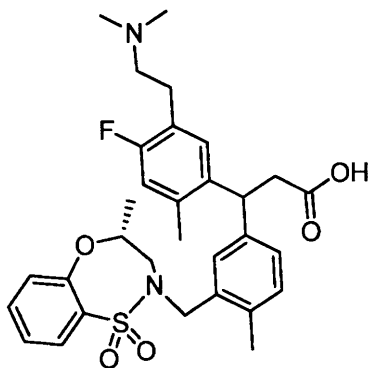
【0844】

実施例 171

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-
3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル
) プロパン酸

30

【化 6 9 6】

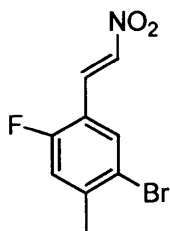


40

【0845】

(E)-1-ブromo-4-フルオロ-2-メチル-5-(2-ニトロビニル)ベンゼン

【化 6 9 7】

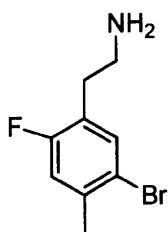


ニトロメタン（3 mL、55.6 mmol）中、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド（500 mg、2.304 mmol）の溶液に、 NH_4OAc （53.3 mg、0.691 mmol）を加え、この反応混合物をマイクロ波にて20分間90℃に加熱した。この反応混合物を濃縮して粗化合物を得た。この粗化合物を、ヘキサン中0.5% EtOAc を用いて精製した。溶出した画分を濃縮し、（E）-1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-5-（2-ニトロビニル）ベンゼン（150 mg、0.510 mmol、収率22.16%）を得た。LC-MS m/z 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 3.98分（保持時間）。

【0846】

2-（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）エタンアミン

【化 6 9 8】

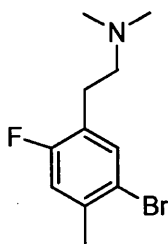


THF中、（E）-1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-5-（2-ニトロビニル）ベンゼン（400 mg、1.538 mmol）の溶液に、0℃で、LAH（117 mg、3.08 mmol）を加え、この反応混合物を3時間加熱還流した。この反応混合物を飽和 Na_2SO_4 溶液で急冷し、 EtOAc （3回30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗2-（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）エタンアミン（250 mg、0.339 mmol、収率22.06%）を得た。LC-MS m/z 232 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.60分（保持時間）。

【0847】

2-（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-N,N-ジメチルエタンアミン

【化 6 9 9】



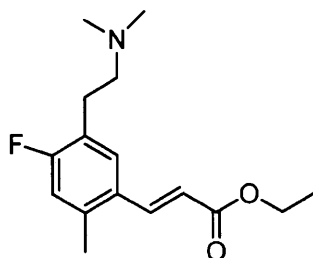
DMF（10 mL）中、2-（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-N,N-ジメチルエタンアミン（350 mg、1.345 mmol、収率26.0%）の溶液に、0℃で、NaH（0.248 g、10.34 mmol）を加え、30分間攪拌した。次に、MeI（0.970 mL、15.51 mmol）を滴下し、室温で2時間攪拌し

た。この反応混合物を氷で急冷し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を氷冷水 (3×50 mL)、ブライン (75 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗残渣を、ヘキサン中8% EtOAcを用いて精製し、2-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルエタンアミン (350 mg、1.345 mmol、収率26.0%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.38 (s, 3H)。

【0848】

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル
【化700】

10



20

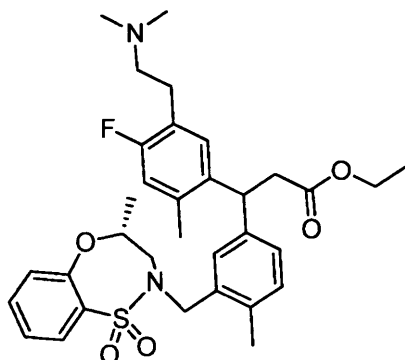
DMF (3 mL) 中、2-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルエタンアミン (350 mg、1.345 mmol) の溶液に、トリ-*n*-ブチルホスフィン (123 mg、0.404 mmol)、アクリル酸エチル (673 mg、6.73 mmol)、およびDIPEA (0.940 mL、5.38 mmol) を加えた。この反応混合物を15分間脱気した後、アルゴン下でPd(OAc)₂ (45.3 mg、0.202 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、3時間攪拌した。この反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を氷冷水 (2×50) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させて粗化合物を得た。この粗残渣を、MeOH:DCM (0.2:0.8) を用いて精製した。溶出した画分を減圧下で濃縮し、3-(5-(2-(ジメチルアミ

30

【0849】

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル
【化701】

40



50

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (190 mg、0.429 mmol) の溶液に、室温で、3-(5-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E)-エチル (120 mg、0.429 mmol)、TEA (0.179 mL、1.286 mmol) および水 (2 mL) を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で [RhCl(cod)]₂ (21.13 mg、0.043 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、6時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を水 (30 mL) で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣を、溶出剤としてDCM中5% MeOHを用いて精製した。溶出した画分を減圧下で濃縮し、3-(5-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル (120 mg、0.177 mmol、収率41.2%) を得た。LC-MS m/z 597.05 (M+H)⁺, 2.28分 (保持時間)。

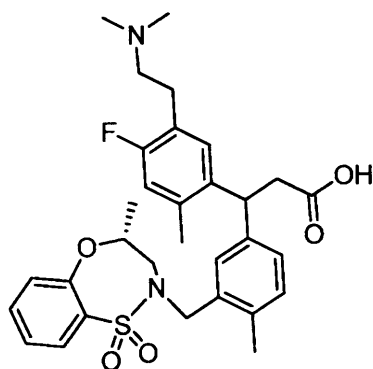
10

【0850】

3-(5-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

20

【化702】



30

EtOH (5 mL) 中、3-(5-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル (120 mg、0.201 mmol) の溶液に、10% NaOH 溶液 (5 mL、0.201 mmol) を加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を氷冷水に加え、1N HClで酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機層をブライン溶液 (15 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製し、3-(5-(2-(ジメチルアミノ) エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (35 mg、0.061 mmol、収率77%) を得た。LC-MS m/z 568.9 (M+H)⁺, 3.19分 (保持時間)。

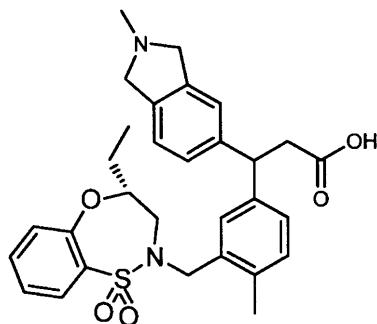
40

【0851】

実施例172

50

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸
【化703】

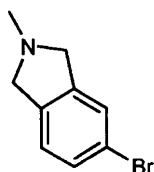


10

【0852】

5-ブロモ-2-メチルイソインドリン

【化704】



20

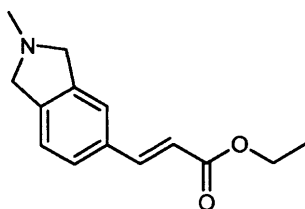
ギ酸(12 mL)中、5-ブロモイソインドリン(1.5 g、7.57 mmol)の溶液に、ホルムアルデヒド(3 mL、109 mmol)を加え、この反応混合物をマイクロ波バイアルにて15分間150℃に加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、飽和重炭酸溶液をpH7まで中和し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣を、溶出剤としてDCM中3%MeOHを用いて精製し、5-ブロモ-2-メチルイソインドリン(900 mg、3.75 mmol、収率49.5%)を得た。LC-MS m/z 211.8 (M+H)⁺, 1.15分(保持時間)。

30

【0853】

3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化705】



40

DMF(15 mL)中、5-ブロモ-2-メチルイソインドリン(900 mg、4.24 mmol)の溶液に、トリ-*o*-トリルホスフィン(387 mg、1.273 mmol)、アクリル酸エチル(2124 mg、21.22 mmol)、DIPEA(2.96 mL、16.97 mmol)を加えた。この反応混合物を15分間脱気した後、アルゴン下でPd(OAc)₂(143 mg、0.637 mmol)を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc(30 mL)で洗浄した。濾液を氷冷水で希釈し、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を冷水(3×40 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣を、溶

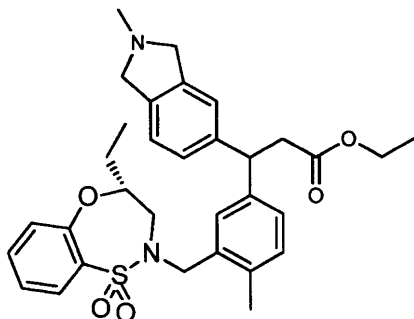
50

出剤としてDCM中3% MeOHを用いて精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸エチルを得た。LC-MS m/z 232 (M+H)⁺, 1.33分 (保持時間)。

【0854】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸エチル

【化706】



10

1,4-ジオキサン(5 mL)中、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(692 mg, 1.513 mmol)の溶液に、室温で、3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(350 mg, 1.513 mmol)、TEA(0.633 mL, 4.54 mmol)および水(5 mL)を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で[RhCl(cod)]₂(74.6 mg, 0.151 mmol)を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc(50 mL)で洗浄した。有機層を水、ブライン(30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣を、溶出剤としてDCM中5% MeOHを用いて精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸エチル(170 mg, 0.236 mmol, 収率15.60%)を得た。LC-MS m/z 563.17 (M+H)⁺, 3.83分 (保持時間)。

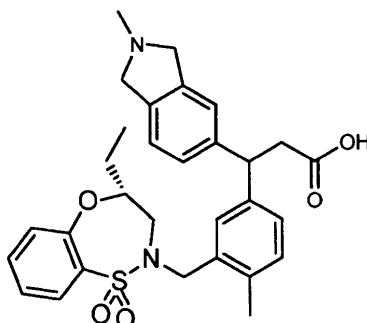
20

30

【0855】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸

【化707】



40

EtOH(10 mL)中、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-

50

3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸エチル(170mg、0.302mmol)の溶液に、10%NaOH溶液(5mL、0.302mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈し、1N HClでpH2に酸性化した。水層をEtOAc(3×30mL)で抽出し、合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗残渣をEt₂O、次いで、n-ペンタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチルイソインドリン-5-イル)プロパン酸(80mg、0.146mmol、収率48.3%)を得た。LC-MS m/z 534.8 (M+H)⁺, 3.14分(保持時間)。

10

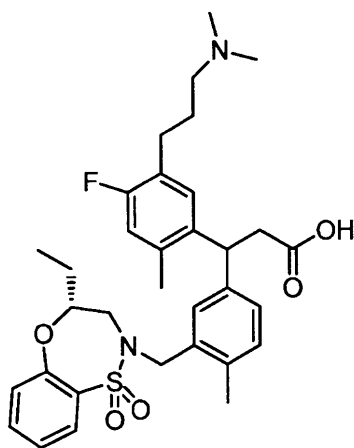
【0856】

実施例173

3-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化708】

20

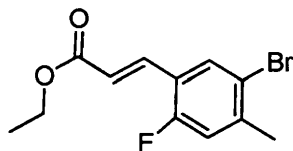


30

【0857】

3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル

【化709】



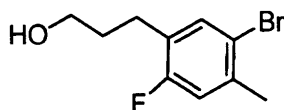
40

THF(50mL)中、NaH(0.663g、27.6mmol)の懸濁液に、ホスホノ酢酸トリエチル(4.80mL、23.96mmol)を加え、30分間撹拌した。次に、THF中、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド(4g、18.43mmol)の溶液を加え、室温で2時間撹拌した。この反応混合物を氷で急冷し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル(3g、8.42mmol、収率45.7%)を得た。LC-MS m/z 286.88 (M+H)⁺, 2.94分(保持時間)。

【0858】

50

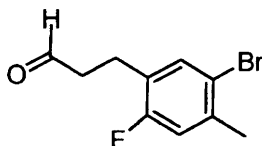
3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン-1-オール
【化710】



THF (40 mL) 中、3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)アクリル酸 (E)-エチル (4.2 g、14.63 mmol) の溶液に、0℃で、スーパーヒドリド (43.9 mL、43.9 mmol) を加え、室温に温めた。この反応物を16時間攪拌し、その後、反応混合物を氷で急冷し、EtOAc (3×80 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗化合物を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてヘキサン中2% EtOAc を用いて精製した。溶出した画分を濃縮し、3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン-1-オール (2 g、8.09 mmol、収率55.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.38 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.30 (m, 1H)。

【0859】

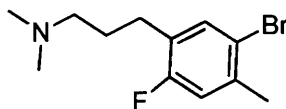
3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパナール
【化711】



DCM (20 mL) 中、3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン-1-オール (2 g、8.09 mmol) の溶液に、0℃で、デス・マーチン・ペルヨージナン (6.87 g、16.19 mmol) を加え、この反応混合物を室温に温め、1時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、DCMで洗浄した。濾液を濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてヘキサン中5% EtOAc を用いて精製し、3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパナール (800 mg、3.26 mmol、収率40.3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.80 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0860】

3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン
【化712】



THF (10 mL) 中、3-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパナール (800 mg、3.26 mmol) の溶液に、ジメチルアミン (3.26 mL、6.53 mmol) およびAcOH (0.037 mL、0.653 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、Na(OAc)₃BH (1384 mg、6.53 mmol) を加え、この反応混合物を室温に温め、5時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸溶液で急冷し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合

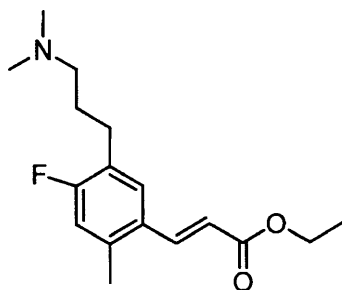
わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてヘキサン中80% EtOAcを用いて精製し、3-（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン（500 mg、1.824 mmol、収率55.9%）を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.37 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.32 (m, 9H), 1.72 (m, 2H)。

【0861】

3-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-4-フルオロ-2-メチルフェニル）
アクリル酸（E）-エチル

【化713】

10



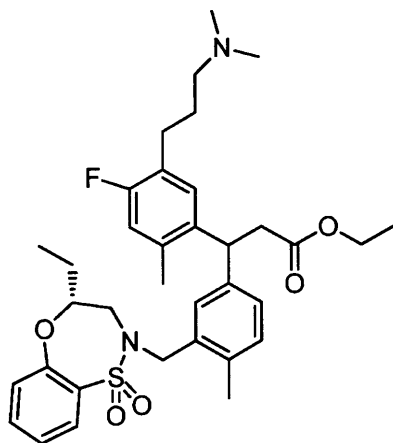
DMF（15 mL）中、3-（5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン（550 mg、2.006 mmol）の溶液に、トリ-*o*-トリルホスフィン（183 mg、0.602 mmol）、アクリル酸エチル（1004 mg、10.03 mmol）、DIPEA（1.401 mL、8.02 mmol）を加えた。この反応混合物を15分間脱気した後、アルゴン下で $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （67.6 mg、0.301 mmol）を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc（30 mL）で洗浄した。濾液を氷冷水で希釈し(diuted with)、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機層を冷水（3×40 mL）およびブライン（50 mL）で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗化合物を、溶出剤としてDCM中3% MeOHを用いて精製し、3-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-4-フルオロ-2-メチルフェニル）アクリル酸（E）-エチル（350 mg、1.037 mmol、収率51.7%）を得た。LC-MS m/z 294.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.79分（保持時間）。

【0862】

3-（5-（3-（ジメチルアミノ）プロピル）-4-フルオロ-2-メチルフェニル）
-3-（3-（（（R）-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）
プロパン酸エチル

30

【化 7 1 4】



10

1, 4-ジオキサン (5 mL) 中、1, 1-二酸化 (R) - 4-エチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (546 mg、1.193 mmol) の溶液に、室温で、3-(5-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E) -エチル (350 mg、1.193 mmol)、TEA (0.499 mL、3.58 mmol) および水 (5 mL) を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で [RhCl(cod)]₂ (58.8 mg、0.119 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。有機層を水、ブライン (30 mL) で洗浄し、有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣を、溶出剤としてDCM中5% MeOHを用いて精製し、3-(5-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (210 mg、0.308 mmol、収率25.8%) を得た。LC-MS m/z 625.12 (M+H)⁺, 2.47分 (保持時間)。

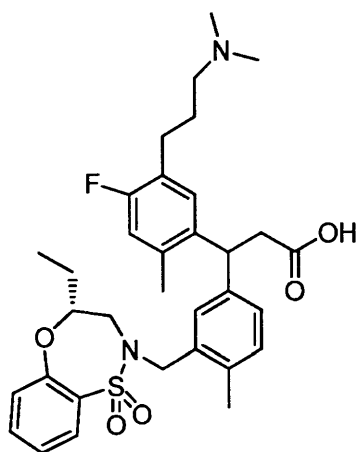
20

30

【0863】

3-(5-(3-(ジメチルアミノ) プロピル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸

【化 7 1 5】



10

EtOH (10 mL) 中、3-(5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-フル
 オロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド
 -3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)
 メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (210 mg、0.336 mmol)
 の溶液に、10% NaOH 溶液 (13.44 mg、0.336 mmol) を加え、室温で
 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を氷で希釈し、1 N HCl 溶
 液で pH 2 に酸性化した。水層を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機
 層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得
 た。この粗残渣を Et₂O、次いで、n-ペンタンで洗浄し、真空下で乾燥させ、3-(
 5-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-
 (3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ
 [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロ
 パン酸 (90 mg、0.144 mmol、収率 42.9%) を得た。LC-MS m/z 596.90
 (M+H)⁺, 3.33 分 (保持時間)。

20

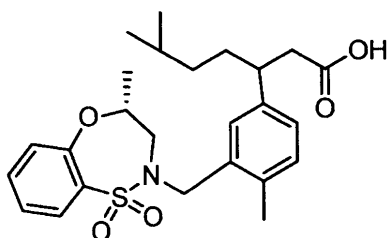
30

【0864】

実施例 174

6-メチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3
,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチ
ル)フェニル)ヘプタン酸

【化 7 1 6】

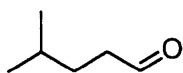


40

【0865】

4-メチルペンタナール

【化 7 1 7】



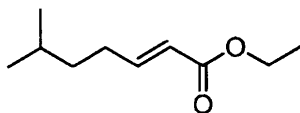
D C M (2 0 m L) 中、4-メチルペンタン-1-オール (2 g、19.57 mmol) の溶液に、P C C (10.55 g、48.9 mmol) を少量ずつ加え、25℃で3時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、D C M (50 m L) で洗浄した。濾液 (filtrate) を真空下で蒸発させ、4-メチルペンタナール (1.2 g、11.98 mmol、収率 61.2%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.70 (s, 1H), 4.00 (t, 1H), 2.42 (t, 2H), 2.30 (t, 1H), 2.20 (t, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.45 (m, 3H)。

10

【 0 8 6 6】

6-メチルヘプト-2-エン酸 (E) -エチル

【化 7 1 8】



20

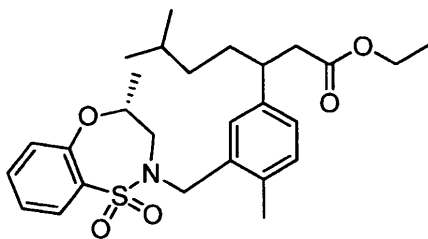
T H F (20 m L) 中、N a H (0.958 g、23.96 mmol) の懸濁液に、0℃で、2-(ジエトキシホスホリル)酢酸エチル (4.03 g、17.97 mmol) を加え、30分間攪拌した。次に、この反応混合物に、T H F (20 m L) 中、4-メチルペンタナール (1.2 g、11.98 mmol) の溶液を加え、2時間攪拌した。この反応混合物を氷水 (50 m L) で希釈し、E t O A c (2 × 50 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 m L) で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、ヘキサン中 10% E t O A c を用いて精製し、6-メチルヘプト-2-エン酸 (E) -エチル (400 mg、2.350 mmol、収率 19.61%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.90 (m, 2H), 5.88 (d, 1H), 4.10 (m, 3H), 2.20 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.30 (m, 3H), 1.20 (m, 3H)。

30

【 0 8 6 7】

6-メチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘプタン酸エチル

【化 7 1 9】



40

1,4-ジオキサン (5 m L) および水 (5 m L) 中、6-メチルヘプト-2-エン酸 (E) -エチル (400 mg、2.350 mmol) および 1,1-二酸化 (R) -4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1563 mg、3.52 mmol) の溶液に、E t₃N (0.982 m L、7.05 mmol) および [R h C l (c o d)]₂ (73.8 mg、0.3

50

52 mmol)を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気し、マイクロ波照射下、150℃で1.5時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAcで抽出した(extracted with)。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒としてヘキサン中40% EtOAcを使用することにより精製し、6-メチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘプタン酸エチル(150 mg、0.308 mmol、収率13.09%)を得た。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.79 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 2H), 3.93 (qdd, J = 7.1, 4.5, 2.7 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 3.66 (dt, J = 16.0, 8.8 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.8, 7.0 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.25 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 1.64 - 1.36 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.25 (s, 1H), 1.05 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 0.80 - 0.72 (m, 6H)

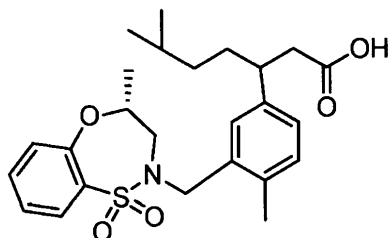
10

【0868】

6-メチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘプタン酸

【化720】

20



EtOH(10 mL)中、6-メチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘプタン酸エチル(150 mg、0.308 mmol)の溶液に、NaOH(0.154 mL、0.308 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮した。残渣を冷却し、1N HCl溶液でpH=3まで酸性化し、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、6-メチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ヘプタン酸(65 mg、0.138 mmol、収率44.8%)を得た。LC-MS m/z 457.90 (M+H)⁺, 3.26分(保持時間)。

30

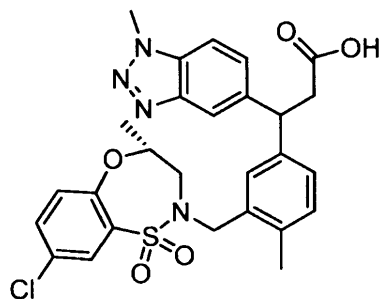
【0869】

実施例175

40

3-(3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 7 2 1】

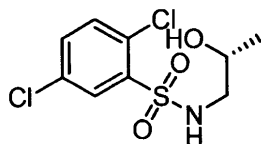


10

【0 8 7 0】

(R) - 2, 5 - ジクロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド

【化 7 2 2】



THF (20 mL) および水 (5 mL) 中、(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (0.612 g、8.15 mmol) の溶液に、25 °C で、K₂CO₃ (1.126 g、8.15 mmol) および 2, 5 - ジクロロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (2 g、8.15 mmol) を同時に加え、16 時間攪拌した。この反応物を水 (100 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、Hex/EtOAc (6 : 4) で溶出させ、(R) - 2, 5 - ジクロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (2 g、7.04 mmol、収率 86 %) を得た。LC-MS m/z 283 (M+H)⁺, 3.07 分 (保持時間)。

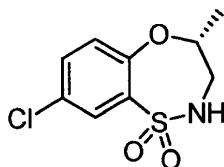
20

【0 8 7 1】

1, 1 - 二酸化 (R) - 8 - クロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

30

【化 7 2 3】



ジメチルスルホキシド (DMSO) (20 mL) 中、(R) - 2, 5 - ジクロロ - N - (2 - ヒドロキシプロピル) ベンゼンスルホンアミド (2 g、7.04 mmol) の溶液に、室温で、KOt-Bu (1.580 g、14.08 mmol) を加え、80 °C で 4 時間攪拌した。この反応混合物を 0 °C に冷却し、水および 1 N HCl 溶液で希釈し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc : ヘキサン (3 : 7) を用いて精製し、1, 1 - 二酸化 (R) - 8 - クロロ - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1.3 g、5.16 mmol、収率 73.4 %) を得た。LC-MS m/z 248 (M+H)⁺, 2.02 分 (保持時間)。

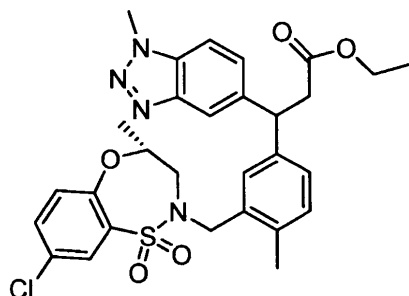
40

50

【0872】

3-(3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化724】

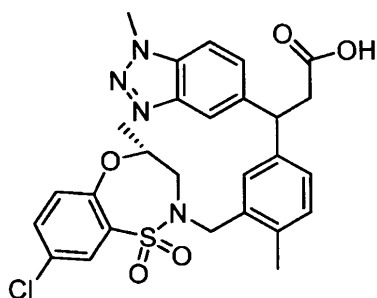


THF (10 mL) 中、1,1-二酸化(R)-8-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (421 mg、1.698 mmol) および 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (500 mg、1.415 mmol) の溶液に、0℃で、トリフェニルホスフィン (445 mg、1.698 mmol) および DEAD (0.448 mL、2.83 mmol) を加え、4時間攪拌した。この反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン (4:6) を用いて精製し、3-(3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (300 mg、0.490 mmol、収率 34.7%) を得た。LC-MS m/z 583.2 (M+H)⁺, 2.86分 (保持時間)。

【0873】

3-(3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化725】



EtOH (10 mL) 中、3-(3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (150 mg、0.257 mmol) の溶液に、NaOH (0.129 mL、0.257 mmol) を加え、25℃で2

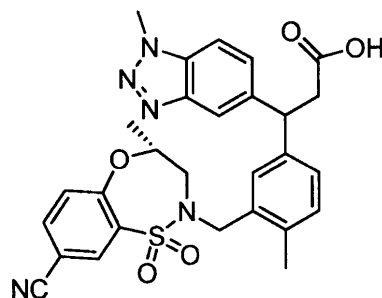
時間攪拌した。この反応混合物を真空濃縮した。残渣を冷却し、1 N HCl 溶液で pH 2 まで酸性化し、得られた固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて粗生成物を得た。この粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒として MeOH : DCM (1 : 9) を用いて精製し、3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (70 mg、0.122 mmol、収率 47.2%) を得た。LC-MS m/z 555.2 (M+H)⁺, 2.55 分 (保持時間)。

【0874】

実施例 176

3-((R)-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

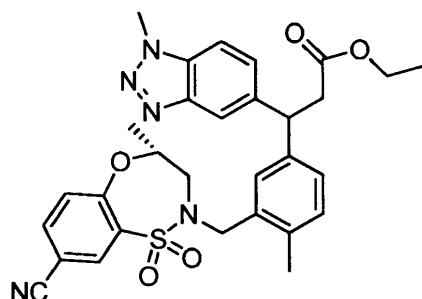
【化726】



【0875】

3-((R)-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル

【化727】



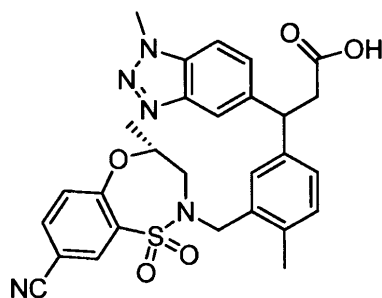
DMF (10 mL) 中、3-((R)-8-クロロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (500 mg、0.857 mmol)、シアン化亜鉛 (0.43 g、0.857 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (0.647 mL、4.29 mmol) およびキサントホス (49.6 mg、0.086 mmol) の混合物をアルゴンで 20 分間脱気した。次に、この反応混合物に Pd₂(dba)₃ (79 mg、0.086 mmol) を加え、マイクロ波反応器にて 140 °C で 2 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、ブライン (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂

SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒としてEtOAc：ヘキサン（5：5）を使用することにより精製し、3-（3-（（（R）-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（70mg、0.115mmol、収率13.36%）を得た。LC-MS m/z 574.2 (M+H)⁺, 2.63分（保持時間）。

【0876】

3-（3-（（（R）-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化728】



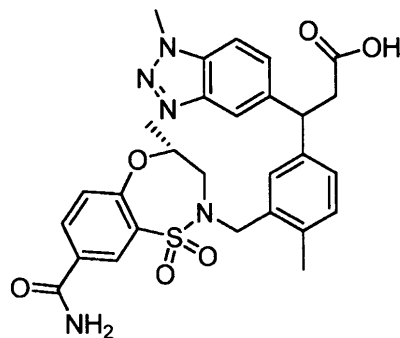
EtOH（3mL）中、3-（3-（（（R）-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（150mg、0.261mmol）の溶液に、25℃で、NaOH（0.150mL、0.300mmol）を加え、2時間攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣を水で希釈し、2N HCl溶液でpH2に酸性化し、CHCl₃（2×50mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（50mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をまず溶媒としてMeOH：CHCl₃（0.5：9.5）を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィー、次いで、分取HPLCにより精製し、3-（3-（（（R）-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸（12mg、0.022mmol、収率8.27%）を得た。LC-MS m/z 545.9 (M+H)⁺, 2.98分（保持時間）。

【0877】

実施例177

3-（3-（（（R）-8-カルバモイル-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-3-（1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸

【化 7 2 9】



10

EtOH (3 mL) 中、3-((R)-8-シアノ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (150 mg、0.261 mmol) の溶液に、25℃で、NaOH (0.150 mL、0.300 mmol) を加え、2時間攪拌した。この反応物を濃縮し、残渣を水で希釈し、2N HCl 溶液で pH 2 に酸性化し、CHCl₃ (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:CHCl₃ (1:9) を用いて精製し、3-((R)-8-カルバモイル-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (35 mg、0.049 mmol、18. 収率 87%) を得た。LC-MS m/z 563.9 (M+H)⁺, 2.69分 (保持時間)。

20

【0878】

3-((R)-8-カルバモイル-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (35 mg、0.062 mmol) を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで、溶媒として MeOH:CHCl₃ (1:9) を使用することにより再精製し、3-((R)-8-カルバモイル-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (18 mg、0.031 mmol、収率 49.8%) を得た。LC-MS m/z 563.9 (M+H)⁺, 2.74分 (保持時間)。

30

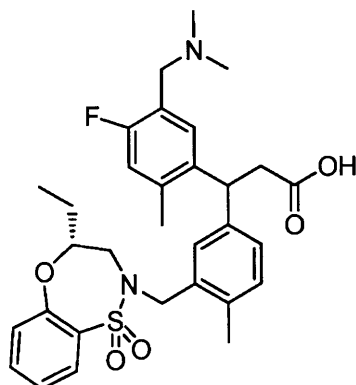
【0879】

実施例 178

3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

40

【化 7 3 0】

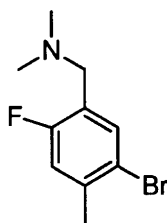


10

【0 8 8 0】

1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン

【化 7 3 1】



20

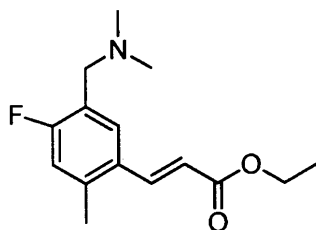
THF (20 mL) 中、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド (1.0 g、4.61 mmol)、ジメチルアミン (4.61 mL、9.22 mmol) および AcOH (0.053 mL、0.922 mmol) の溶液に、5℃で、Na(OAc)₃BH (1.953 g、9.22 mmol) を加え、25℃で5時間攪拌した。この反応物を NaHCO₃ で希釈し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒として EtOAc : ヘキサン (5 : 5) を用いて精製し、1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (800 mg、3.09 mmol、収率 67.1%) を得た。LC-MS m/z 246.02 (M+H)⁺, 1.32分 (保持時間)。

30

【0 8 8 1】

3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-エチル

【化 7 3 2】



40

DMF (15 mL) 中、1-(5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン (800 mg、3.25 mmol) の溶液に、トリ-*o*-トリルホスフィン (297 mg、0.975 mmol)、アクリル酸エチル (1627 mg

50

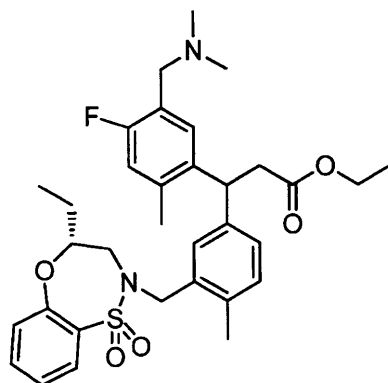
、16.25 mmol) および DIPEA (2.271 mL、13.00 mmol) を加えた。この反応混合物を30分間脱気し、窒素雰囲気下で Pd(OAc)₂ (109 mg、0.488 mmol) を加えた。この反応混合物を2時間90℃に加熱した。この反応物を冷水で希釈し、EtOAc (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を冷水 (3×100 mL) で洗浄し、ブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒として EtOAc:ヘキサン (5:5) を用いて精製し、3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E)-エチル (560 mg、2.111 mmol、収率64.9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.27 (q, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.35 (t, 3H)。

10

【0882】

3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化733】



20

1,4-ジオキササン (5 mL) 中、3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E)-エチル (560 mg、2.111 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (965 mg、2.111 mmol)、TEA (0.883 mL、6.33 mmol) および水 (5.00 mL) を加えた。この反応混合物を30分間脱気し、窒素雰囲気下で [RhCl(cod)]₂ (104 mg、0.211 mmol) を加えた。この反応混合物を16時間90℃に加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAc (50 mL) で洗浄した。濾液を水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒として MeOH:DCM (0.3:0.7) を使用することにより精製した。溶出した画分を濃縮し、3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (310 mg、0.468 mmol、収率22.18%) を得た。LC-MS m/z 597.1 (M+H)⁺, 2.47分 (保持時間)。

30

40

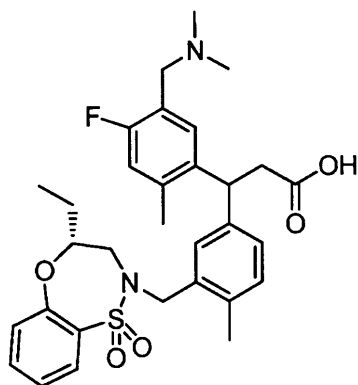
【0883】

3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プ

50

ロパン酸

【化 7 3 4】



10

EtOH (5 mL) 中、3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (310 mg, 0.519 mmol) の溶液に、10% NaOH (20.78 mg, 0.519 mmol) を加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈した。この反応物をを 1N HCl で pH 2 に酸性化し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮して粗残渣を得た。得られた残渣をn-ペンタンで洗浄し、濾過し、真空下で乾燥させ、3-(5-((ジメチルアミノ)メチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (150 mg, 0.255 mmol、収率49.0%) を得た。LC-MS m/z 569.28 (M+H)⁺, 2.03分 (保持時間)。

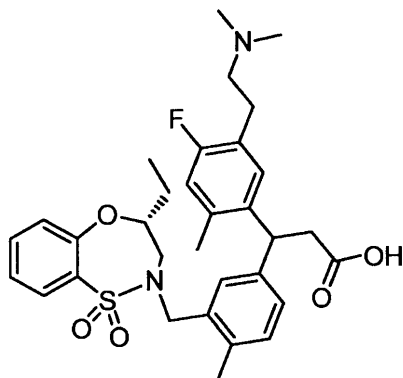
20

【0884】

実施例 179

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸
【化 7 3 5】

30



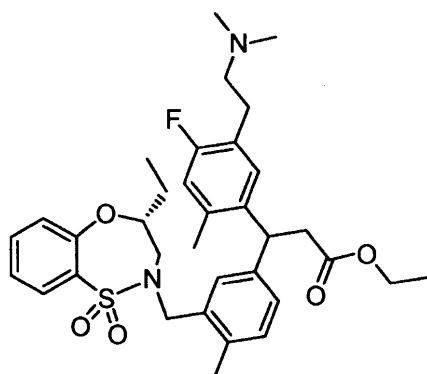
40

【0885】

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル

50

）プロパン酸エチル
【化 7 3 6】



10

1, 4-ジオキサン (2 mL) 中、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (278 mg、0. 609 mmol) の溶液に、室温で、3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリル酸 (E)-エチル (170 mg、0. 609 mmol)、TEA (0. 085 mL、0. 609 mmol) および水 (2 mL) を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で [RhCl(cod)]₂ (300 mg、0. 609 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通し、EtOAcで洗浄した。有機層を水およびブラインで洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣を、溶出剤としてDCM中5% MeOHを用いて精製し、3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0. 160 mmol、収率26. 4%) を得た。LC-MS m/z 611.15 (M+H)⁺, 2.32分 (保持時間)。

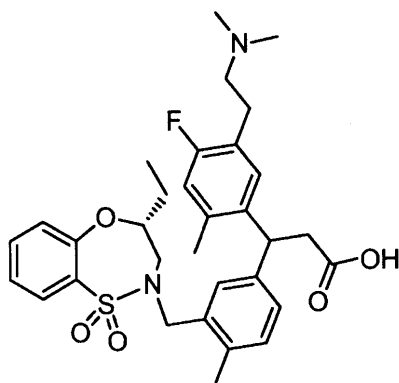
20

【0886】

30

3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 7 3 7】



40

EtOH (5 mL) 中、3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0. 164 mmol) の溶

50

液に、10% NaOH 溶液 (5 mL、0.164 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を氷で希釈し、1N HCl 溶液で pH=2 に酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、3-(5-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (55 mg、0.093 mmol、収率 56.6%) を得た。LC-MS m/z 583.21 (M+H)⁺, 2.06分 (保持時間)。

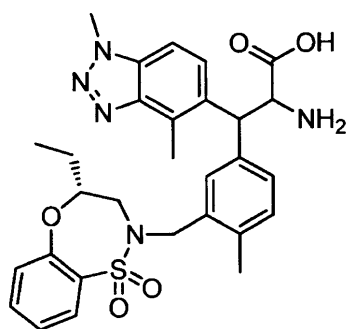
【0887】

10

実施例 180

2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化738】



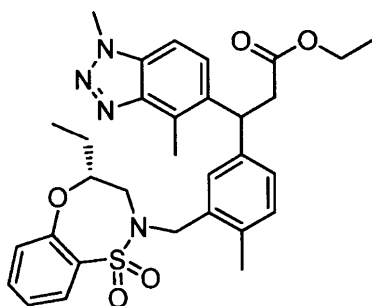
20

【0888】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

30

【化739】



40

1,4-ジオキササン (5 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)アクリル酸 (E)-エチル (500 mg、2.039 mmol) の溶液に、室温で、1,1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン (932 mg、2.039 mmol)、TEA (0.852 mL、6.12 mmol) および水 (5 mL) を加えた。この反応混合物をアルゴンで10分間脱気した後、アルゴン下で [RhCl(cod)]₂ (101 mg、0.204 mmol) を加えた。この反応混合

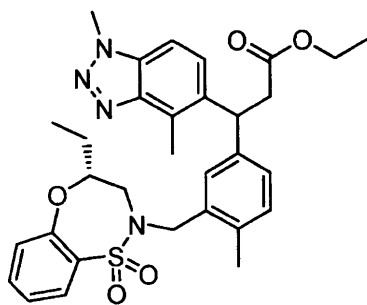
50

物を90℃に加熱し、16時間攪拌した。この反応混合物を30℃に冷却し、水で希釈し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてヘキサン中50%EtOAcを用いて精製した。溶出した画分を減圧下で濃縮し、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(500mg、0.815mmol、収率40.0%)を得た。LC-MS m/z 577.40 (M+H)⁺, 2.97分(保持時間)。

【0889】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化740】

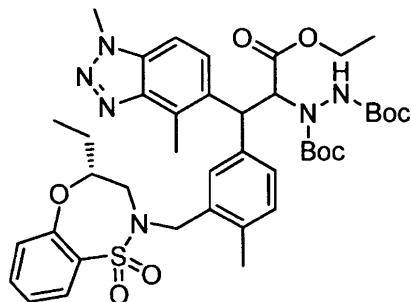


THF(15mL)中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(500mg、0.867mmol)の溶液に、-78℃で、LiHMDS(2.167mL、2.167mmol)を加え、同じ温度で1時間攪拌した。次に、(E)-ジ-tert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(399mg、1.734mmol)を加え、-78℃で1時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で急冷し、酢酸エチル(ethylacetate)(3×30mL)で抽出し、ブライン溶液(50mL)で洗浄した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、溶出剤としてDCM中1%MeOHを用いて精製し、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(280mg、0.239mmol、収率27.5%)を得た。LC-MS m/z 577.39 (M+H)⁺, 2.71分(保持時間)。

【0890】

1-(1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-1-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-オキソプロパン-2-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル

【化 7 4 1】



10

THF (15 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(280 mg、0.486 mmol)の溶液に、25℃で、LiHMDS(1.457 mL、1.457 mmol)を加え、1時間攪拌した。同じ温度で、(E)-ジ-tert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(224 mg、0.971 mmol)を加え、-78℃で1時間攪拌した後、25℃に温めた。この反応物を25℃で48時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl溶液で急冷し、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗残渣1-(1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-1-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-オキソプロパン-2-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(200 mg、0.151 mmol、収率31.1%)を得た。LC-MS m/z 807.15 (M+H)⁺, 2.95分(保持時間)。

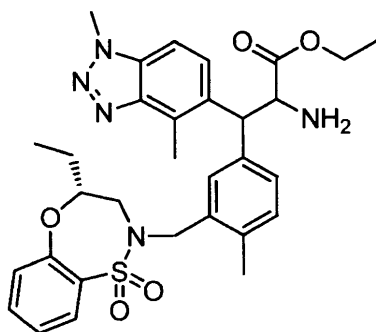
20

【0891】

2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

30

【化 7 4 2】



40

DCM(1 mL) 中、1-(1-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-エトキシ-1-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-オキソプロパン-2-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(200 mg、0.248 mmol)の溶液に、TFA(0.5 mL、6.49 mmol)を加え、2時間攪拌し、その後、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をMeOH(1.000 mL)に再溶解させ、ラ

50

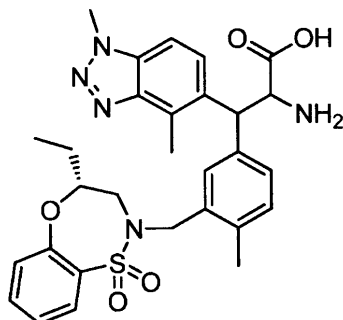
ネーNi (10mg、0.248mmol)を窒素雰囲気下でゆっくり加えた。フラスコに水素ガスを充填し(バルーン圧)、そのフラスコを超音波槽に浸漬し、室温で4時間音波処理を施した。次に、この反応混合物をセライトで濾過し、MeOH(5mL)で洗浄した。濾液の溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をEtOAc(20mL)に溶かし、10%Na₂CO₃水溶液(2×10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、溶出剤としてDCM中1%MeOHを使用することにより精製し、2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(130mg、0.174mmol、収率70.4%)を得た。LC-MS m/z 592.44 (M+H)⁺, 2.05分(保持時間)。

10

【0892】

2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化743】



20

実験1:

EtOH(3mL)中、2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(130mg、0.220mmol)の溶液に、NaOH(2mL、4.00mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。次に、この反応物を1N HCl溶液(pH4まで)で希釈し、得られた固体を濾過し、十分に乾燥させ、粗2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸を得た。

30

【0893】

40

実験2:

EtOH(3mL)中、2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(75mg、0.127mmol)の溶液に、NaOH(2mL、4.00mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した後、1N HCl溶液で中和した。沈澱固体を濾過し、固体を真空下で乾燥させ、粗2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチ

50

アゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸を得た。

【0894】

上記粗生成物を合わせ、フラッシュカラムクロマトグラフィーで、DCM中MeOHを使用することにより精製し、純粋な2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(50mg、0.076mmol、収率34.6%)を得た。LC-MS m/z 564.35 (M+H)⁺, 1.85分(保持時間)。

【0895】

最終精製：

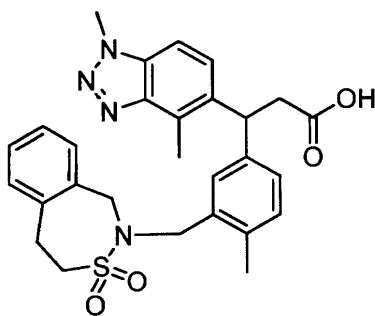
DCM(1mL)中、2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(50mg、0.089mmol)の混合物に、25℃で、TFA(8.20μL、0.106mmol)を加え、2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCにより精製し、2-アミノ-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩(40mg、0.058mmol、収率65.5%)を得た。LC-MS m/z 564 (M+H)⁺, 3.95分(保持時間)。

【0896】

実施例181

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((3,3-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

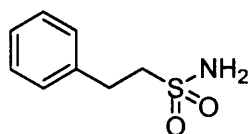
【化744】



【0897】

2-フェニルエタンスルホンアミド

【化745】

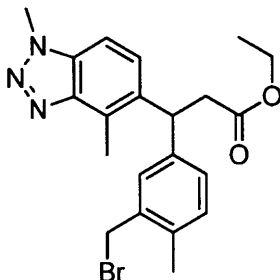


THF(30mL)中、塩化2-フェニルエタンスルホン(900mg、4.40mmol)の溶液を-20℃に冷却した後、それをNH₄OHの溶液(3.42mL、21.99mmol)に加えた。この混合物を室温で3時間撹拌した。この反応物をEtOAc(50mL)で抽出し、乾燥させ、濃縮して2-フェニルエタンスルホンアミド(670mg、2.63mmol、収率59.7%)を得、これを精製せずに使用した。LC-MS

m/z 203.1 (M+NH₄)⁺, 1.41分 (保持時間)。

【0898】

3-(3-(ブロモメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル
【化746】



10

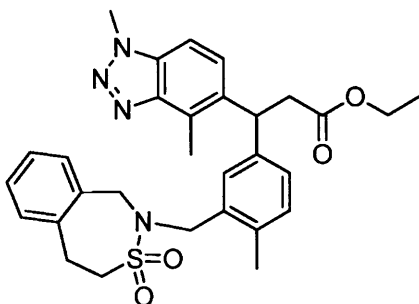
DCM (30 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (2.4 g、6.53 mmol) の溶液に、窒素下、0℃で、DCM (30 mL) 中、PBr₃ (0.924 mL、9.80 mmol) をゆっくり加えた。この反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。この反応混合物を20 mLの氷水に注いだ。この混合物を20 mLのEtOAcで抽出した (3回)。合わせた有機層を飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗3-(3-(ブロモメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (1.1 g、2.388 mmol、収率36.6%) を得、これはそれ以上精製せずに取得した。LC-MS m/z 430 (M+H)⁺, 1.80分 (保持時間)。

20

【0899】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3,3-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル
【化747】

30



CH₃CN (1 mL) 中、3,3-二酸化1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン (40 mg、0.203 mmol) の溶液に、3-(3-(ブロモメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸エチル (87 mg、0.203 mmol) およびK₂CO₃ (33.6 mg、0.243 mmol) を加えた。この混合物を80℃で2時間攪拌した。この混合物を10 mLの水で急冷し、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3,3-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (120 mg、0.194 mmol、収率95%) を得、これはそれ以上精製せずに取得した。

40

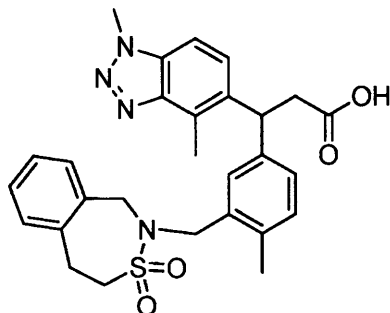
50

LC-MS m/z 547 $(M+H)^+$, 1.84分 (保持時間)。

【0900】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3,3-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化748】



10

THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3,3-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (120 mg、0.220 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中、NaOH (10.54 mg、0.263 mmol) の溶液を加えた。それを15℃で24時間攪拌した。この混合物を水中HClの溶液にpHが6未満となるまで加えた。得られた生成物を濾過し、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3,3-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (100 mg、0.178 mmol、収率81%) を得た。LC-MS m/z 519 $(M+H)^+$, 1.62分 (保持時間)。

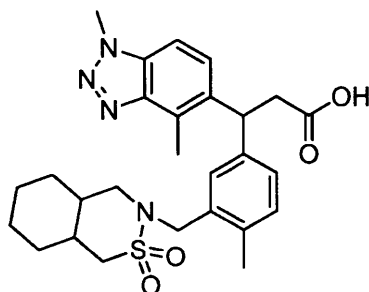
20

【0901】

実施例182

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(2,2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン-3(4H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化749】

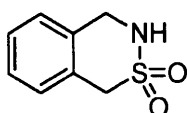


40

【0902】

2,2-二酸化3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン

【化750】



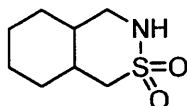
50

メタンスルホン酸（4 mL、61.6 mmol）および AcOH（0.6 mL、10.48 mmol）中、フェニルメタンスルホンアミド（2.63 g、15.36 mmol）の溶液に、TFA（1 mL、12.98 mmol）中、1,3,5-トリオキサン（0.461 g、5.12 mmol）の溶液を加えた。この混合物を35℃で3時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水およびNaHCO₃の飽和水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル（クロロホルム：メタノール、100：1）でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、2,2-二酸化3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン（2.6 g、13.41 mmol、収率87%）を得た。LC-MS m/z 184 (M+H)⁺, 1.01分（保持時間）。

【0903】

2,2-二酸化オクタヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン

【化751】

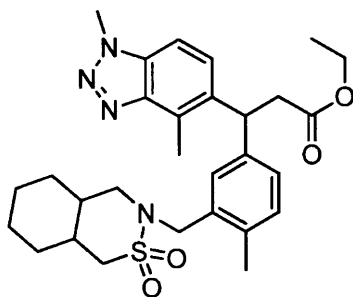


AcOH（100 mL）中、2,2-二酸化3,4-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン（1 g、5.46 mmol）の溶液に、10% Pd/C（0.581 g、0.546 mmol）を加えた。この混合物を70℃、70 MPaの水素下で8時間攪拌した。この反応物を濾過し、濃縮した。粗生成物を分取HPLCにより精製し、2,2-二酸化オクタヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン（400 mg、2.113 mmol、収率38.7%）を得た。LC-MS m/z 190 (M+H)⁺, 1.47分（保持時間）。

【0904】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（2,2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン-3（4H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル

【化752】



DMF（3 mL）中、2,2-二酸化オクタヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン（100 mg、0.528 mmol）の溶液に、3-（3-（（プロモメチル）-4-メチルフェニル）-3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（227 mg、0.528 mmol）および60% NaH（25.4 mg、0.634 mmol）を加えた。この混合物を80℃で2時間攪拌した。それを水に加え、EtOAc（20 mL×3）で抽出し、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（2,2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,2]チアジン-3（4H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（280 mg、0.187 mmol、収率35.5%）を得た。LC-MS m/z 539 (M+H)⁺, 1.94分（保持時間）。

【0905】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）

10

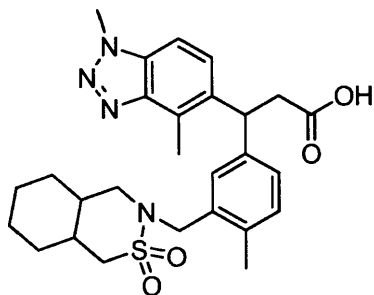
20

30

40

50

－ 3 － （ 3 － （ （ 2 ， 2 － ジオキシドヘキサヒドロ－ 1 H － ベンゾ [d] [1 ， 2] チアジン－ 3 （ 4 H ） － イル） メチル） － 4 － メチルフェニル） プロパン酸
【化 7 5 3】



10

THF（2 mL）中、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2 ， 3] トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（2，2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2] チアジン-3（4H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（280 mg、0.520 mmol）の溶液に、水（1 mL）中、NaOH（24.95 mg、0.624 mmol）の溶液を加えた。それを15℃で24時間攪拌した。溶媒を減圧により除去し、残渣を2N HClでpH6に調整した。この混合物を濾過し、沈澱を回収し、乾燥させ、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2 ， 3] トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（2，2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2] チアジン-3（4H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸（70 mg、0.134 mmol、収率25.7%）を得た。LC-MS m/z 511 (M+H)⁺，1.64分（保持時間）。

20

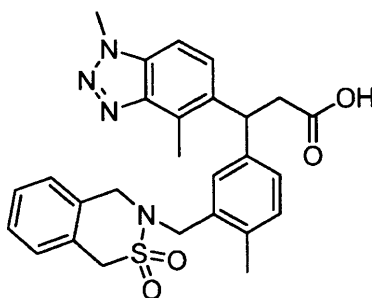
【0906】

実施例 183

3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2 ， 3] トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（2，2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2] チアジン-3（4H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸

【化 7 5 4】

30



THF（2 mL）中、2，2-二酸化3，4-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2] チアジン（20 mg、0.109 mmol）の溶液に、窒素下で、NaH（5.24 mg、0.218 mmol）を加え、1時間攪拌した。この混合物に、3-（3-（ボリルメチル）-4-メチルフェニル）-3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2 ， 3] トリアゾール-5-イル）プロパン酸エチル（39.7 mg、0.109 mmol）を加え、15℃で24時間攪拌した。HClをこの混合物にpHが6未満となるまで加えた。この溶液を濾過し、得られた生成物を分取HPLCにより精製し、3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2 ， 3] トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（2，2-ジオキシドヘキサヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1 ， 2] チアジン-3（4H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸（13 mg、0.026 mmol、収率23.60%）を得た。LC-MS m/z 505 (M+H)⁺，1.60分（保持時間）。

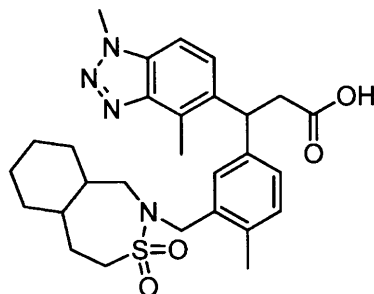
40

50

【0907】

実施例184

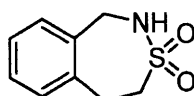
3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-
 3-(3-(3,3-ジオキシドオクタヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-
 2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸
 【化755】



10

【0908】

3,3-二酸化1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン
 【化756】



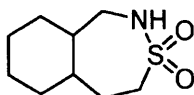
20

メタンスルホン酸(20 mL、308 mmol)およびAcOH(3 mL、52.4 mmol)中、2-フェニルエタンスルホンアミド(540 mg、2.92 mmol)の溶液に、TFA(5 mL、64.9 mmol)中、1,3,5-トリオキサン(87 mg、0.971 mmol)の溶液(solution)を加えた。この混合物を35℃で3時間攪拌した。この反応混合物に水を加え、この溶液をクロロホルムで抽出した。有機層を水およびNaHCO₃の飽和水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲル(クロロホルム：メタノール100：1)でのカラムクロマトグラフィーにより精製し、3,3-二酸化1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン(270 mg、1.251 mmol、収率42.9%)を得た。LC-MS m/z 198 (M+H)⁺, 1.43分(保持時間)。

30

【0909】

3,3-二酸化デカヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン
 【化757】



40

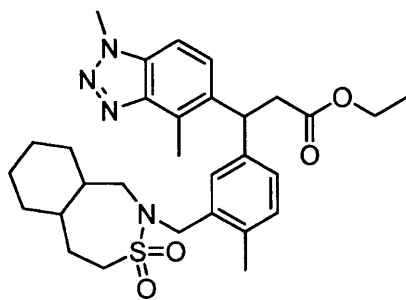
AcOH(10 mL)中、3,3-二酸化1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン(160 mg、0.811 mmol)の溶液に、10% Pd/C(86 mg、0.081 mmol)を加えた。この混合物を70℃、70 MPaの水素下で24時間攪拌した。この反応物を濾過し、濃縮し、3,3-二酸化デカヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン(150 mg、0.738 mmol、収率91%)を固体として得た。LC-MS m/z 204 (M+H)⁺, 1.57分(保持時間)。

【0910】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-
 3-(3-(3,3-ジオキシドオクタヒドロベンゾ[d][1,2]チアゼピン-

50

2 (1H) -イル) メチル) - 4 -メチルフェニル) プロパン酸エチル
【化 7 5 8】



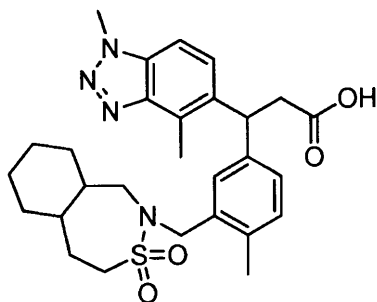
10

DMF (3 mL) 中、3, 3-二酸化デカヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン (60 mg、0.295 mmol) の溶液に、3-(3-(3-(3,3-ジオキソドオクタヒドロベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (127 mg、0.295 mmol) および 60% NaH (8.50 mg、0.354 mmol) を加えた。この混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。この反応物を水に加え、EtOAc (20 mL × 3) で抽出し、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3-(3-(3-(3, 3-ジオキソドオクタヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (150 mg、0.065 mmol、収率 22.16%) を得た。LC-MS m/z 553 (M+H)⁺, 1.39 分 (保持時間)。

20

【0911】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3-(3-(3-(3, 3-ジオキソドオクタヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) プロパン酸
【化 7 5 9】



30

THF (2 mL) 中、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3-(3-(3-(3, 3-ジオキソドオクタヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (150 mg、0.271 mmol) の溶液に、水 (1 mL) 中、NaOH (13.03 mg、0.326 mmol) の溶液を加え、15℃ で 24 時間攪拌した。溶媒を除去し、残渣を 2N HCl で pH = 6 に調整した。この混合物を濾過し、沈澱を回収し、乾燥させた。粗生成物を分取 HPLC により精製し、3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3-(3-(3-(3, 3-ジオキソドオクタヒドロベンゾ [d] [1, 2] チアゼピン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) プロパン酸 (15 mg、0.028 mmol、収率 10.20%) を得た。LC-MS m/z 525 (M+H)⁺, 1.67 分 (保持時間)。

40

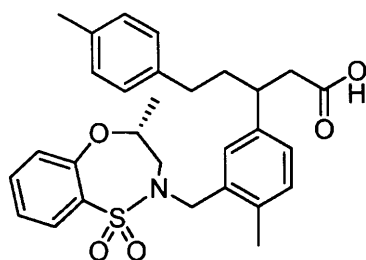
【0912】

実施例 185

3-(4-メチル-3-(3-(3-(R)-4-メチル-1, 1-ジオキソド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル

50

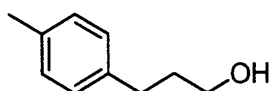
)-5-(p-トリル)ペンタン酸
【化760】



10

【0913】

3-(p-トリル)プロパン-1-オール
【化761】

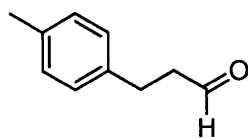


THF (50 mL) 中、3-(p-トリル)プロパン酸 (5 g、30.5 mmol) の溶液に、0℃で、窒素雰囲気下、THF 中 2 M の LAH (30 mL、30.5 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した (stirred)。この反応混合物を飽和 Na_2SO_4 で急冷し、EtOAc で抽出した (2 回)。有機層を無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc : ヘキサン (20 : 80) を使用することにより精製し、3-(p-トリル)プロパン-1-オール (4.1 g、26.1 mmol、収率 86%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.1 (s, 4H), 4.40 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.65 (m, 2H)。

20

【0914】

3-(p-トリル)プロパナール
【化762】



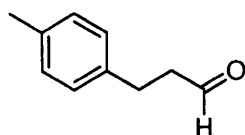
DCM (50 mL) 中、3-(p-トリル)プロパン-1-オール (4.1 g、27.3 mmol) の溶液に、0℃で、PCC (8.82 g、40.9 mmol) を加え、この反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物をセライトベッドで濾過し、濾液を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、高真空下で蒸発させ、3-(p-トリル)プロパナール (3.5 g、23.62 mmol 収率、87%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.16 (s, 4H), 2.84-2.61 (m, 4H), 2.23 (s, 3H)。

40

【0915】

5-(p-トリル)ペント-2-エン酸 (E)-エチル

【化 7 6 3】

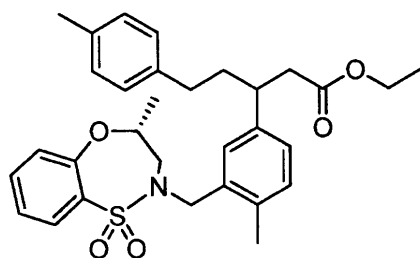


THF (40 mL) 中、NaH (1.133 g、47.2 mmol) の溶液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル (7.18 mL、23.62 mmol) を加え、この反応混合物を室温で30分間攪拌した。次に、3-(p-トリル) プロパナール (3.5 g、23.62 mmol) を0℃で滴下した。室温で3時間攪拌した。この反応混合物を冷水で急冷し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、高真空下で濃縮して粗生成物を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中3% EtOAcを用いて精製し、5-(p-トリル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (3 g、13.08 mmol、収率55.4%) を得た。LC-MS m/z 219 (M+H)⁺, 2.71分 (保持時間)。

【0916】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(p-トリル) ペンタン酸エチル

【化 7 6 4】

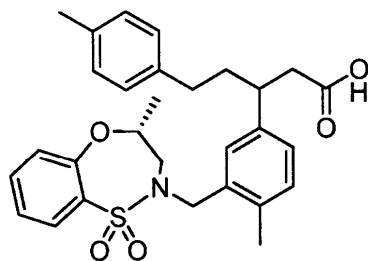


1,4-ジオキサン (10 mL) と水 (8 mL) の混合物中、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン (1 g、2.255 mmol) および5-(p-トリル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (0.492 g、2.255 mmol) の溶液に、Et₃N (0.228 g、2.255 mmol、0.314 mL) を加え、10分間窒素で脱気した。その後、[Rh(COD)]₂ (1.112 g、2.255 mmol) を加え、この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水で急冷し、EtOAcで抽出した。得られた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中80% EtOAcを用いて精製し、粗化合物を得た。この粗残渣を、カラムクロマトグラフィーによりヘキサン中30% EtOAcを使用することにより再び精製し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(p-トリル) ペンタン酸エチル (600 mg、1.094 mmol、収率48.5%) を得た。LC-MS m/z 536.03 (M+H)⁺, 3.22分 (保持時間)。

【0917】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル)-5-(p-トリル) ペンタン酸

【化 7 6 5】



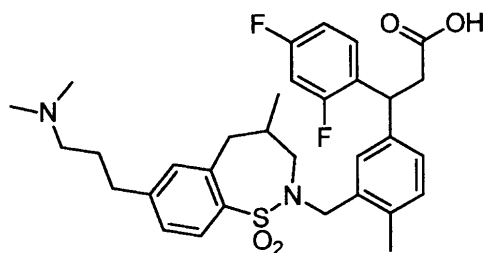
EtOH (20 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(p-トリル)ペンタン酸エチル(600 mg、1.120 mmol)の溶液に、0℃で、10% NaOH (20 mL、1.120 mmol)を加え、この反応混合物を室温で6時間撹拌した。溶媒を高真空下で蒸発させ、反応混合物を1N HClで酸性化し、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残渣をEt₂Oおよびヘキサンで洗浄し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(p-トリル)ペンタン酸(66 mg、0.127 mmol、収率11.3%)を得た。LC-MS m/z 508.11 (M+H)⁺, 2.86分(保持時間)。

【0918】

実施例 186

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

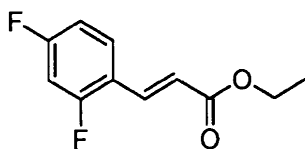
【化 7 6 6】



【0919】

3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリル酸(E)-エチル

【化 7 6 7】



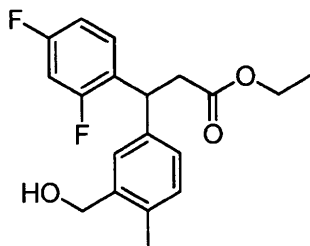
THF (100 mL) 中、NaH (1.689 g、70.4 mmol)の溶液に、0℃で、ホスホノ酢酸トリエチル(10.56 mL、52.8 mmol)を加え、この反応混合物を30分間撹拌した。その後、0℃で、2,4-ジフルオロベンズアルデヒド(5 g、35.2 mmol)を滴下し、この反応混合物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を氷水で急冷し、EtOAc (2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(100 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(2,4

ージフルオロフェニル) アクリル酸 (E) -エチル (5 g、23.51 mmol、収率 6.8%) を得た。LC-MS m/z 212.94 ($M+H$)⁺, 2.58分 (保持時間)

【0920】

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化768】



10

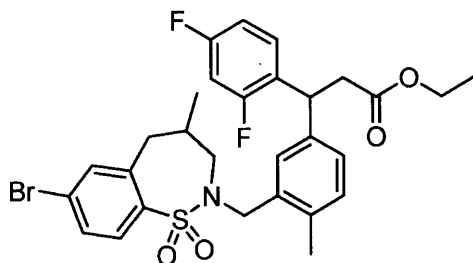
1,4-ジオキサン (10 mL) と水 (8 mL) の混合物中、3-(2,4-ジフルオロフェニル) アクリル酸 (E) -エチル (1 g、4.71 mmol) および (2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル) メタノール (1.169 g、4.71 mmol) の溶液に、TEA (0.477 g、4.71 mmol、0.657 mL) を加え、窒素で10分間脱気した。その後、Rh₂(OAc)₄ (2.083 g、4.71 mmol) を加え、この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水で急冷し、EtOAcで抽出した。得られた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中15% EtOAcを用いて精製し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (1 g、2.96 mmol、収率 62.9%) を得た。LC-MS m/z 316.94 ($M-OH$)⁺ 2.48分 (保持時間)。

20

【0921】

3-(3-(7-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチル

【化769】



40

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (1 g、2.99 mmol) および 3-(3-(7-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチル (800 mg、1.319 mmol、収率 44.1%) の溶液に、0℃で、DEAD (0.947 mL、5.98 mmol) を加え、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応物を水で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒系としてEtOAc：ヘキサン (1：9) を使用することにより精製し、3-(3-(7-ブ

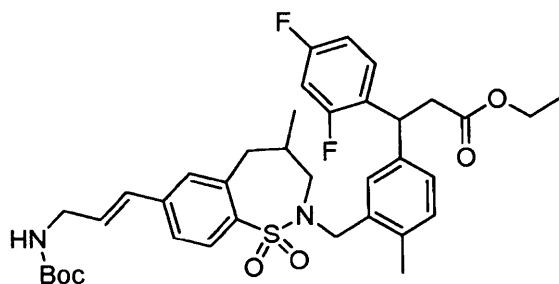
50

ロモ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸エチル (800 mg、1.319 mmol、収率44.1%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.83 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.75 (t, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.05 (d, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.30 (d, 3H), 2.00 (bs, 1H), 1.40 (t, 1H), 1.15 (t, 3H), 0.9 (m, 3H)。

【0922】

3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロプ-1-エン-1-イル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸 (E)-エチル

【化770】

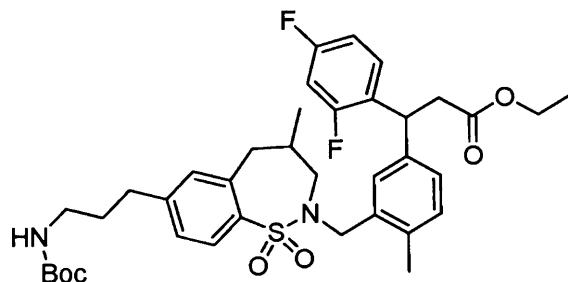


DMF (2 mL) 中、3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロプ-1-エン-1-イル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸エチル (100 mg、0.165 mmol)、アリルカルバミン酸 tert-ブチル (78 mg、0.495 mmol) およびトリ-ortho-トリルホスフィン (15.05 mg、0.049 mmol) およびDIPEA (0.115 mL、0.660 mmol) の溶液をアルゴンで10分間脱気した。この反応混合物にPd(OAc)₂ (7.40 mg、0.033 mmol) を加え、マイクロ波反応器にて100℃で2時間攪拌した。この反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、溶媒としてEtOAc:ヘキサン (2:8) を使用することにより精製し、3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロプ-1-エン-1-イル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸 (E)-エチル (50 mg、0.065 mmol、収率39.7%) を得た。LC-MS m/z 583 (M-100)⁺ 4.46分 (保持時間)。

【0923】

3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2, 4-ジフルオロフェニル) プロパン酸エチル

【化 7 7 1】



10

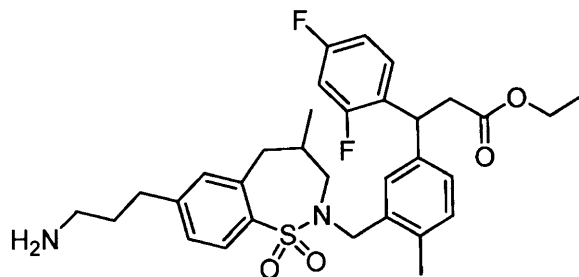
EtOH (20 mL) 中、3-(3-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(2,4-difluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (700 mg、1.025 mmol) の溶液に、Pd/C (30 mg、0.282 mmol) を加え、水素雰囲気下 (バルーン圧)、室温で10時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中20% EtOAc を使用することにより精製し、3-(3-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(2,4-difluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (300 mg、0.382 mmol、収率74.5%) を得た。LC-MS m/z 584 (M-100)⁺ 4.36分 (保持時間)。

20

【0924】

3-(3-((7-(3-amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(2,4-difluorophenyl)propanoic acid ethyl ester

【化 7 7 2】



30

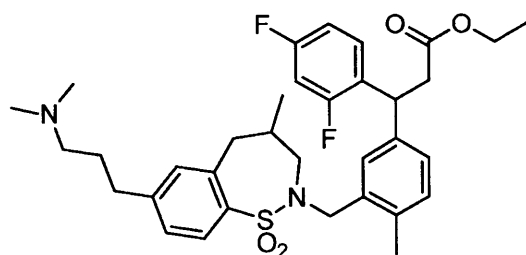
1,4-dioxane (15 mL) 中、3-(3-((7-(3-(tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(2,4-difluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (550 mg、0.803 mmol) の溶液に、氷冷条件下、1,4-dioxane 中 HCl (20 mL、0.803 mmol) を滴下し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、NaHCO₃ で中和し、EtOAc で抽出した (2回)。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗 3-(3-((7-(3-amino)propyl)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)-4-methylphenyl)-3-(2,4-difluorophenyl)propanoic acid ethyl ester (300 mg、0.251 mmol、31.2%) を得、これをそのまま次工程を続けた。LC-MS m/z 585.24 (M+H)⁺ 3.61分 (保持時間)。

40

【0925】

50

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル
【化773】



10

DCM(30 mL)中、3-(3-((7-(3-アミノプロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロパン酸エチル(300 mg、0.513 mmol)の溶液に、0℃で、アセトアルデヒド(22.60 mg、0.513 mmol)およびNaBH(OAc)₃(109 mg、0.513 mmol)を加え、次いで、AcOH(0.029 mL、0.513 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(200 mg、0.240 mmol、収率46.8%)を得、これを精製せずに続けた。LC-MS m/z 613.5 (M+H)⁺ 2.97分(保持時間)。

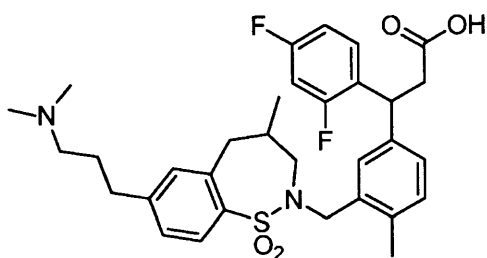
20

【0926】

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

30

【化774】



EtOH(25 mL)中、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(200 mg、0.326 mmol)の溶液に、0℃で、10% NaOH(25 mL、0.326 mmol)を加え、この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、1N HClで中和し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を蒸発させて粗化合物を得た。この粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM(2:98)を用いて精製した。得られた生成物をEt₂Oで洗浄し、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((7-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸を得た。

40

50

2] チアゼピン-2 (3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸 (56 mg、0.095 mmol、収率29.1%) を得た。LC-MS m/z 585.3 (M+H)⁺ 2.07分 (保持時間)。

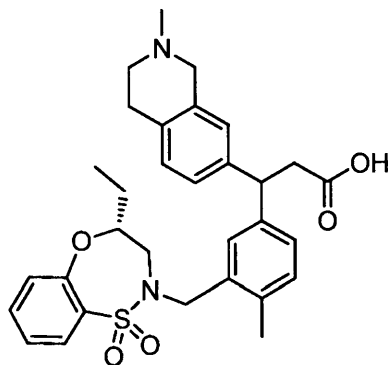
【0927】

実施例187

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸

【化775】

10

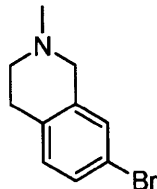


20

【0928】

7-ブロモ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン

【化776】



30

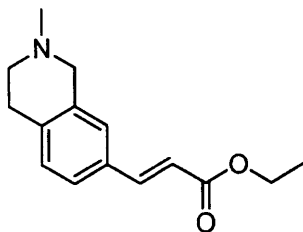
ギ酸 (10 mL、261 mmol) 中、7-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (1 g、4.72 mmol) の溶液に、ホルムアルデヒド (2 mL、72.6 mmol) (37%) を加えた。この反応物をマイクロ波反応器にて150℃で15分間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、NaHCO₃で中和し、EtOAcで抽出した (2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗7-ブロモ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (900 mg、3.88 mmol、収率82%) を得た。LC-MS m/z 227.9 (M+H)⁺ 3.63分 (保持時間)。

【0929】

3-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アクリル酸 (E)-エチル

40

【化 777】

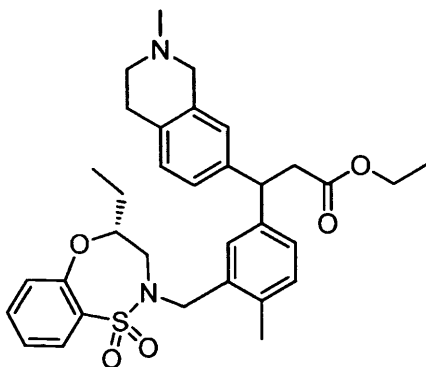


DMF (15 mL) 中、7-ブromo-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (900 mg、3.98 mmol)、アクリル酸エチル (2.365 mL、3.98 mmol)、トリ-*o*-トリアルホスフィン (363 mg、1.194 mmol) および DIPEA (2.086 mL、11.94 mmol) の溶液をアルゴンで10分間脱気した。次に、この反応混合物に Pd(OAc)₂ (179 mg、0.796 mmol) を加え、マイクロ波反応器にて100℃で2時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて粗残渣を得た。この粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより、ヘキサン中15% EtOAcを使用することにより精製し、3-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アクリル酸 (E)-エチル (400 mg、1.489 mmol、収率37.4%) を得た。LC-MS m/z 246 (M+H)⁺ 3.59分 (保持時間)。

【0930】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)プロパン酸エチル

【化 778】



1, 4-ジオキサン (15 mL) および水 (15.00 mL) の混合物中、3-(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アクリル酸 (E)-エチル (400 mg、1.631 mmol) および 1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン (746 mg、1.631 mmol) の溶液に、TEA (165 mg、1.631 mmol、0.227 mL) を加え、窒素で10分間脱気した後、Rh₂(OAc)₄ (721 mg、1.631 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて粗残渣を得た。この粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM (2:98) を用いて精製した。得られた生成物を Et₂O で洗浄し、3-(3-((

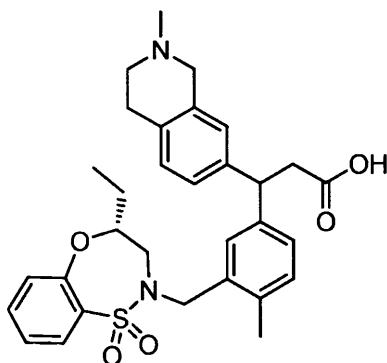
(R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) プロパン酸エチル (200 mg、0.347 mmol、収率 21.27%) を得た。LC-MS m/z 577.8 (M+H)⁺ 4.07 分 (保持時間)。

【0931】

3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) プロパン酸

10

【化779】



20

EtOH (20 mL) 中、3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) プロパン酸エチル (200 mg、0.347 mmol) の溶液に、0℃で、10% NaOH (35 mL、0.347 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させ、0℃に冷却し、1N HClで中和し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で減じて粗白色固体を得た。この粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM (2:98) を用いて精製した。得られた生成物をEt₂Oで洗浄し、3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) プロパン酸 (69 mg、0.123 mmol、収率 35.5%) を得た。LC-MS m/z 549.23 (M+H)⁺ 1.90 分 (保持時間)。

30

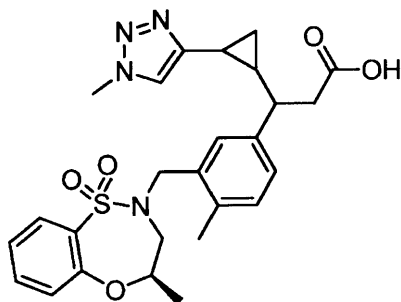
【0932】

実施例188

3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) シクロプロピル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 4 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) フェニル) プロパン酸

40

【化 780】

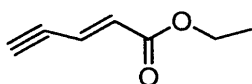


10

【0933】

ペント-2-エン-4-イン酸(E)-エチル

【化 781】



DCM (2 L) およびジメチルスルホキシド (DMSO) (500 mL) 中、プロプー
2-イン-1-オール (50 g、892 mmol) の溶液に、2-(トリフェニルホスホ
ランイリデン) 酢酸エチル (1243 g、3567 mmol)、安息香酸 (436 g、3
567 mmol) およびデス・マーチン・ペルヨージナン (908 g、2140 mmol)
を加え、25℃で1時間攪拌した。粗残渣を飽和重炭酸溶液で希釈し、30分間攪拌し
た。Et₂O (800 mL) を加え、この溶液を濾過した。濾液をEt₂O (1000
mL×2) で抽出し、ブライン溶液 (500 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥さ
せ、濾過し、蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(flash coumn c
hromatography)により、ヘキサン中3% EtOAcを用いて精製し、ペント-2-エン
-4-イン酸(E)-エチル (25 g、201 mmol、収率22.58%) を得た。¹H
NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.72 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.32 (d
, 1H), 1.30 (t, 3H)。

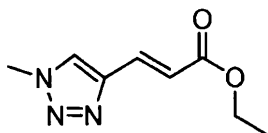
20

30

【0934】

3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) アクリル酸(E)-エ
チル

【化 782】



40

水 (200 mL) 中、ペント-2-エン-4-イン酸(E)-エチル (25 g、201
mmol) の溶液に、NaN₃ (13.09 g、201 mmol)、ヨウ化銅(I) (0
.384 g、2.014 mmol) およびMeI (12.59 mL、201 mmol) を
加え、70℃で16時間攪拌した。粗残渣を飽和重炭酸溶液で希釈し、30分間攪拌した
後、Et₂O (30 mL) を加え、濾過した。濾液をEt₂O (2×30 mL) で抽出し
、ブライン溶液 (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸
発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(flash coumn chromatography)
により、ヘキサン中25% EtOAcを用いて精製し、3-(1-メチル-1H-1,2
,3-トリアゾール-4-イル) アクリル酸(E)-エチル (14 g、74.9 mmol

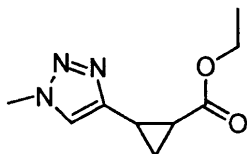
50

、収率 37.2%) を得た。LC-MS m/z 182.05 ($M+H$)⁺ 1.50分 (保持時間)。

【0935】

2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル

【化783】



10

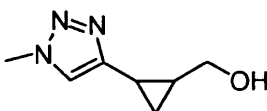
ジメチルスルホキシド (DMSO) (70 mL) 中、NaH (0.795 g、33.1 mmol) の懸濁液に、室温で30分かけてヨウ化トリメチルスルホキシニウム (7.29 g、33.1 mmol) を少量ずつ加え、透明な溶液が得られるまで維持した。その後、0℃で、ジメチルスルホキシド (DMSO) (20 mL) 中、3-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)アクリル酸 (Z)-エチル (5 g、27.6 mmol) を滴下し、0℃で30分間攪拌した。粗物質を碎氷水に注ぎ、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を氷冷水 (2×100 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (flash column chromatography) で、ヘキサン中50% EtOAc を用いて精製し、2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル (2 g、10.24 mmol、収率37.1%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (s, 1H), 4.17 (q, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.30 (t, 3H)

20

【0936】

(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)メタノール

【化784】



30

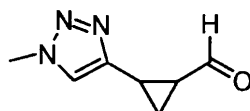
THF (25 mL) 中、2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロパンカルボン酸エチル (500 mg、2.56 mmol) の溶液に、0℃で、LAH (146 mg、3.84 mmol) を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を飽和 Na₂SO₄ で急冷し、セライトで濾過した。濾液を濃縮し、(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)MeOH (400 mg、2.041 mmol、収率80%) を得た。LC-MS m/z 154 ($M+H$)⁺ 1.04分 (保持時間)。

40

【0937】

2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロパンカルバルデヒド

【化785】



DCM (30 mL) 中、(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-

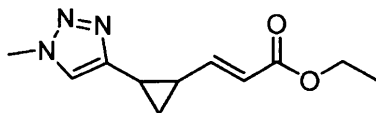
50

イル) シクロプロピル) メタノール (400 mg、2.61 mmol) の溶液に、二酸化マンガン (681 mg、7.83 mmol) を加え、この反応混合物を室温で20時間攪拌した。この反応混合物をセライトで濾過し、濾液を濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM (2:98) を用いて精製した。得られた生成物を Et₂O で洗浄し、2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロパンカルバルデヒド (300 mg、1.692 mmol、収率64.8%) を得た。LC-MS m/z 152 (M+H)⁺ 1.74分 (保持時間)。

【0938】

3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロピル) アクリル酸 (E) -エチル

【化786】

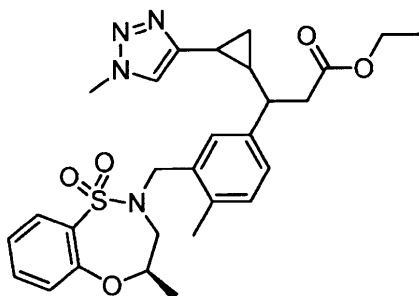


THF (30 mL) 中、NaH (95 mg、3.97 mmol) の溶液に、0℃で、ホスホ酢酸トリエチル (0.596 mL、2.98 mmol) を加え、30分間および0℃で攪拌した。その後、2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロパンカルバルデヒド (300 mg、1.985 mmol) を滴下し、この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した (2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。この粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM (2:98) を用いて精製した。得られた生成物を Et₂O で洗浄し、3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロピル) アクリル酸 (E) -エチル (250 mg、0.938 mmol、収率47.2%) を得た。LC-MS m/z 221.9 (M+H)⁺ 3.07分 (保持時間)。

【0939】

3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロピル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化787】



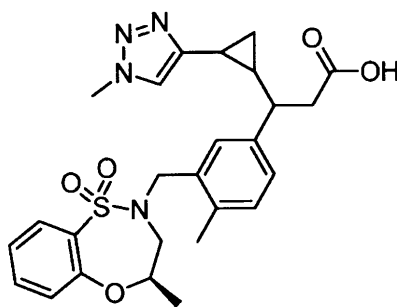
1,4-ジオキササン (10 mL) および水 (8 mL) の混合物中、3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) シクロプロピル) アクリル酸 (E) -エチル (250 mg、1.130 mmol) および1,1-二酸化 (R) -4-メチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) -3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン (501 mg、1.130 mmol) の溶液に、TEA (343 mg、3.39 mmol、0.472 mL) を加え、窒素で10分間脱気した後、[RhCl(cod)]₂ (49.9 mg、0.113 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃で

1時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し(extrcted with) (2回)、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。この粗化合物をカラムクロマトグラフィーにより、MeOH:DCM(2:98)を用いて精製した。得られた生成物をEt₂Oで洗浄し、3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(400mg、0.674mmol、収率59.6%)を得た。LC-MS m/z 538.8 (M+H)⁺ 3.76分(保持時間)。

【0940】

3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化788】



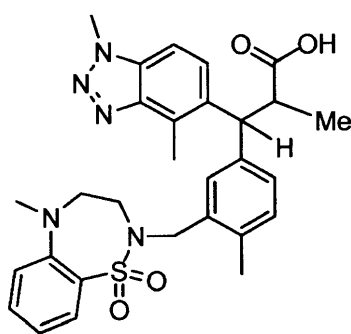
EtOH(30mL)中、3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(400mg、0.743mmol)の溶液に、0℃で、10%NaOH(10mL、0.743mmol)を加えた。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で蒸発させ、0℃に冷却し、1N HClで中和し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を真空下で減じて粗生成物を得た。この粗残渣を分取HPLCにより精製し、3-(2-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)シクロプロピル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(60mg、0.116mmol)を得た。LC-MS m/z 511 (M+H)⁺ 2.97分(保持時間)。

【0941】

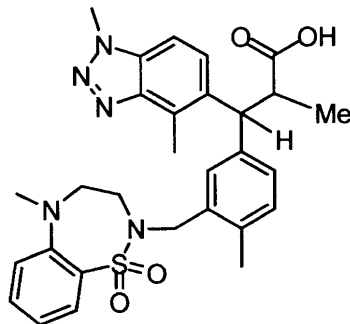
実施例189

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(異性体M1)(異性体N1)

【化 7 8 9】



異性体 M1



異性体 N1

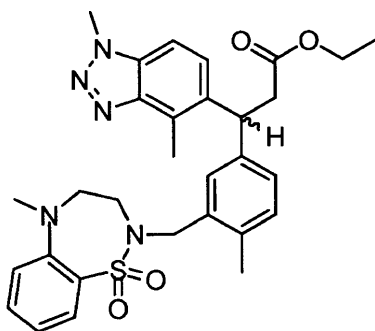
10

【0 9 4 2】

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸 2 - エチル

【化 7 9 0】

20



30

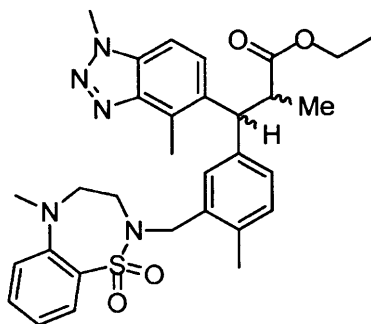
3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸エチル (1 g、2.72 mmol)、および 1, 1 - 二酸化 5 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン (0.693 g、3.27 mmol) を THF (20 mL) に溶かした後、トリブチルホスフィン (1.360 mL、5.44 mmol) を加えた。この反応混合物を 5 分攪拌した後、ADDP (1.373 g、5.44 mmol) を加えた。次に、これを 10 分間攪拌した後、23℃に温め、2 時間 30 分攪拌して褐色懸濁液を得た。粗生成物を、シリカカートリッジ (120 g) で、50 分で 0 から 70% EtOAc / ヘキサンの勾配を流す、85 mL / 分で溶出する Combiflash companion を用いて精製した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、灰白色固体 (927 mg、60.6%) を得た。LC-MS m/z 562.2 (M + H)⁺, 1.17 (保持時間)。

40

【0 9 4 3】

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 3 - (4 - メチル - 3 - ((5 - メチル - 1, 1 - ジオキシド - 4, 5 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 2, 5] チアジアゼピン - 2 (3 H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸エチル

【化 7 9 1】



10

ドライアイスアセトン浴で冷却した THF (2 mL) 中、ジイソプロピルアミン (0.381 mL、2.67 mmol) の溶液に、2 M n-BuLi (1.100 mL、2.200 mmol) を加える。この透明な溶液をドライアイスアセトン浴温で 10 分間撹拌した後、氷水浴で温め、10 分間撹拌して 0.63 M LDA を得た。

【0944】

ドライアイスアセトン浴で冷却した、THF (2 mL) で希釈した 0.63 M LDA (658 μ l、0.414 mmol) の溶液に、THF (2 mL) に溶かした 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 2-エチル (179 mg、0.319 mmol) を数分かけて滴下した。このワインレッドの溶液を、ドライアイスアセトン冷却を用いて 45 分間撹拌し、MeI (100 μ l、1.593 mmol) を一度に加えたところ、ワインレッド色が淡黄色になった。この反応物を Ar 下で維持し、ドライアイスアセトン冷却を用いて 45 分間撹拌し、この溶液の一部の LCMS は、出発材料が存在せず、ほとんどが生成物 (m/e = 576) であり、少量の (目的生成物の約 10%) のジアルキル化物 (m/z = 590) が存在することを示した。残渣を EtOAc (75 mL) および水 (25 mL) で希釈した。この水溶液を EtOAc (25 mL) で再び抽出し、合わせた EtOAc を飽和 NaCl 水溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、182 mg の 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチルを褐色泡沫として得た。

20

30

【0945】

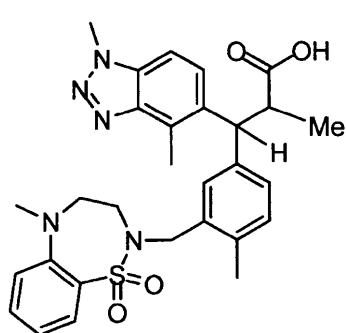
粗生成物を CH₃CN (5 mL) に溶かし、0.45 μ m のアクロディスクで濾過し、10 分で 20% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) から 95% CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HPLC (YMC C18 S-5 μ m/12 nm 50 $\times$ 20 mm 分取カラム) で精製した。主要ピーク画分をプールし、濃縮し、白色泡沫を得た。LC-MS m/z 576.3 (M + H)⁺, 1.20 (保持時間) 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (152 mg、0.264 mmol、収率 83%)。

40

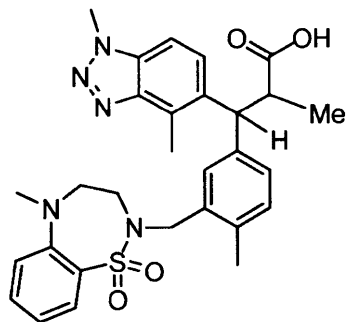
【0946】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (異性体 M1) (異性体 N1)

【化 7 9 2】



異性体 M1



異性体 N1

10

THF (3 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2-メチル-3-(4-メチル-3-((5-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2,5]チアジアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(151 mg、0.262 mmol)の溶液に、LiOHの溶液(126 mg、5.25 mmol)(3 mL)を加えた。MeOH(1 mL)を加えたところ、曇りのある溶液が得られた。50℃で6時間および23℃で14時間反応させた。この反応物をEtOAc(75 mL)および1M HCl水溶液(20 mL)で希釈し、この水溶液をEtOAc(25 mL)で抽出した。合わせたEtOAcをH₂O(25 mL)および飽和NaCl水溶液(25 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して粗生成物を白色固体として得た。この粗生成物をDMSO(4 mL)に溶かし、0.45 mmのアクロディスクで濾過し、10分で10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)から90%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)へ移行する直線勾配を用いて20 mL/分で溶出するGilson HPLC(YMC C18 S-5 μm/12 nm 50×20 mm分取カラム)で精製した。第1の溶出ピークは少量の異性体11 mg(7.7%)であった。LC-MS m/z 548.3 (M+H)⁺, 1.00分(保持時間)ジアステレオマーB1。第2の異性体98 mg(68.2%)。LC-MS m/z 548.3 (M+H)⁺, 1.04分(保持時間)ジアステレオマーB2。

20

30

【0947】

主要な異性体は、キラルsfcによれば、2つの鏡像異性体の混合物であると判定された。主要異性体(98 mg)の成分の分取鏡像異性体分割は、キラルSFC(Chiralpak IC、20×150 mm、5 μ、30%MeOH、50 g/分、100バール)で行い、得られた生成物をDMSOに溶かした後、MeOH(1:10)で希釈した。目的画分を回収し、Rotorvapにより乾燥させ、各23 mgの異性体M1 LC-MS m/z = 548.4 (M+H)⁺, 1.05分(保持時間)異性体N1 LC-MS m/z = 548.4 (M+H)⁺, 1.05分(保持時間)を得た。

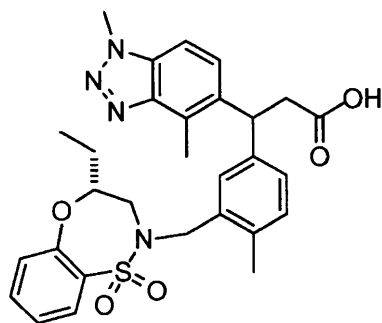
【0948】

40

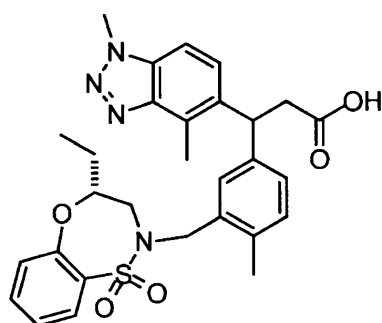
実施例 190

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 7 9 3】



異性体 M1



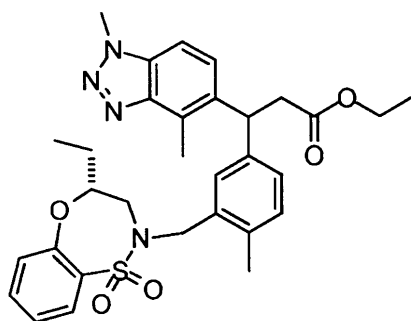
異性体 N1

10

【0 9 4 9】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
 -3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-
 ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニ
 ル) プロパン酸エチル

【化 7 9 4】



20

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (2. 0
 6 g、5. 61 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2
 H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1. 338 g、5. 89 mmol、
 および ADDP (2. 83 g、11. 21 mmol) を THF (60 mL) に溶かし、トリ
 ブチルホスフィン (2. 80 mL、11. 21 mmol) を加えた。Ar 下で3時間攪拌
 した。粗生成物をシリカカートリッジ (80 g) で、26分でヘキサンから80% Et O
 Ac /ヘキサンへ移行する勾配を用いて60 mL /分で溶出する Combi flash
 Companion を用いて精製した。目的画分をプールし、濃縮し、3- (1, 4-ジ
 メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1
 , 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸エ
 チル (2. 59 g、4. 49 mmol、80%) を得た。LC-MS m/z = 577.5 (M+H)⁺, 1.
 19分 (保持時間)。

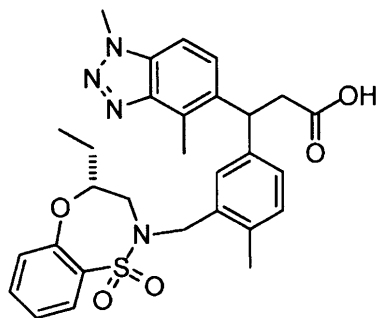
30

40

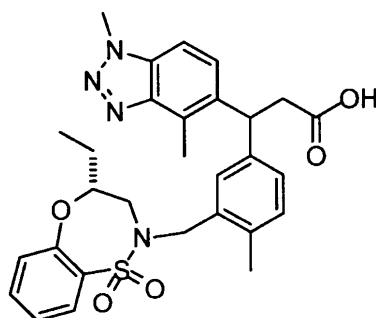
【0 9 5 0】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
 -3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-
 ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニ
 ル) プロパン酸

【化 7 9 5】



異性体 M1



異性体 N1

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(2.8g、5.17mmol)をTHF(50mL)の溶かし、水(50.0mL)に溶かしたLiOHの溶液(2.79g、116mmol)を加えた。MeOH(50mL)を加え、この混合物を2時間攪拌した。この反応物をEtOAc(200mL)および1M HCl(100mL)で希釈し、これらの相を振盪した。この水溶液をEtOAcで再び抽出し、合わせたEtOAcを水(50mL)および飽和NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸を、絶対立体化学が未知の2つの異性体の混合物として得た。これらをキラルSFC(Chiralpak AD、20×250mm、5μ、30%MeOH、50g/分、100バー)により分割した。目的画分を回収し、RotorVapにより乾燥させた。乾燥させたサンプルを、MeOHが入った予め秤量した20mLのバイアルに移し、窒素流下、45℃で乾燥させた。

20

異性体M1, 1.30g LC-MS m/z = 549.3 (M+H)⁺, 1.02分(保持時間)

30

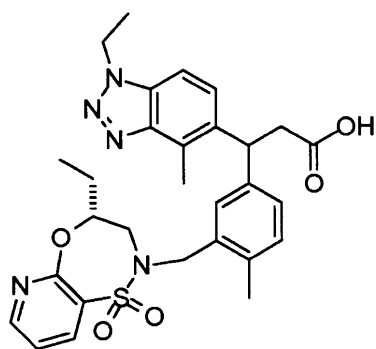
異性体N1, 1.47g LC-MS m/z = 549.3 (M+H)⁺, 1.02分(保持時間)。

【0951】

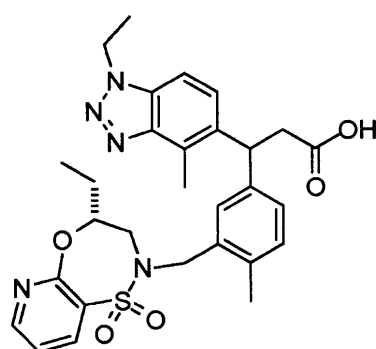
実施例 191

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

【化 7 9 6】



異性体 M1



異性体 N1

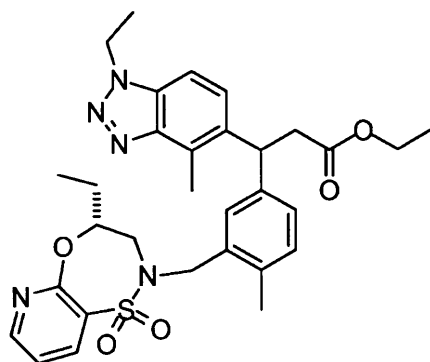
10

【0 9 5 2】

3- (3- (((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル

【化 7 9 7】

20



30

3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸エチル (1.5 g、3.93 mmol、1, 1-二酸化 (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (0.942 g、4.13 mmol、および ADDP (1.984 g、7.86 mmol) を THF (42 mL) に溶かし、トリブチルホスフィン (1.964 mL、7.86 mmol) を加えた。この反応混合物を3時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、粗生成物をシリカカートリッジ (120 g) で、30分でヘキサンから EtOAc へ移行する勾配を用いて 85 mL/分で溶出する CombiFlash Companion を用いて精製した。目的画分をプールし、濃縮し、3- (3- (((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (2.3 g、3.89 mmol、収率 99%) を得た。LC-MS m/z = 592.4 (M+H)⁺, 1.12分 (保持時間)。

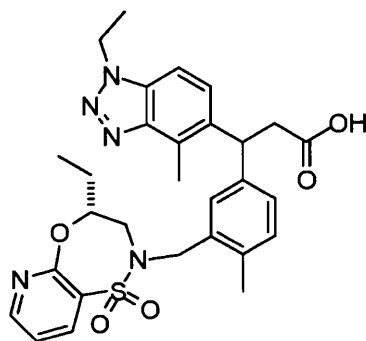
40

【0 9 5 3】

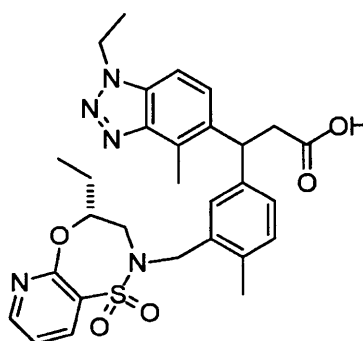
3- (3- (((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

50

【化 7 9 8】



異性体 M1



異性体 N1

10

3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸エチル (2. 3 g、3. 89 mmol) を THF (30 mL) に溶かし、水 (30. 0 mL) に溶かした LiOH の溶液 (1. 862 g、78 mmol) を加えた。曇りのある溶液を形成するのに十分な MeOH (50 mL) を加え、この混合物を2時間攪拌した。揮発性溶媒を真空で除去し、残渣を EtOAc (100 mL) および水 (40 mL) で希釈し、相を振盪した。塩基性相抽出液を除去し、水溶液を 6M HCl (20 mL、120 mmol) と合わせ、EtOAc (75 mL) で再び抽出し、酸性相 EtOAc を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (1. 84 g、3. 26 mmol、収率 84%) を得た。LC-MS m/z = 564.2 (M+H)⁺, 0.95分 (保持時間)。

20

【0954】

30

このサンプルを超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak AD、20×250 mm、5 μ; 30% MeOH; 50 g/分; 100 バール) により精製し、2つの純粋な異性体を得た。

異性体 M1 LC-MS m/z = 564.2 (M+H)⁺, 0.99分 (保持時間)。

異性体 N1 LC-MS m/z = 564.2 (M+H)⁺, 0.97分 (保持時間)。

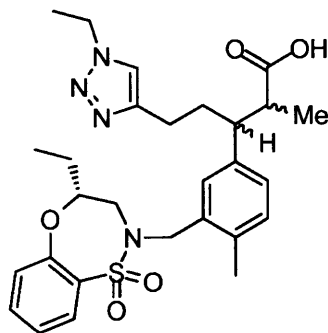
【0955】

実施例 192

3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -2-メチルペンタン酸

40

【化 7 9 9】



10

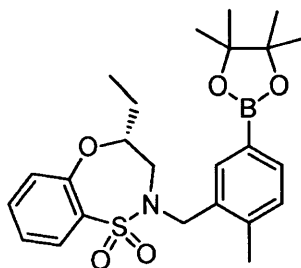
異性体 M1, 異性体 N1, 異性体 P1, 異性体 Q1

【0 9 5 6】

1, 1-二酸化 (R) - 4-エチル-2-(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) ベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 8 0 0】

20



窒素下 0℃で攪拌した THF (100 mL) 中、1, 1-二酸化 (R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (9 g、39.6 mmol)、(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノール (9.83 g、39.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (10.39 g、39.6 mmol) の溶液に、DEAD (6.27 mL、39.6 mmol) を加えた。この反応混合物を 25℃で 2 時間攪拌した後、水 (200 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL X 2) で抽出し、ブライン溶液 (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で溶媒を蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (flash column chromatography) (100~200 シリカゲルメッシュ) で、ヘキサン中 15% EtOAc を用いて精製した。回収した画分を濃縮し、1, 1-二酸化 (R) - 4-エチル-2-(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) ベンジル) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (5 g、10.39 mmol、収率 26.2%) を白色固体として得た。¹H NMR: (CDCl₃) δ 7.9 (d, 1), 7.7 (d, 1), 7.5 (m, 2), 7.2 (m, 3), 4.65 (d, 1), 4.05 (m, 1), 3.8 (d, 1), 3.7 (m, 1), 2.95 (d, 1), 2.4 (s, 3), 1.7 (m, 1), 1.5 (m, 1), 1.3 (s, 12), 1.05 (t, 3)。

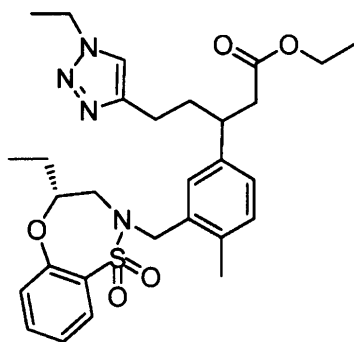
30

40

【0 9 5 7】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル

【化 8 0 1】



10

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (1 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (230 mg、1.030 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (565 mg、1.236 mmol)、および [RhCl(cod)]₂ (50.8 mg、0.103 mmol) の懸濁液に、室温で、Et₃N (0.431 mL、3.09 mmol) を加えた。得られた懸濁液を90℃で1時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。有機層を回収し、濃縮して粗生成物を得、これをシリカカートリッジ (40 g) で、35分で10% EtOAc/ヘキサンから100% EtOAc/ヘキサンへ移行する勾配を用いて35 mL/分で溶出するCombiFlash Companionを用いて精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル (481 mg、0.867 mmol、収率84%) を得た。LC-MS m/z = 555.2 (M+H)⁺, 1.16分 (保持時間)。

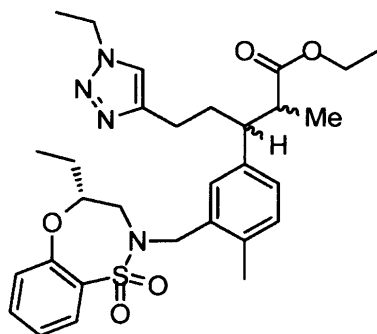
20

【0958】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル

30

【化 8 0 2】



40

ドライアイスアセトン浴で冷却した、THF (2 mL) 中ジイソプロピルアミン (0.381 mL、2.67 mmol) の溶液に、2M n-BuLi (1.1 mL、2.2 mmol) を加えた。この透明な溶液をドライアイスアセトン浴で10分間攪拌した後、氷水浴で温め、10分間攪拌し、(1.1+0.381+2=3.48 mL 2.2/3.48=0.63 M LDA) 0.63 M LDAを得た。

【0959】

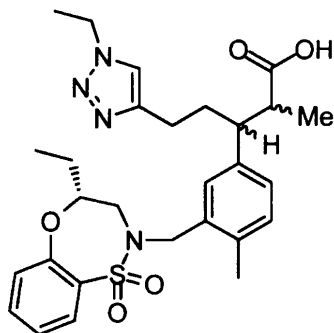
50

ドライアイスアセトンで冷却した、THF (1 mL) 中、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル (50 mg、0.090 mmol) の溶液に、THF (1 mL) 中、0.63 M LDA (179 μ l、0.113 mmol) を加えた。この黄色溶液を、ドライアイスアセトン冷却を用いて30分間攪拌した後、ドライアイスアセトン浴をドライアイスCH₃CN浴 (約-40°C) に替え、この黄色溶液を20分間攪拌し、その後、MeI (113 μ l、1.803 mmol) を一度に加え、黄色溶液を23°Cに温め、45分攪拌し、この混合物を真空濃縮した。残渣をEtOAc (75 mL) で希釈し、水 (2×25 mL) および飽和NaCl水溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮し、103 mgの褐色泡沫を得た。この粗生成物をLCMSにより評価したところ、ジアステレオマー混合物としての3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチルが示された。LC-MS m/z = 569 (M+H)⁺, 1.19および1.21分 (保持時間)。

【0960】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸

【化803】



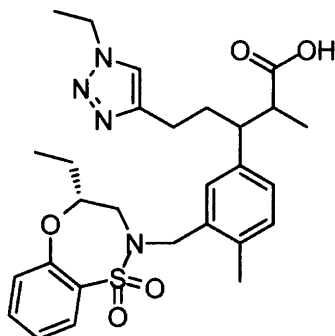
3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチル (21 mg、0.037 mmol) をTHF (0.500 mL) に溶かし、水 (0.5 mL) に溶かしたLiOH (17.69 mg、0.738 mmol) を加えた。MeOH (1.25 mL) およびこの混合物をBiotageマイクロ波にて高設定で30分間、100°Cに加熱した。この反応物を濃縮乾固し、DCM (25 mL) と水 (25 mL) (pH > 12) とで分液した。水性層を分離し、EtOAc (50 mL) とともに再び層形成させ、pH < 2に酸性化した。相に分けた。酸性化された水層をEtOAc (25 mL) で再び抽出し、合わせた酸性相抽出液を濃縮し、8.6 mgの3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸を白色泡沫として得た。LCMSは、主要な目的ジアステレオマー (約85%) および副ジアステレオマー (約15%) の混合物を妥当に示すと思われた。LC-MS m/z = 541 (M+H)⁺, 1.01 および1.04分 (保持時間)。

【0961】

実施例 193

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸

【化804】

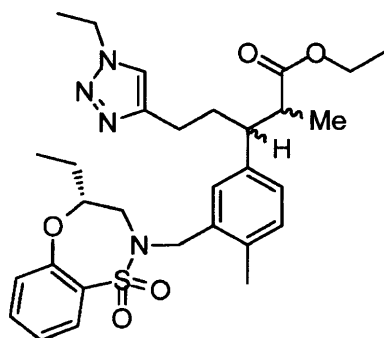


10

【0962】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチル

【化805】



30

ドライアイスアセトン浴で冷却した、THF (2 mL) 中、ジイソプロピルアミン (0.381 mL、2.67 mmol) の溶液に、2M n-BuLi (1.1 mL、2.2 mmol) を加えた。この透明な溶液をドライアイスアセトン浴温で10分間攪拌した後、氷水浴で温め、10分間攪拌して (1.1 + 0.381 + 2 = 3.48 mL 2.2 / 3.48 = 0.63 M LDA) 0.63 M LDAを得た。

【0963】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (100 mg、0.180 mmol) を THF (1 mL) に溶かし、ドライアイスアセトン浴で10分間冷却した後、THF 中 0.63 M の LDA (372 μ l、0.234 mmol) を加え、この褐色溶液を -78 で 30 分間攪拌し、約 -40 に温め (ドライアイス CH₃CN 浴)、10 分攪拌し、次いで、ヨウ化メチル (225 μ l、3.61 mmol) を加えた。この反応物を 23 °C に温め、次いで、この混合物を濃縮し、残渣を EtOAc (75 mL) で希釈し、水 (2 × 25 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮して 103 mg の褐色泡沫を得た。この粗生成

40

50

物をLCMSにより評価したところ、異性体 $m/z = 569$, $R_f = 1.19$ および1.21の混合物としてのモノメチル化生成物を示した。

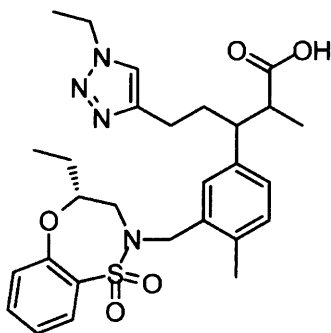
【 0 9 6 4 】

この粗生成物を CH_3CN (4 mL) に溶かし、0.45 mm のアクロディスクで濾過し、10 分で 20% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) から 85% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.1% TFA) へ移行する直線勾配を用いて 20 mL/分で溶出する Gilson HPLC (YMC C18 S-5 mm/12 nm 50×20 mm 分取カラム) で精製した。目的画分を画分の LCMS に基づいて選択し、プールし、真空濃縮し、3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチル (41 mg、0.072 mmol、収率 40.0%) を得た。LC-MS m/z = 569 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.16 および 1.19 分 (保持時間)

【 0 9 6 5 】

3-((3-((R)-4-ethyl-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2H-benz[b][1,4,5]oxasatriazin-2-yl)methyl)-4-methylphenyl)-5-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylpentanoic acid

【化 8 0 6】



3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸エチル(38.1mg、0.067mmol)をTHF(1.0mL)に溶かし、水(1.000mL)中、LiOH(32.1mg、1.340mmol)の溶液を加えた。MeOH(0.5mL)を加え、この混合物をマイクロ波にて高設定、100℃で30分間加熱した。冷却し、この混合物を水(約10mL)およびEtOAc(約20mL)で希釈し、相と一緒に振盪し(水相は約pH10であった、pH試験紙)、分離した。この水相を1M HCL水溶液(10mL)で酸性化し、EtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた酸性相抽出液を水、次いで、飽和NaCl水溶液(各約20mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して38mgの生成物を得た。粗生成物をCH₃CN(4mL)に溶かし、0.45mmのアクロディスクで濾過し、10分で10%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)から90%CH₃CN/H₂O(0.1%TFA)へ移行する直線勾配を用いて20mL/分で溶出するGilson HPLC(YMC C18 S-5mm/12nm 50×20mm分取カラム)で精製した。総ての画分の個々のLCMS分析に基づいて目的画分をプールした後、主要ピークからのそれらの画分プールは、m/z=541ピークの90%を超えた。これらのプール画分を真空濃縮し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2-メチルペンタン酸(12mg、0.022mmol、収率33.1%)を得た。LC-MS m/z=542.

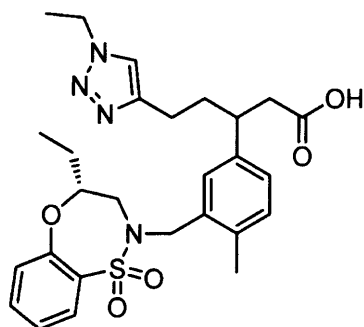
4 (M+H)⁺, 1.02分 (保持時間)。分析的 s f c 分析は、この生成物がおそらくペンタノエート C-2 および C-3 において相対立体化学は同じであるが、これらの原子における絶対立体化学が異なる 2 つの異性体の混合物であることを示す。

【0966】

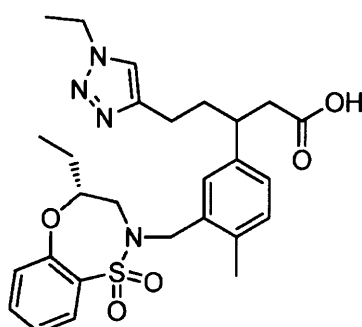
実施例 194

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸 (異性体 M1) および 3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸 (異性体 N1)

【化807】



異性体 M1

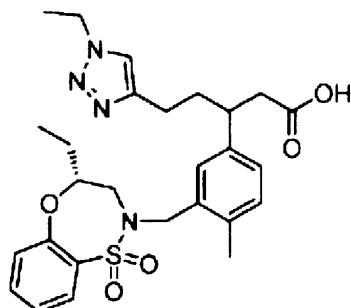


異性体 N1

【0967】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

【化808】



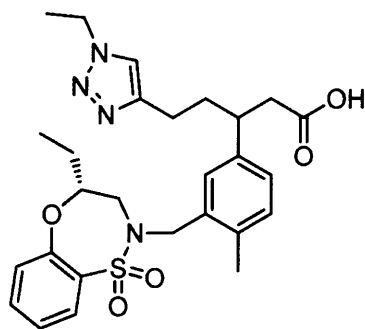
60 mg の 3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチルを MeOH (2 mL) に溶かした。2 M LiOH (3.09 mL、6.18 mmol) を加え、この反応混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、30 分間 80 °C で加熱した。0.8 mL の 1 N HCl および 1.5 mL の DMSO を加えた。大部分の溶媒を減圧下で除去し、サンプルを逆相クロマトグラフィー (Sunfire C18、19 × 100 mm、5 μ; 移動相 A = 水 + 0.1 % TFA; 移動相 B = MeCN + 0.1 % TFA; 18 mL/分; 10 分で 35 % B から 65 % B へ) により精製し、62 mg の異性体混合物 3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)

－4－メチルフェニル）－5－（1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル）ペンタン酸を得た。

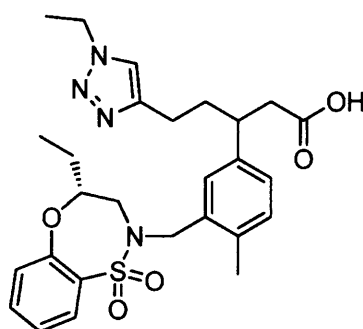
【0968】

（R）－3－（3－（（（R）－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－5－（1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル）ペンタン酸（異性体M1）および（S）－3－（3－（（（R）－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－5－（1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル）ペンタン酸（異性体N1）

【化809】



異性体 M1



異性体 N1

62mgの異性体混合物3－（3－（（（R）－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－5－（1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル）－2－メチルペンタノエートをキラル超臨界流体クロマトグラフィー（Chiralpak AD、20×250mm、5μ；20％EtOH；50g／分；100バル）により分割し、以下のものを得た。

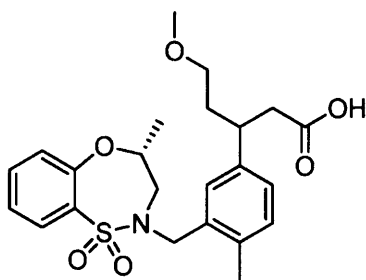
異性体M1（15mg）3－（3－（（（R）－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－5－（1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル）ペンタン酸LC-MS m/z 527.4 (M + H)⁺，1.02（保持時間）。異性体N1（15mg）（S）－3－（3－（（（R）－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）－4－メチルフェニル）－5－（1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル）ペンタン酸LC-MS m/z 527.4 (M + H)⁺，1.02（保持時間）。

【0969】

実施例195

5－メトキシ－3－（4－メチル－3－（（（R）－4－メチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ[b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル）メチル）フェニル）ペンタン酸

【化 8 1 0】

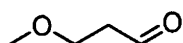


10

【0 9 7 0】

3-メトキシプロパナール

【化 8 1 1】



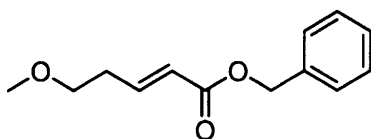
DCM (10 mL) 中、デス・マーチン・ペルヨージナン (4.24 g、9.99 mmol) の溶液に、0℃で、3-メトキシプロパン-1-オール (0.796 mL、8.32 mmol) を滴下した。この反応物を室温に温め、18時間攪拌した。次に、この混合物をDCM (100 mL) で希釈し、 Na_2SO_4 を含有する飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。相を振盪し、分離し、水層をDCM (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過した。この溶液は3-メトキシプロパナールの揮発性の性質のために濃縮せず、それ以上の操作を行わずに次工程に進めた。

20

【0 9 7 1】

5-メトキシペント-2-エン酸 (E)-ベンジル

【化 8 1 2】



30

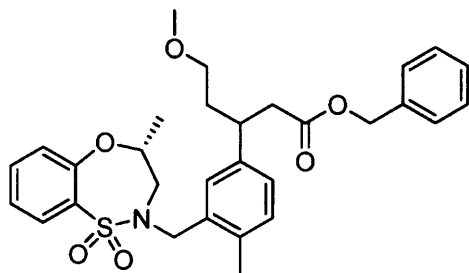
DCM (150 mL) 中、3-メトキシプロパナール (0.7 g、7.95 mmol) を2-(トリフェニルホスホランイリデン) 酢酸ベンジル (3.59 g、8.74 mmol) と合わせ、この混合物を3時間還流させた。この反応物を室温に冷却し、1時間攪拌した。この反応物をDCM (20 mL) で希釈し、水 (2×10 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、5-メトキシペント-2-エン酸 (E)-ベンジル (340 mg、1.513 mmol、収率19.04%) を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 221.0 ($\text{M}+\text{H}^+$), 0.96分 (保持時間)。

40

【0 9 7 2】

5-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸ベンジル

【化 8 1 3】

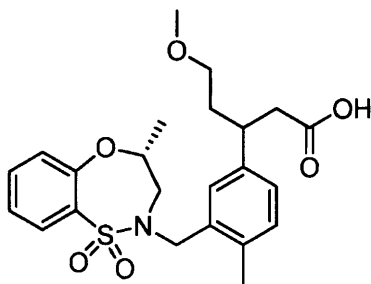


1, 4-ジオキササン (10 mL) および水 (6.67 mL) 中、5-メトキシペンター
2-エン酸 (E)-ベンジル (.34 g, 1.544 mmol) および 1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3,
2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b]
[1, 4, 5] オキサチアゼピン (0.719 g, 1.621 mmol) の溶液に、Et
3N (0.323 mL, 2.315 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0.043 g, 0.086 mmol) を加えた。この反応物を 95℃ に加熱し、1.5 時間攪拌
した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、シリカゲル
クロマトグラフィーにより、ヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、5-メトキシ
3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b]
[1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸ベンジル (542 mg, 0.948 mmol, 収率 61.4%) を無色の油
状物として得た。LC-MS m/z 538.3 (M+H)⁺, 1.30 分 (保持時間)。

【0973】

5-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b]
[1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸

【化 8 1 4】



MeOH (10 mL) 中、5-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b]
[1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸ベンジル (0.255 g, 0.474 mmol) の攪拌溶液に、Pd/C (0.025 g, 0.024 mmol) を注意
深く加えた。次に、フラスコに 3 口アダプターと水素バルーンを取り付けた。このフラス
コを、真空にして水素を解放することでパージした (3 回)。次に、アダプターに第 2 の
水素バルーンを取り付け、室温で 18 時間攪拌した。これらのバルーンを取り外し、この
反応物をセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、逆相 HPLC CH₃CN/H₂O
(0.1% TFA) により精製し、標題化合物 5-メトキシ-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b]
[1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸 (152 mg, 0.340 mmol, 収率 71.6%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 448.2 (M+H)
)⁺, 0.99 分 (保持時間)。

【0974】

10

20

30

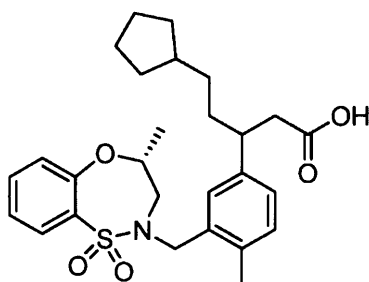
40

50

実施例 196

5-シクロペンチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化815】

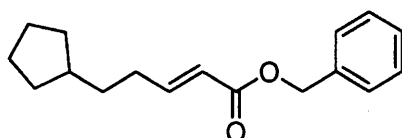


10

【0975】

5-シクロペンチルペント-2-エン酸 (E)-ベンジル

【化816】



20

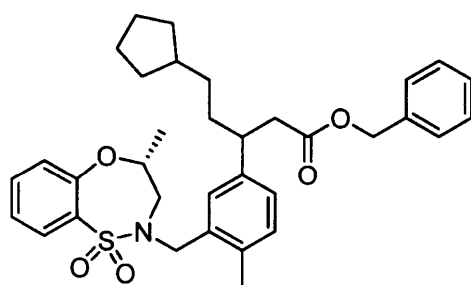
DCM (50 mL) 中、3-シクロペンチルプロパン-1-オール (0.5 g、3.90 mmol) をデス・マーチン・ペルヨージナン (1.985 g、4.68 mmol) と合わせ、この混合物を室温で18時間攪拌した。アルデヒドが生じたところで、2-(トリフェニルホスホランイリデン)酢酸ベンジル (1.761 g、4.29 mmol) を加え、3時間、加熱還流した。この反応物を室温に冷却し、1時間攪拌した。この反応物を DCM (20 mL) で希釈し、水 (2 × 10 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (15 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、5-シクロペンチルペント-2-エン酸 (E)-ベンジル (444 mg、1.358 mmol、収率 34.8%) を無色の油状物として得た。

30

【0976】

5-シクロペンチル-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸ベンジル

【化817】



40

1,4-ジオキササン (10 mL) および水 (6.67 mL) 中、3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アクリル酸 (E)-ベンジル (.40 g、1.624 mmol) の溶液に、Et₃N (0.340 mL、2.436 mmol)、1,1-二酸化 (R)

50

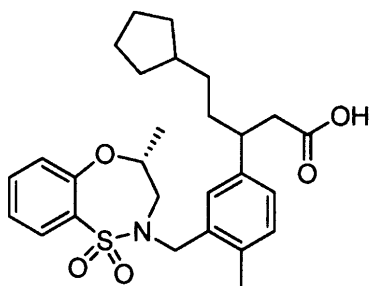
ー4ーメチルー2ー(2ーメチルー5ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2ージオキサボロランー2ーイル)ベンジル)ー3, 4ージヒドロー2Hーベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (0.721 g, 1.626 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0.045 g, 0.091 mmol) を加えた。この反応物を95℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、5ーシクロペンチルー3ー(4ーメチルー3ー((R)ー4ーメチルー1, 1ージオキシドー3, 4ージヒドロー2Hーベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンー2ーイル)メチル)フェニル)ペンタン酸ベンジル (851 mg, 0.783 mmol, 収率50.6%) を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 576.3 (M+H)⁺, 1.59分 (保持時間)

10

【0977】

5ーシクロペンチルー3ー(4ーメチルー3ー((R)ー4ーメチルー1, 1ージオキシドー3, 4ージヒドロー2Hーベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンー2ーイル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化818】



20

EtOAc (20 mL) 中、5ーシクロペンチルー3ー(4ーメチルー3ー((R)ー4ーメチルー1, 1ージオキシドー3, 4ージヒドロー2Hーベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンー2ーイル)メチル)フェニル)ペンタン酸ベンジル (0.39 g, 0.677 mmol) の攪拌溶液に、Pd/C (0.036 g, 0.034 mmol) を注意深く加えた。次に、フラスコに3口アダプターと水素バルーンを取り付けた。このフラスコを、真空にして水素を解放することでパージした (3回)。次に、この反応物を室温で18時間攪拌した。その後、これらのバルーンを取り外し、この反応物をセライトパッドで濾過した。濾液を濃縮し、逆相HPLC CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) により精製し、5ーシクロペンチルー3ー(4ーメチルー3ー((R)ー4ーメチルー1, 1ージオキシドー3, 4ージヒドロー2Hーベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンー2ーイル)メチル)フェニル)ペンタン酸を白色固体として得た。LC-MS m/z 486.4 (M+H)⁺, 1.37分 (保持時間)。

30

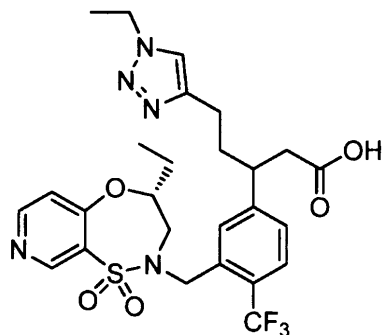
【0978】

実施例197

3ー(3ー((R)ー4ーエチルー1, 1ージオキシドー3, 4ージヒドロー2Hーピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピンー2ーイル)メチル)ー4ー(トリフルオロメチル)フェニル)ー5ー(1ーエチルー1Hー1, 2, 3ートリアゾールー4ーイル)ペンタン酸

40

【化 8 1 9】

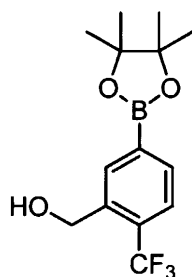


10

【0 9 7 9】

(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル) MeOH

【化 8 2 0】



20

20 mLのマイクロ波反応容器にて、1,4-ジオキサン(13 mL)中、(5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(0.870 g、3.41 mmol)の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.040 g、4.09 mmol)および酢酸カリウム(1.004 g、10.23 mmol)を加えた。この溶液を窒素で5分間脱気した後、DCMを含むPdCl₂(dppf)(0.167 g、0.205 mmol)を加えた。この反応物をBiotageマイクロ波反応器にて150℃で20分間加熱した。20分後、この反応物は黒色となった。この反応物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、EtOAc(50 mL)に再溶解させた。この反応物を水(4×20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(800 mg、2.383 mmol、収率69.9%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 303.1 (M+H)⁺, 1.07分(保持時間)。

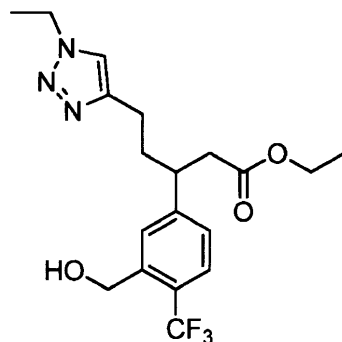
30

【0 9 8 0】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸エチル

40

【化 8 2 1】



10

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (6.67 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (282 mg、1.263 mmol) の溶液に、Et₃N (0.264 mL、1.895 mmol) (5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (401 mg、1.326 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (34.9 mg、0.071 mmol) を加えた。この反応物を 95 °C に加熱し、2 時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、DCM および MeOH を用いて精製し、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン酸エチル (314 mg、0.377 mmol、収率 29.9%) を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 400.1 (M+H)⁺, 0.91 分 (保持時間)。

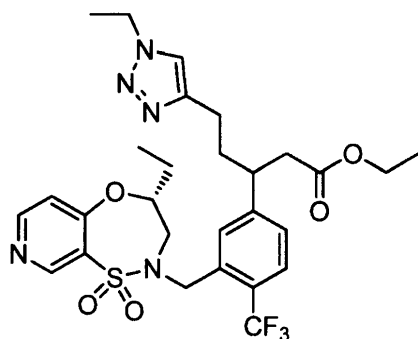
20

【0981】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル

【化 8 2 2】

30



40

乾燥 THF (3 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン酸エチル (80 mg、0.100 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (24.00 mg、0.105 mmol) および ADDP (50.5 mg、0.200 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (40.5 mg、0.200 mmol) を加えた。15 分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに 20 時間攪拌し、この反応混合物を濃縮した。反応混合物を最少量の MeOH に再溶解させ、逆相 HPLC (CH₃CN/H₂O (中性)) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド

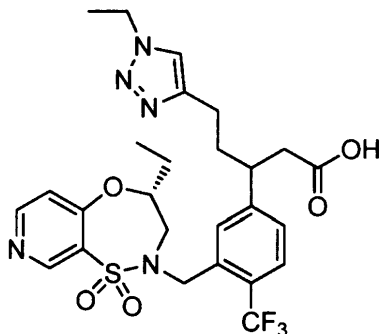
50

－3，4－ジヒドロ－2H－ピリド[4，3－b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)フェニル)－5－(1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル)ペンタン酸エチル(50mg、0.063mmol、収率63.1%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 610.2 (M+H)⁺，1.07分(保持時間)。

【0982】

3－(3－((R)－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ピリド[4，3－b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)フェニル)－5－(1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル)ペンタン酸

【化823】



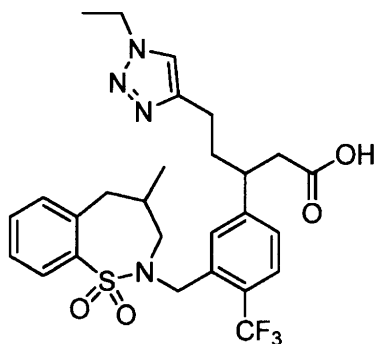
THF(3mL)中、3－(3－((R)－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ピリド[4，3－b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)フェニル)－5－(1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル)ペンタン酸エチル(30mg、0.049mmol)の溶液に、LiOH(11.78mg、0.492mmol)および水(3.00mL)を加えた。この反応物を室温で21時間攪拌した。反応は5時間後にほとんど完了したが、完全を期すために一晩継続した。この反応物を濃縮し、逆相HPLC CH₃CN/H₂O(中性)により精製し、3－(3－((R)－4－エチル－1，1－ジオキシド－3，4－ジヒドロ－2H－ピリド[4，3－b][1，4，5]オキサチアゼピン－2－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)フェニル)－5－(1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル)ペンタン酸(26mg、0.045mmol、収率91%)を白色固体として得た。LC-MS m/z 582.2 (M+H)⁺，0.94分(保持時間)。

【0983】

実施例198

5－(1－エチル－1H－1，2，3－トリアゾール－4－イル)－3－(3－(4－メチル－1，1－ジオキシド－4，5－ジヒドロベンゾ[f][1，2]チアゼピン－2(3H)－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸

【化824】



10

20

30

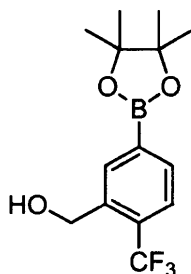
40

50

【0984】

(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)MeOH

【化825】



10

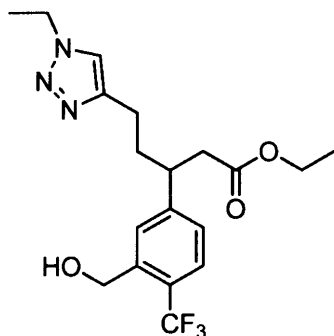
20 mLのマイクロ波反応容器にて、1,4-ジオキサン(13 mL)中、(5-ブromo-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(0.870 g、3.41 mmol)の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.040 g、4.09 mmol)および酢酸カリウム(1.004 g、10.23 mmol)を加えた。この溶液を窒素で5分間脱気した後、DCMを含むPdCl₂(dppf)(0.167 g、0.205 mmol)を加えた。この反応物をBiotageマイクロ波反応器にて150℃で20分間加熱した。この反応物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、EtOAc(50 mL)に再溶解させた。この反応物を水(4×20 mL)、ブライン(20 mL)で洗浄し、Mg₂SO₄で乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(800 mg、2.383 mmol、収率69.9%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 303.1 (M+H)⁺, 1.07分(保持時間)。

20

【0985】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸エチル

【化826】



30

40

1,4-ジオキサン(10 mL)および水(6.67 mL)中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル(282 mg、1.263 mmol)の溶液に、Et₃N(0.264 mL、1.895 mmol)、(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(401 mg、1.326 mmol)および[RhCl(cod)]₂(34.9 mg、0.071 mmol)を加えた。この反応物を95℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、DCMおよびMeOHを用いて精製し、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)

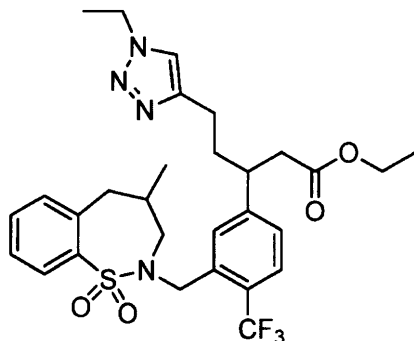
50

－3－（3－（ヒドロキシメチル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ペンタン酸エチル（314 mg、0.377 mmol、収率29.9%）を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 400.1 (M+H)⁺, 0.91分（保持時間）。

【0986】

5－（1－エチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル）－3－（3－（（4－メチル－1,1－ジオキシド－4,5－ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン－2（3H）－イル）メチル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ペンタン酸エチル

【化827】



10

乾燥THF（3 mL）中、5－（1－エチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル）－3－（3－（ヒドロキシメチル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ペンタン酸エチル（80 mg、0.100 mmol）、1,1－二酸化4－メチル－2,3,4,5－テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン（22.22 mg、0.105 mmol）およびADDP（50.5 mg、0.200 mmol）の溶液に、トリブチルホスフィン（40.5 mg、0.200 mmol）を加えた。15分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに18時間攪拌し、この反応混合物を濃縮した。この反応混合物を最少量のMeOHに再溶解させ、逆相HPLC（CH₃CN/H₂O（0.1% TFA）により精製し、5－（1－エチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル）－3－（3－（（4－メチル－1,1－ジオキシド－4,5－ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン－2（3H）－イル）メチル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ペンタン酸エチル（32 mg、0.047 mmol、収率46.9%）を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 593.2 (M+H)⁺, 1.25分（保持時間）。

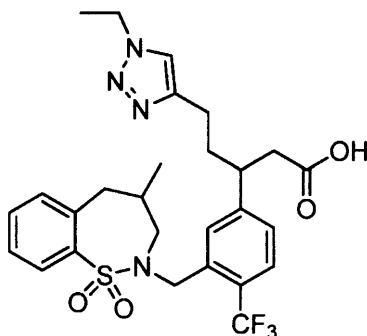
20

30

【0987】

5－（1－エチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル）－3－（3－（（4－メチル－1,1－ジオキシド－4,5－ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン－2（3H）－イル）メチル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ペンタン酸

【化828】



40

THF（3 mL）中、5－（1－エチル－1H－1,2,3－トリアゾール－4－イル）－3－（3－（（4－メチル－1,1－ジオキシド－4,5－ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン－2（3H）－イル）メチル）－4－（トリフルオロメチル）フェニル）ペンタン酸

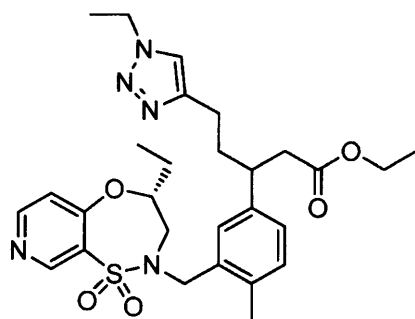
50

チル) - 4 - メチルフェニル) ペンタン酸エチル (720 mg、2.084 mmol、収率66.5%) を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 346.1 ($M+H$)⁺, 0.83分 (保持時間)。

【0990】

3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 5 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ペンタン酸エチル

【化831】

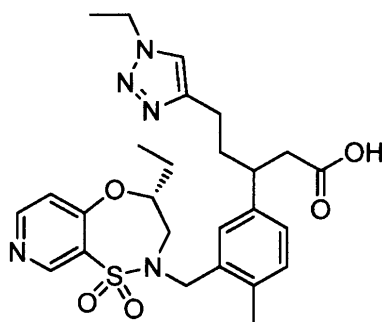


乾燥 THF (5 mL) 中、5 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) ペンタン酸エチル (80 mg、0.213 mmol)、1, 1 - 二酸化 (R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (51.1 mg、0.224 mmol) および ADDP (323 mg、1.278 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (259 mg、1.278 mmol) を加えた。15分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに20時間攪拌し、この反応混合物を濃縮した。反応混合物を最少量の MeOH に再溶解させ、逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 5 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ペンタン酸エチル (110 mg、0.143 mmol、収率66.9%) を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 556.2 ($M+H$)⁺, 1.04分 (保持時間)。

【0991】

3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 5 - (1 - エチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ペンタン酸

【化832】



THF (3 mL) 中、3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル

メチル) - 4 - メチルフェニル) - 5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ペンタン酸エチル (100 mg、0.180 mmol) の溶液に、LiOH (43.1 mg、1.800 mmol) および水 (3.00 mL) を加えた。この反応物を室温で 21 時間攪拌した。反応は 5 時間後にほとんど完了したが、完全を期すために一晩継続した。この反応物を濃縮し、逆相 HPLC $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (中性) により精製し、3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピリド [4, 3 - b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ペンタン酸 (54.1 mg、0.103 mmol、収率 57.0%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 528.3 (M+H)⁺, 0.87 分 (保持時間)。

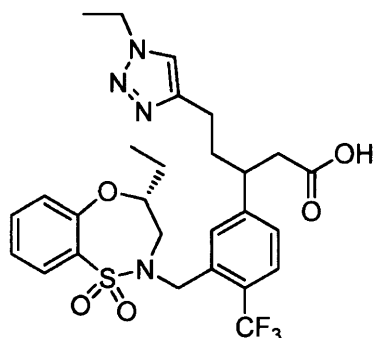
10

【0992】

実施例 200

3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 1 - ジオキシド - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5 - (1 - エチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) ペンタン酸

【化 833】



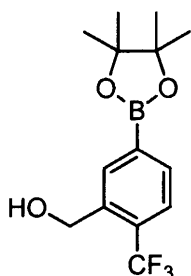
20

【0993】

(5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール

30

【化 834】



40

20 mL のマイクロ波反応容器にて、1, 4 - ジオキサン (13 mL) 中、(5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタノール (0.870 g、3.41 mmol) の溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.040 g、4.09 mmol) および酢酸カリウム (1.004 g、10.23 mmol) を加えた。この溶液を窒素で 5 分間脱気した後、DCM を含む $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.167 g、0.205 mmol) を加えた。この反応物を Biotage マイクロ波反応器にて 150 °C で 20 分間加熱した。20 分後、この反応物は黒色になった。この反応物をセライトパッドで濾過し、濃縮し、EtOAc (50 mL) に再溶解させた。この反応物を水 (4 × 20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Mg_2SO_4 で乾燥させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよび EtOAc を用いて精製し、(5 - (4, 4, 5, 5 - テ

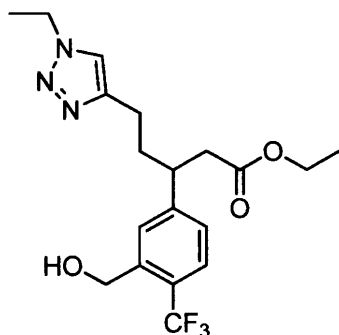
50

トラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(800mg、2.383mmol、収率69.9%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 303.1 (M+H)⁺, 1.07分(保持時間)。

【0994】

5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸エチル

【化835】



10

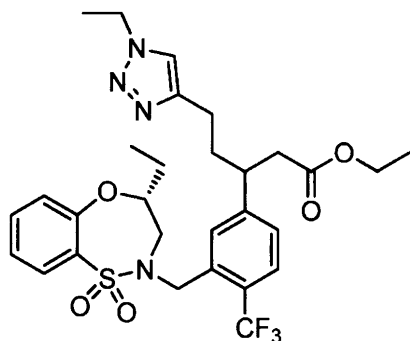
1, 4-ジオキサン(10mL)および水(6.67mL)中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル(282mg、1.263mmol)の溶液に、Et₃N(0.264mL、1.895mmol)、(5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタノール(401mg、1.326mmol)および[RhCl(cod)]₂(34.9mg、0.071mmol)を加えた。この反応物を95℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、DCMおよびMeOHを用いて精製し、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸エチル(314mg、0.377mmol、収率29.9%)を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 400.1 (M+H)⁺, 0.91分(保持時間)。

20

【0995】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化836】



40

乾燥THF(3mL)中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸エチル(80mg、0.100mmol)、1, 1-二酸化(R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(23.90m

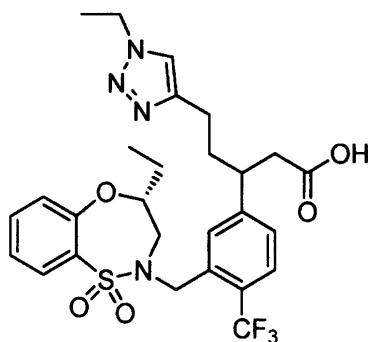
50

g、0.105 mmol) および ADDP (152 mg、0.601 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (0.148 mL、0.601 mmol) を加えた。15分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに18時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、最少量の MeOH に再溶解させ、精製のための逆相 HPLC CH₃CN/H₂O により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (60 mg、0.078 mmol、収率 78%) を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 609.3 (M+H)⁺, 1.26分 (保持時間)。

【0996】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

【化837】



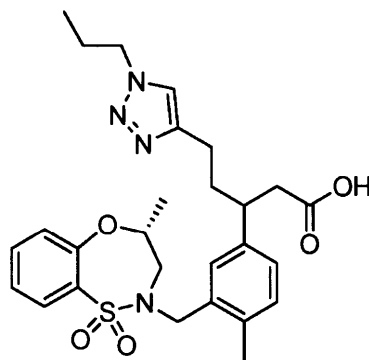
THF (3 mL) 中、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (50 mg、0.065 mmol) の溶液に、LiOH (15.54 mg、0.649 mmol) および水 (3.00 mL) を加えた。この反応物を室温で21時間攪拌した。反応は5時間後にほとんど完了したが、完全を期すために一晩継続した。この反応物を濃縮し、逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸 (26 mg、0.045 mmol、収率 69.0%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 581.3 (M+H)⁺, 1.08分 (保持時間)。

【0997】

実施例 201

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

【化 8 3 8】

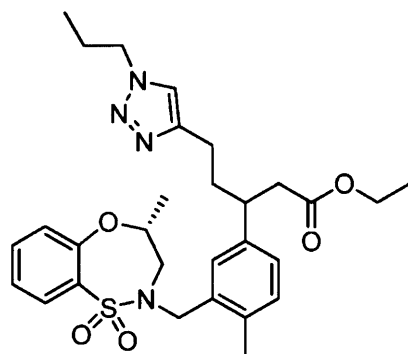


10

【0 9 9 8】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化 8 3 9】



20

1,4-ジオキサン(10 mL)および水(6.67 mL)中、5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタ-2-エン酸(E)-エチル(150 mg、0.632 mmol)の溶液に、Et₃N(0.132 mL、0.948 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(294 mg、0.664 mmol)および[RhCl(cod)]₂(17.45 mg、0.035 mmol)を加えた。この反応物を75℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、逆相HPLC(CH₃CN/H₂O(0.1% TFA))により精製し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(136 mg、0.245 mmol、収率38.8%)を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 555.4 (M+H)⁺, 1.16分(保持時間)。

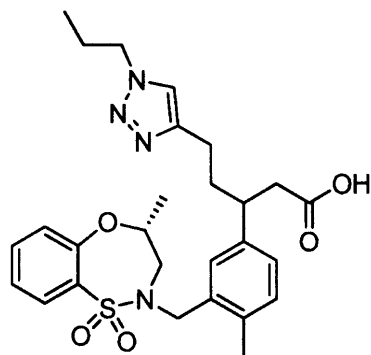
30

【0 9 9 9】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

40

【化 8 4 0】



10

THF (3 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (139 mg、0.251 mmol) の溶液に、LiOH (60.0 mg、2.506 mmol) および水 (3.00 mL) を加えた。この反応物を室温で 21 時間撹拌した。反応は 5 時間後にほとんど完了したが、完全を期すために一晩継続した。この反応物を濃縮し、最少量の DMSO に溶かし、逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸 (60 mg、0.111 mmol、収率 44.1%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 527.2 (M+H)⁺, 1.17 分 (保持時間)。

20

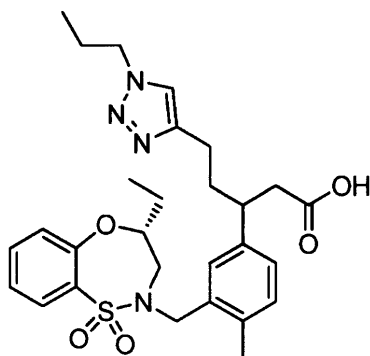
【1000】

実施例 202

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

【化 8 4 1】

30

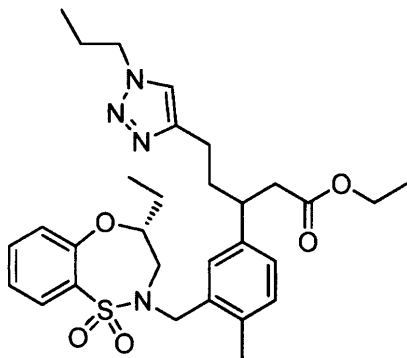


40

【1001】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1,4,5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化 8 4 2】



10

1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (6.67 mL) 中、5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペント-2-エン酸 (E)-エチル (150 mg、0.632 mmol) の溶液に、Et₃N (0.132 mL、0.948 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (304 mg、0.664 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (17.45 mg、0.035 mmol) を加えた。この反応物を 75 °C に加熱し、2 時間撹拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル (290 mg、0.474 mmol、収率 75%) を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 569.2 (M+H)⁺, 1.24 分 (保持時間)。

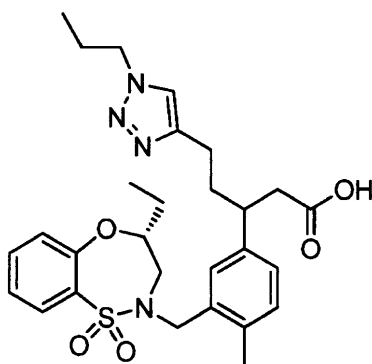
20

【1002】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸

30

【化 8 4 3】



40

THF (3 mL) 中、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル (290 mg、0.510 mmol) の溶液に、LiOH (122 mg、5.10 mmol) および水 (3.00 mL) を加えた。この反応物を室温で 21 時間撹拌した。反応は 5 時間後にほとんど完了したが、完全を期すために一晩継続した。この反応物を濃縮し、逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン

50

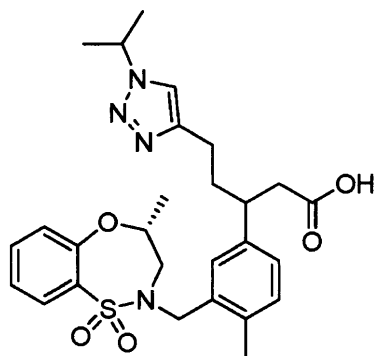
ゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5-(1-プロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸 (85 mg、0.157 mmol、収率30.8%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 541.2 ($M+H$)⁺, 1.19分 (保持時間)。

【1003】

実施例 203

5-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸
【化844】

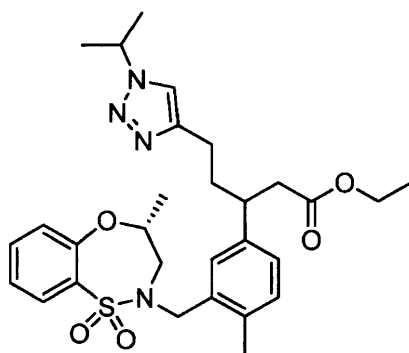
10



20

【1004】

5-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) ペンタン酸
エチル
【化845】



30

1, 4-ジオキササン (3 mL) および水 (2.000 mL) 中、5-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ペント-2-エン酸 (E) -エチル (150 mg、0.632 mmol) の溶液に、Et₃N (0.132 mL、0.948 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(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) ベンジル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (294 mg、0.664 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (17.45 mg、0.035 mmol) を加えた。この反応物を75℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンおよびEtOAcを用いて精製し、5-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イ

40

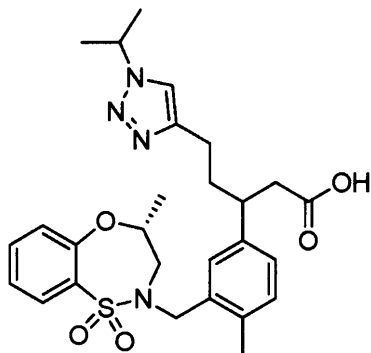
50

ル) メチル) フェニル) ペンタン酸エチル (249 mg、0.395 mmol、収率 62.5%) を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 555.2 (M+H)⁺, 1.18分 (保持時間)。

【1005】

5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化846】



10

THF (3 mL) 中、5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸エチル (245 mg、0.442 mmol) の溶液に、LiOH (106 mg、4.42 mmol) および水 (3.00 mL) を加えた。この反応物を室温で 21 時間攪拌した。この反応物を濃縮し、最少量の DMSO に再溶解させ、逆相 HPLC (CH₃CN/H₂O (中性)) により精製し、5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸 (150 mg、0.285 mmol、収率 64.5%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 527.2 (M+H)⁺, 1.01分 (保持時間)。

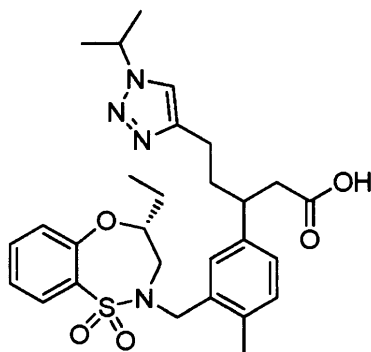
20

【1006】

実施例 204

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

【化847】



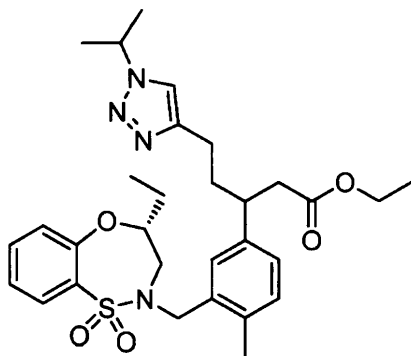
40

【1007】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル

50

)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸
エチル
【化848】



10

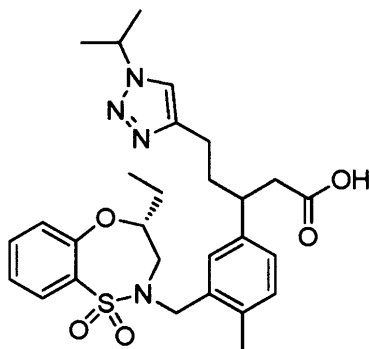
1,4-ジオキサン(3mL)および水(2.000mL)中、5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸(E)-エチル(150mg、0.632mmol)の溶液に、Et₃N(0.132mL、0.948mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(304mg、0.664mmol)および[RhCl(cod)]₂(17.45mg、0.035mmol)を加えた。この反応物を75℃に加熱し、2時間撹拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。残渣を逆相HPLC CH₃CN/H₂O(中性)により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(225mg、0.380mmol、収率60.1%)を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 569.2 (M+H)⁺, 1.23分(保持時間)。

20

【1008】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸
【化849】

30



40

THF(3mL)中、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(225mg、0.396mmol)の溶液に、LiOH(95mg、3.96mmol)および水(3.00mL)を加えた。この反応物を室温で21時間撹拌した。この反応物を濃縮し、最少量のDMSOに再溶解させ、逆相HPL

50

C₃H₇CN/H₂O (中性) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸(125mg、0.231mmol、収率58.4%)を白色固体として得た。LC-MS m/z 541.2 (M+H)⁺, 1.06分(保持時間)。

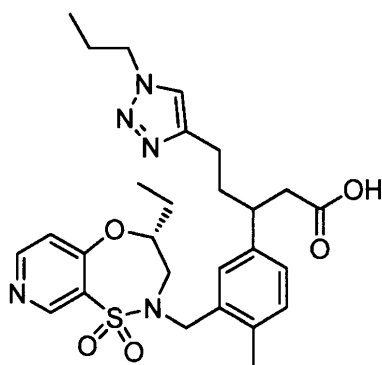
【1009】

実施例205

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

10

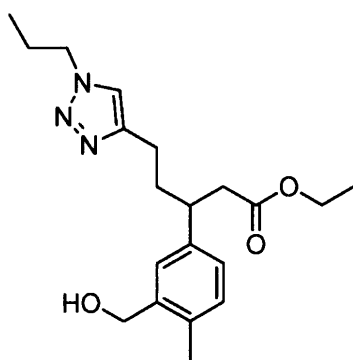
【化850】



20

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化851】



30

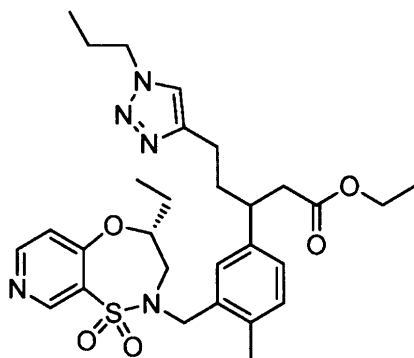
1,4-ジオキサン(10mL)および水(6.67mL)中、5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸(E)-エチル(200mg、0.843mmol)の溶液に、Et₃N(0.176mL、1.264mmol)(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(220mg、0.885mmol)および[RhCl(cod)]₂(23.27mg、0.047mmol)を加えた。この反応物を75℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、逆相HPLC C₃H₇CN/H₂O(0.1%TFA)により精製し、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(200mg、0.406mmol、収率48.2%)を無色の油状物として得た。LC-MS m/z 360.2 (M+H)⁺, 0.89分(保持時間)。

40

【1010】

50

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル
【化852】



10

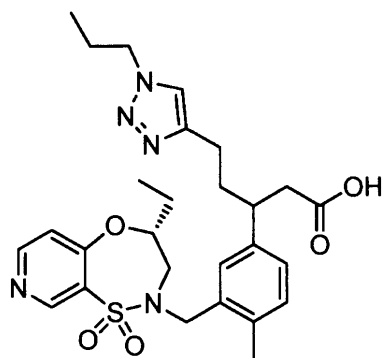
乾燥THF(3mL)中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(120mg、0.167mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン(40.0mg、0.175mmol)およびADDP(253mg、1.001mmol)の溶液に、トリブチルホスフィン(0.247mL、1.001mmol)を加えた。15分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに18時間撹拌した。次に、この反応物を濃縮し、最少量のDMSOに再溶解させ、逆相HPLC(CH₃CN/H₂O(0.1%TFA))により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(75mg、0.104mmol、収率62.3%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 570.4 (M+H)⁺, 1.10分(保持時間)。

20

【1011】

30

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸
【化853】



40

THF(2.000mL)中、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(58mg、0.102mmol)の溶液に

50

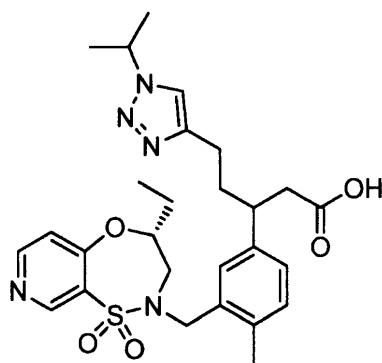
、LiOH (7.31mg、0.305mmol) および水 (2mL) を加えた。この反応物を室温で21時間攪拌した。この反応物を濃縮し、最少量のDMSOに溶かし、逆相HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-プロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸 (28mg、0.052mmol、収率50.8%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 542.2 (M+H)⁺, 0.95分 (保持時間)。

【1012】

実施例206

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

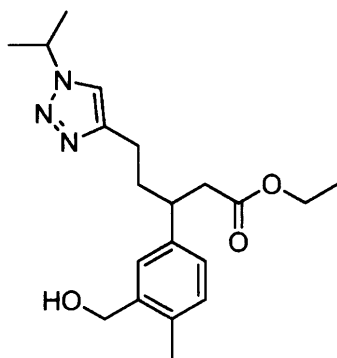
【化854】



【1013】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化855】



1,4-ジオキサン (10mL) および水 (6.67mL) 中、5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペント-2-エン酸 (E)-エチル (200mg、0.843mmol) の溶液に、Et₃N (128mg、1.264mmol) (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)フェニル)メタノール (220mg、0.885mmol) および [RhCl(cod)]₂ (23.27mg、0.047mmol) を加えた。この反応物を75℃に加熱し、2時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、逆相HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,

10

20

30

40

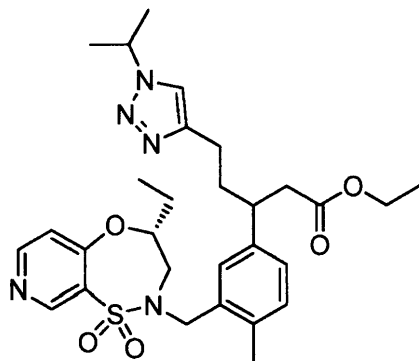
50

3-トリアゾール-4-イル) ペンタン酸エチル (195 mg、0.505 mmol、収率 59.9%) を黄色油状物として得た。LC-MS m/z 360.1 (M+H)⁺, 0.86分 (保持時間)。

【1014】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル

【化856】

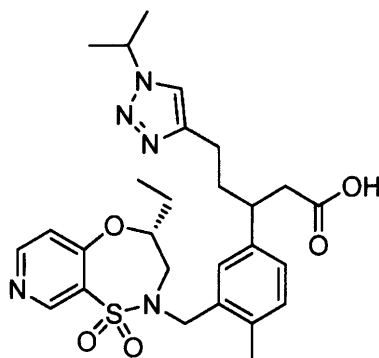


乾燥 THF (5 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル (190 mg、0.529 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (127 mg、0.555 mmol) および ADDP (533 mg、2.114 mmol) の溶液に、トリブチルホスフィン (0.522 mL、2.114 mmol) を加えた。15分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに18時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、最少量の DMSO に再溶解させ、精製のための逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (中性) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチルを透明な油状物として得た。LC-MS m/z 570.3 (M+H)⁺, 1.07分 (保持時間)。

【1015】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

【化857】



THF (2.000 mL) 中、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸エチル(290 mg、0.509 mmol)の溶液に、LiOH(36.6 mg、1.527 mmol)および水(2 mL)を加えた。この反応物を室温で21時間攪拌した。この反応物を濃縮し、最少量のDMSOに再溶解させ、逆相HPLC CH₃CN/H₂O(中性)により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-イソプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸(160 mg、0.295 mmol、収率58.0%)を白色固体として得た。LC-MS m/z 542.2 (M+H)⁺, 0.92分(保持時間)。

10

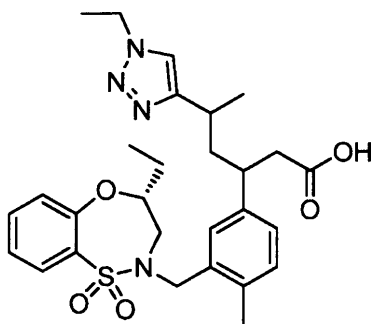
【1016】

実施例207

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサン酸(ピーク1)

【化858】

20

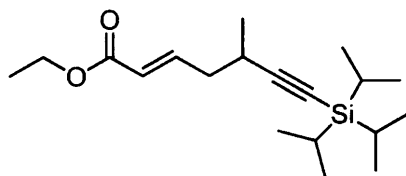


【1017】

5-メチル-7-(トリイソプロピルシリル)ヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル

【化859】

30



40

ジメチルスルホキシド(DMSO)(3.6 mL)およびtert-ブタノール(3.60 mL)中、酢酸コバルト(II)四水和物(0.178 g、0.713 mmol)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(0.284 g、0.713 mmol)、および垂鉛(0.093 g、1.427 mmol)の混合物を室温で15分間攪拌した(この反応物はパステルの紫色になった)。この混合物に、α,β,γ,δ-不飽和エステル(2E,4E)-エチルヘキサ-2,4-ジエノエート(0.523 mL、3.57 mmol)およびトリイソプロピルシリルアセチレン(1.600 mL、7.13 mmol)を加え、80℃で20時間攪拌した(この反応物は黒色になった)。この混合物を、溶出剤としてEt₂Oを用いてシリカゲル(2 g)のショートカラムに通した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサンおよびEtOAcを用いて精

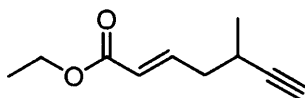
50

製し、5-メチル-7-(トリイソプロピルシリル)ヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル(350mg、1.074mmol、収率30.1%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 323.2 (M+H)⁺, 1.71分(保持時間)。

【1018】

5-メチルヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル

【化860】



10

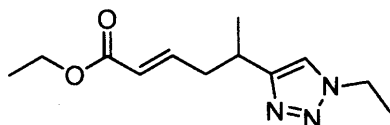
THF(20mL)中、5-メチル-7-(トリイソプロピルシリル)ヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル(190mg、0.300mmol)の溶液に、室温で、TBAF(0.300mL、0.300mmol)を滴下した。この反応物を1時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、DCM(10mL)および水(10mL)に再溶解させた。層に分け、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。この化合物をそれ以上精製せずに次工程のために採取した。NMRは、生成物ならびに残留TBAFを示す。¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.97 - 1.16 (m, 29 H) 1.20 - 1.38 (m, 9 H) 1.41 - 1.55 (m, 1 H) 1.60 - 1.78 (m, 1 H) 2.12 (s, 1 H) 2.39 (d, J=2.51 Hz, 2 H) 2.56 - 2.72 (m, 1 H) 3.22 - 3.41 (m, 1 H) 4.22 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 5.85 - 5.99 (m, 1 H) 6.92 - 7.07 (m, 1 H)

20

【1019】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘクス-2-エン酸(E)-エチル

【化861】



30

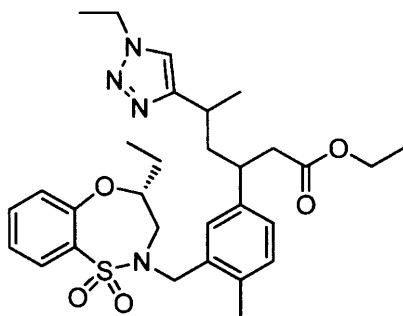
tert-ブタノール(10.00mL)、水(10mL)中、5-メチルヘプト-2-エン-6-イン酸(E)-エチル(950mg、5.72mmol)の溶液に、NaN₃(557mg、8.57mmol)、およびヨードエタン(0.686mL、8.57mmol)を加えた。この溶液を30分間攪拌した後、硫酸銅(II)(365mg、2.286mmol)およびアスコルビン酸ナトリウム(453mg、2.286mmol)を加えた。これを排出しながら遮光下室温で18時間攪拌した。反応をさらに24時間続け、濃縮した。残渣を最少量のDMSOに再溶解させ、逆相HPLC CH₃CN/H₂O(中性)により精製し、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘクス-2-エン酸(E)-エチル(650mg、2.137mmol、収率37.4%)を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 237.9(M+H)⁺, 0.74分(保持時間)。

40

【1020】

3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)ヘキサン酸エチル

【化 8 6 2】



10

1, 4-ジオキサン (3.00 mL) および水 (2 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘクス-2-エン酸 (E)-エチル (88 mg、0.371 mmol) の溶液に、Et₃N (0.078 mL、0.556 mmol)、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (178 mg、0.389 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (10.24 mg、0.021 mmol) を加えた。この反応物を 75 °C に加熱し、2 時間攪拌した。この反応物を冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を真空濃縮し、逆相 HPLC (CH₃CN/H₂O (0.1% TFA)) により精製し、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸エチル (22.1 mg、0.039 mmol、収率 10.48%) LC-MS m/z 569.2 (M+H)⁺, 1.24 分 (保持時間) および 3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸エチル (27.2 mg、0.039 mmol、収率 12.90%) LC-MS m/z 569.2 (M+H)⁺, 1.26 分 (保持時間) を無色の油状物として得た。これら 2 つのピークを逆相 HPLC で分離し、別々に進めた。

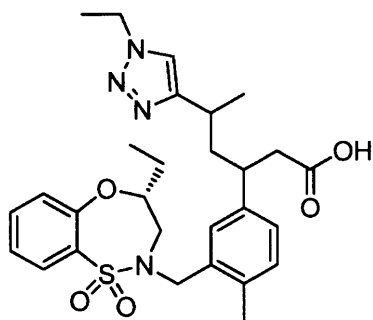
20

30

【1021】

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸

【化 8 6 3】



40

THF (1 mL) および水 (1.000 mL) 中、3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸エチル (22.7 mg、0.040 mmol) の攪拌溶液に、LiOH (2.87 mg、0.120 mmol) を加えた。この反応

50

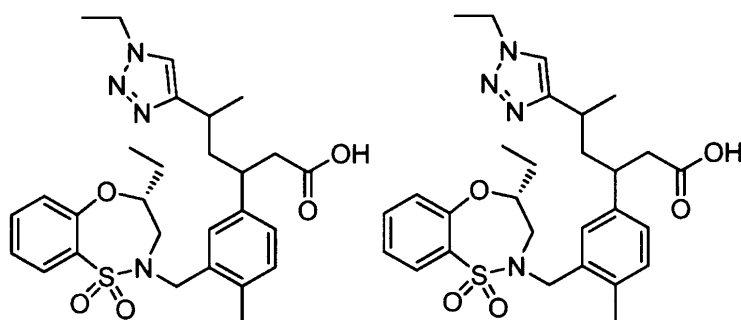
物を18時間攪拌し、最少量の1N HCl (0.5 mL) で急冷した。サンプルを逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) により精製し、3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸 (14.3 mg、0.026 mmol、収率66.3%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 541.2 (M+H)⁺, 1.07分 (保持時間)。

【1022】

実施例208

3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸 (異性体M1および異性体N1)

【化864】



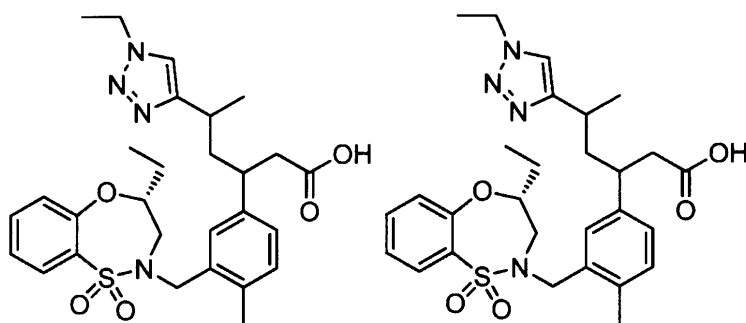
異性体 M1

異性体 N1

【1023】

3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸 (異性体M1および異性体N1)

【化865】



異性体 M1

異性体 N1

THF (1 mL) および水 (1.000 mL) 中、3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸エチル (27.2 mg、0.048 mmol) の溶液に、LiOH (3.44 mg、0.143 mmol) を加えた。この反応物を18時間攪拌し、この反応物を最少量の1N HCl (0.5 mL) で急冷した。サンプルを逆相HPLC CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) により精製し、3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5- (1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸 (14.3 mg、0.026 mmol、収率66.3%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 541.2 (M+H)⁺, 1.07分 (保持時間)。

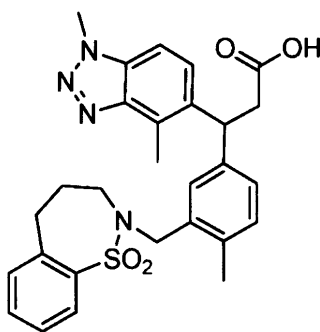
1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸 (5.5 mg、10.17 μmol 、収率 21.27%) および 3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) ヘキサン酸 (10.8 mg、0.020 mmol、収率 41.8%) を白色固体として得た。それぞれ LC-MS m/z 541.2 ($M+H$)⁺, 1.10 分 (保持時間) および LC-MS m/z 541.2 ($M+H$)⁺, 1.10 分 (保持時間)。

【1024】

実施例 209

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-((1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2(3H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸

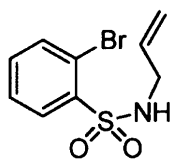
【化 866】



【1025】

N-アリル-2-ブロモベンゼンスルホンアミド

【化 867】

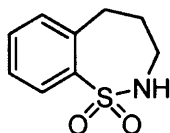


DCM (100 mL) 中、2-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロリド (5 g、19.6 mmol) の溶液に、0℃で、TEA (5.5 mL、39.2 mmol) を加えた。10分後、アリルアミン (1.3 g、21.5 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (70 mL) で希釈し、DCM (2×75 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (3.5 g、65%) を固体として得た。LC-MS m/z 274.01 (M)⁺, 1.888 分 (保持時間)

【1026】

1, 1-二酸化 2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン

【化 868】



10

20

30

40

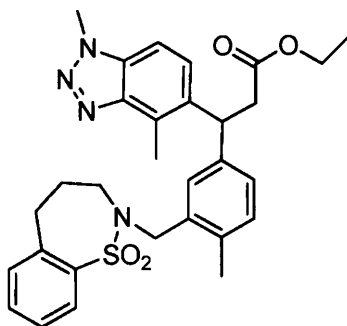
50

トルエン（40 mL）中、N-アリル-2-ブロモベンゼンスルホンアミド（4.0 g、14.5 mmol）の溶液に、室温でAIBN（0.47 g、2.9 mmol）を加えた。この反応混合物を75℃に加熱した後、75℃でBu₃SnH（4.65 g、15.9 mmol）を加えた。この反応混合物をさらに5時間後110℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中15% EtOAc）により精製し、標題化合物（560 mg、22%）を得た。LC-MS m/z 198.04 (M+H)⁺, 1.644分（保持時間）

【1027】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル

【化869】

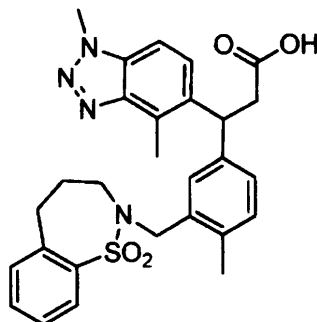


THF（10 mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（80 mg、0.218 mmol）、1,1-二酸化2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン（45.1 mg、0.229 mmol）、および1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（110 mg、0.435 mmol）の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン（0.107 mL、0.435 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。目的画分を減圧下で濃縮し、標題化合物（100 mg、0.178 mmol、収率82%）を油状物として得た。LC-MS m/z 547.4 (M+H)⁺, 1.18分（保持時間）

【1028】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸

【化870】



MeOH（2 mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プ

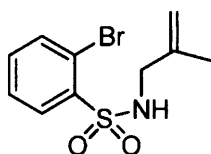
ロパン酸エチル (101 mg、0.185 mmol)、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル (100 mg、0.178 mmol) の溶液に、室温で、2 M LiOH (0.554 mL、1.109 mmol) を加えた。この反応混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、30 分間 85 °C で加熱した。1 N HCl (1.109 mL、1.109 mmol) および 1 mL の DMSO を加え、濃縮した。この反応混合物を酸性条件下、逆相 HPLC で精製し、標題化合物 (82.2 mg、0.154 mmol、収率 84%) を得た。LC-MS m/z 519.2 (M+H)⁺, 1.05 分 (保持時間)

10

【1029】

2-ブロモ-N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド

【化871】



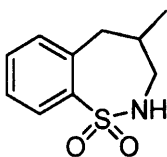
DCM (100 mL) 中、2-ブロモベンゼン-1-スルホニルクロリド (5 g、19.6 mmol) の溶液に、0 °C で、TEA (5.5 mL、39.2 mmol) を加えた。10 分後、0 °C で、2-メチルアリルアミン (1.3 g、21.5 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水で (100 mL) 希釈し、DCM (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物 (3.5 g、62%) を固体として得た。LC-MS m/z 287.99 (M)⁺, 1.993 分 (保持時間)

20

【1030】

1,1-二酸化4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン

【化872】



30

トルエン (40 mL) 中、N-(2-メチルアリル)ベンゼンスルホンアミド (4.0 g、13.8 mmol) の溶液に、室温で、AIBN (0.45 g、2.76 mmol) を加えた。この反応混合物を 75 °C に加熱した後、75 °C で、Bu₃SnH (4.4 g、15.2 mmol) を加えた。この反応混合物を 5 時間 110 °C に加熱した。この反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 15% EtOAc) により精製し、標題化合物 (660 mg、26.4%) を得た。LC-MS m/z 211.02 (M+H)⁺, 1.782 分 (保持時間)

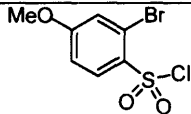
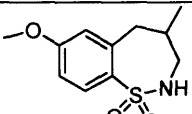
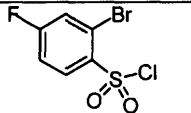
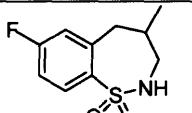
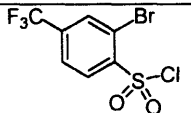
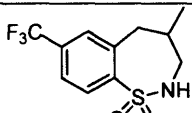
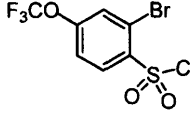
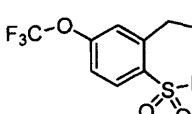
40

【1031】

下表に挙げた化合物は上記と同様の方法で製造された。

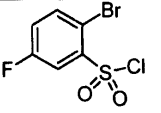
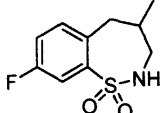
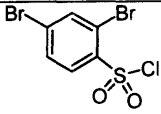
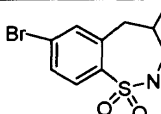
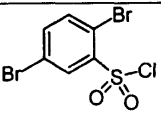
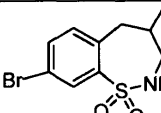
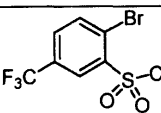
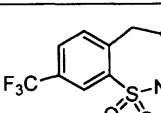
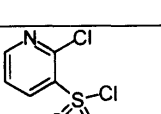
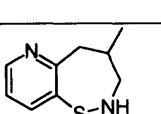
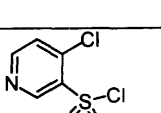
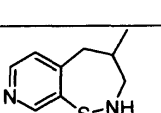
【1032】

【表 5】

試薬	生成物名	生成物の構造	(M+H) ⁺	保持時間 (分)	注釈
	1,1-二酸化 7-メトキシ-4-メチル- 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [η[1,2]チアゼピン		242.19	1.844	
	1,1-二酸化 7-フルオロ-4-メチル- 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [η[1,2]チアゼピン		228.0	1.75	(M-H) ⁺
	1,1-二酸化 4-メチル-7-(トリフル オロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ ベンゾ [η[1,2]チアゼピン		278.0	1.871	(M-H) ⁺
	1,1-二酸化 4-メチル-7-(トリフル オロメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒド ロベンゾ [η[1,2]チアゼピン		296.0	1.897	

10

20

	1,1-二酸化 8-フルオロ-4-メチル- 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [η][1,2]チアゼピン		229.98	2.106	
	1,1-二酸化 7-ブromo-4-メチル- 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [η][1,2]チアゼピン		290.11	2.222	M ⁺
	1,1-二酸化 8-ブromo-4-メチル- 2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ [η][1,2]チアゼピン		290.02	2.167	M
	1,1-二酸化 4-メチル-8-(トリフル オロメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ ベンゾ[η][1,2]チアゼピン		278.08	3.488	
	1,1-二酸化 4-メチル-2,3,4,5-テ ラヒドロピリド[2,3-η][1,2]チアゼ ピン		213.04	1.346	
	1,1-二酸化 4-メチル-2,3,4,5-テ ラヒドロピリド[4,3-η][1,2]チアゼ ピン		213.16	2.494	

10

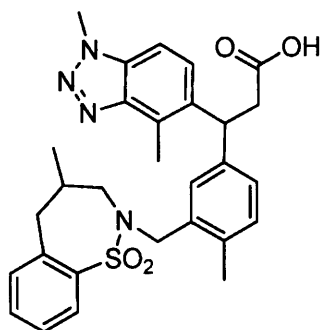
20

【1033】

実施例 210

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-
3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベン
ゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化873】

30



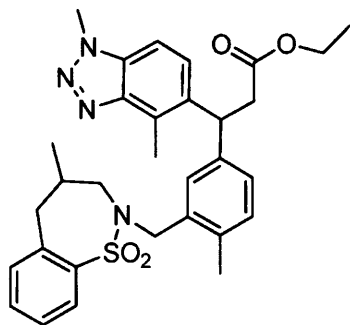
40

【1034】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-
3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベン
ゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチ
ル

ル

【化 8 7 4】



10

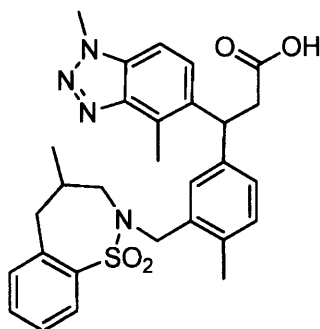
THF (10 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(80 mg、0.218 mmol)、1,1-二酸化4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン(46.0 mg、0.218 mmol)および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(110 mg、0.435 mmol)の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン(0.107 mL、0.435 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した(生成物はヘキサン中50% EtOAcで現れた)。目的画分を減圧下で濃縮し、標題化合物(100 mg、0.178 mmol、収率82%)を油状物として得た。LC-MS m/z 561.1 (M+H)⁺, 1.24分(保持時間)

20

【1035】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 8 7 5】



30

MeOH (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸エチル(100 mg、0.178 mmol)の溶液に、室温で、2 M LiOH (0.549 mL、1.098 mmol)を加えた。この反応混合物をBiotaageマイクロ波にて高吸収で、30分間85℃で加熱した。1 N HCl (1.109 mL、1.109 mmol)および1 mLのDMSOを加え、濃縮した。この反応混合物を酸性条件下、逆相HPLCで精製し、標題化合物(82.2 mg、0.154 mmol、収率84%)を得た。LC-MS m/z 533.2 (M+H)⁺, 1.07分(保持時間)

40

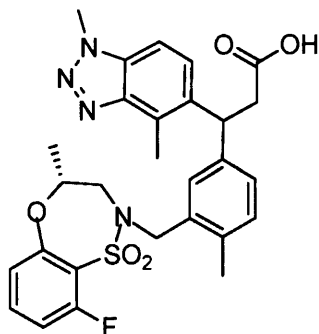
【1036】

実施例 211

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)

50

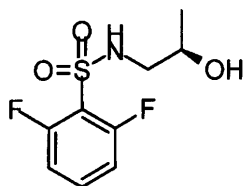
－ 3 － （ 3 － （ （ R ） － 9 － フルオロ － 4 － メチル － 1 ， 1 － ジオキシド － 3 ， 4 － ジ
 ヒドロ － 2 H － ベンゾ [b] [1 ， 4 ， 5] オキサチアゼピン － 2 － イル ） メチル ） － 4
 － メチルフェニル ） プロパン酸
 【化 8 7 6】



10

【 1 0 3 7 】

（ R ） － 2 ， 6 － ジフルオロ － N － （ 2 － ヒドロキシプロピル ） ベンゼンスルホンアミド
 【化 8 7 7】



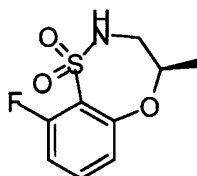
20

THF（60 mL）および水（15 mL）中、（R）－1－アミノ－2－プロパノール（4.44 mL、57.5 mmol）に、 K_2CO_3 （7.95 g、57.5 mmol）、次いで、2，6－ジフルオロベンゼン－1－スルホニルクロリド（5 mL、36.9 mmol）をゆっくり加えた。得られた反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物を H_2O （30 mL）で希釈し、EtOAc（2×60 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、標題化合物（10.3 g、41.0 mmol、収率71.3%）を得た。LC-MS m/z 252.1 ($M+H$)⁺, 0.64分（保持時間）

30

【 1 0 3 8 】

1，1－二酸化（R）－9－フルオロ－4－メチル－3，4－ジヒドロ－2H－ベンゾ [b] [1 ， 4 ， 5] オキサチアゼピン
 【化 8 7 8】



40

ジメチルスルホキシド（DMSO）（100 mL）中、（R）－2，6－ジフルオロ－N－（2－ヒドロキシプロピル）ベンゼンスルホンアミド（10.3 g、41.0 mmol）に、KOt-Bu（6.90 g、61.5 mmol）を加えた。得られた反応混合物を80℃で1.5時間、80℃で19時間加熱した。さらなるKOt-Bu（4.60 g、41.0 mmol）および50 mL DMSOを加え、80℃で2時間加熱した。この反応混合物を H_2O （200 mL）で希釈し、HCl（2 N）でpH約6に酸性化し、EtOAc（2×500 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（400 mL）で洗

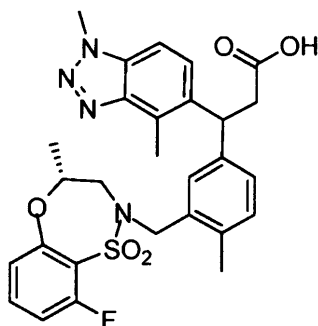
50

浄し、濃縮した。それをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。目的画分を濃縮した後、エーテルで摩砕し、標題化合物（2.46 g、10.64 mmol、収率25.9%）を白色固体として得た。LC-MS m/z 232.0 (M+H)⁺, 0.69分（保持時間）

【1039】

3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（R）-9-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸

【化879】



10

THF（3 mL）中、3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチル（50 mg、0.136 mmol）、1,1-二酸化（R）-9-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（33.0 mg、0.143 mmol）、および1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（68.7 mg、0.272 mmol）の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン（0.067 mL、0.272 mmol）を加えた。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（生成物はヘキサン中50% EtOAcで現れた）。目的画分を減圧下で濃縮し、中間体3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（R）-9-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）プロパン酸エチルを得た。それをMeOH（2 mL）に溶かし、2 M LiOH（0.408 mL、0.816 mmol）を加え、この反応混合物をBiota g eマイクロ波にて85℃で30分間加熱した後、室温で19時間攪拌した。0.8 mLの1 N HClおよび1.5 mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を乾燥させ、サンプルを、酸性条件を用いて逆相HPLCで精製し、標題化合物（55.72 mg、0.101 mmol、収率74.1%）を得た。LC-MS m/z 553.4 (M+H)⁺, 1.05分（保持時間）

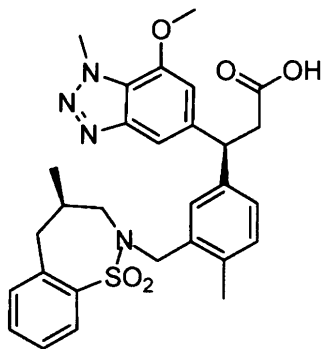
【1040】

実施例212

（S）-3-（7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）フェニル）プロパン酸

40

【化 8 8 0】

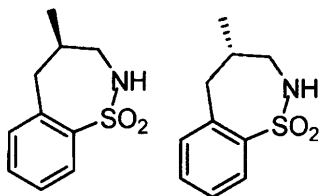


10

【1 0 4 1】

1, 1-二酸化 (R) - 4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピンおよび 1, 1-二酸化 (S) - 4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン

【化 8 8 1】



20

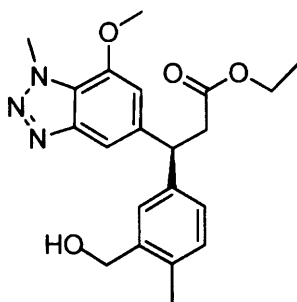
1, 1-二酸化 4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン (500 mg、2.367 mmol) をキラル SFC 法 (カラム: Chiralpak AD、20 × 250 mm、5 μ; 補助溶媒: 20% MeOH: IPA; 流速: 50 g/分; Back Pressure: 100 バール) により分割した。目的画分を濃縮し、1, 1-二酸化 (R) - 4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン (222 mg、1.051 mmol、収率 89%) および 1, 1-二酸化 (S) - 4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン (232 mg、1.098 mmol、収率 93%) を得た。LC-MS m/z 212.0 (M+H)⁺, 0.85 分 (保持時間) (R 異性体) LC-MS m/z 211.9 (M+H)⁺, 0.83 分 (保持時間) (S 異性体)

30

【1 0 4 2】

3- (3- (ヒドロキシメチル) - 4-メチルフェニル) - 3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (S) - エチル

【化 8 8 2】



40

3- (7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-

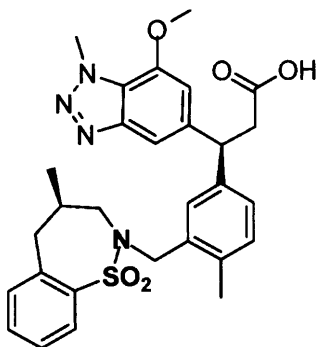
50

5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (200 mg、0.765 mmol)、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (381 mg、2.296 mmol)、(Rh(nbd)Cl)₂ (35.3 mg、0.077 mmol)、(2R, 3R)-ブタン-2, 3-ジイルビス(ジフェニルホスフィン) (35.9 mg、0.084 mmol)、1, 4-ジオキサン (5 mL)、1 M 水酸化カリウム (0.765 mL、0.765 mmol) をシュランク管内で合わせ、この混合物に Ar 流を約 6 分間バブリングさせた。この反応物をアルゴン下で 3 時間攪拌した。4 時間後、この反応物を EtOAc (50 mL) および水 (20 mL) で希釈し、相に分けた。水相を EtOAc (50 mL) で再び抽出し、合わせた EtOAc を水 (25 mL) および飽和 NaCl 水溶液 (25 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、液相で一晩静置した。少量のさらなる沈澱が生じ、この固体をガラス繊維フィルターで濾別した。残渣を濃縮して黄色油状物を得た。この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより、30 分で DCM から 70 % EtOAc / DCM へ移行する勾配を用いて精製した。目的画分を濃縮し、標題化合物 (223 mg、0.582 mmol、収率 76 %) を蠟状の灰白色固体として得た。このサンプルは、約 92 % e. e. (異性体比が主 96 %、副 4 %) を示した。LC-MS m/z 384.1 (M+H)⁺, 0.94 分 (保持時間)

【1043】

(S)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化883】



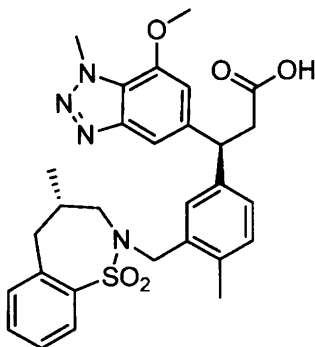
THF (3 mL) 中、3-(3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (S)-エチル (50 mg、0.130 mmol)、1, 1-二酸化(R)-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[f][1, 2]チアゼピン (27.6 mg、0.130 mmol)、および 1, 1'- (アゾジカルボニル) ジピペリジン (65.8 mg、0.261 mmol) の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.064 mL、0.261 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (生成物はヘキサン中 50 % EtOAc で現れた)。目的画分を減圧下で濃縮して目的中間体を油状物として得た。それを MeOH (2 mL) に再溶解させ、2 M LiOH (0.391 mL、0.782 mmol) を加え、この反応混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、30 分間 85 °C で加熱した。0.8 mL の 1 N HCl および 1.5 mL の DMSO を加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相 HPLC で酸性条件を用いて精製し、標題化合物 (46.1 mg、0.084 mmol、収率 64.4 %) を得た。LC-MS m/z 549.4 (M+H)⁺, 1.19 分 (保持時間)

【1044】

実施例 213

(S)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾ

ール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化884】



10

THF (3 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(7-メトキシ-1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (S)-エチル (50 mg、0.130 mmol)、1,1-二酸化(S)-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (27.6 mg、0.130 mmol)、および 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (65.8 mg、0.261 mmol) の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.064 mL、0.261 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (生成物はヘキサン中 50% EtOAc で現れた)。目的画分を減圧下で濃縮し、目的中間体を油状物として得た。それを MeOH (2 mL) に再溶解させ、2 M LiOH (0.391 mL、0.782 mmol) を加え、この反応混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、30 分間 85 °C で加熱した。0.8 mL の 1 N HCl および 1.5 mL の DMSO を加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相 HPLC で酸性条件を用いて精製し、標題化合物 (69.3 mg、0.126 mmol、収率 97%) を得た。LC-MS m/z 549.3 (M+H)⁺, 1.20 分 (保持時間)

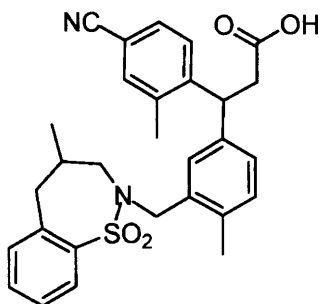
20

【1045】

30

実施例 214

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化885】



40

THF (10 mL) 中、3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチル (80 mg、0.247 mmol)、1,1-二酸化4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (52.3 mg、0.247 mmol)、および 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (110 mg、0.435 mmol) の溶液に、室温で、トリ-n-

50

ブチルホスフィン (0.107 mL、0.435 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で75時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (生成物はヘキサン中30% EtOAcで現れた)。目的画分を減圧下で濃縮し、中間体3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸メチルを得た。それをMeOH (2 mL) に再溶解させ、2M LiOH (0.742 mL、1.484 mmol) を加え、この反応混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、30分間85℃で加熱した。0.8 mLの1N HClおよび1 mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物 (96.3 mg、77%) を固体として得た。LC-MS m/z 503.1 (M+H)⁺, 1.15分 (保持時間)

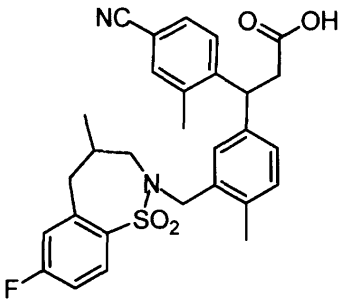
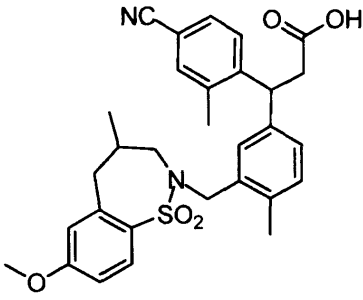
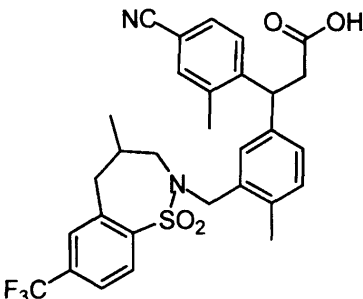
10

【1046】

下表に挙げた化合物は上記と同様の方法で製造された。

【1047】

【表 6】

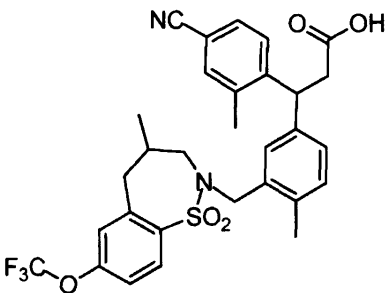
実施例 #	名称	構造	(M+H) ⁺	保持時間 (分)
実施例 215	3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-((7-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸		521.3	1.22
実施例 216	3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-((7-メトキシ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸		533.1	1.20
実施例 217	3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-7-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸		571.5	1.32

10

20

30

40

実施例 218	3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-7-(トリフルオロメトキシ)-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸		587.0	1.32

10

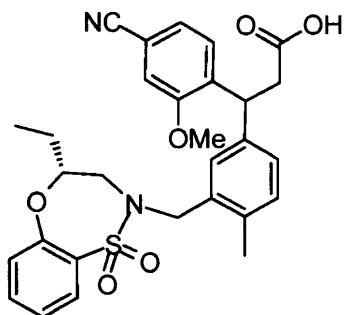
【1048】

実施例 219

3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化886】

20

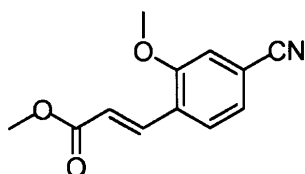


30

【1049】

3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)アクリル酸(E)-メチル

【化887】



40

DMF (7 mL) 中、4-ブロモ-3-メトキシベンズニトリル (1000 mg、4.72 mmol) の溶液に、アクリル酸メチル (2.137 mL、23.58 mmol)、DIPEA (2.059 mL、11.79 mmol)、Pd(OAc)₂ (106 mg、0.472 mmol)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (287 mg、0.943 mmol) を加えた。この反応容器を Biotage Initiator マイクロ波にて高吸収で、1 時間 150 °C で加熱した。この反応混合物を濃縮し、セライトで濾過した後、水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を、rotavap エバポレーターを用いて減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。それらの画分を合わせ、濃縮し、標題化合物 (1.135 g、5.23 mmol、収率 111%) を得た。それをそれ以上精製せずに次工程に進めた。LC-MS *m/z* 218.2 (M

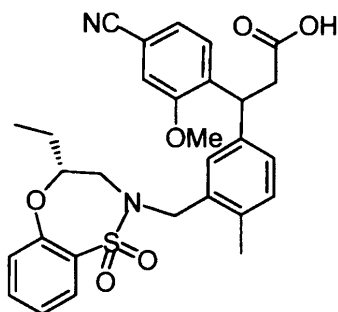
50

+H)⁺, 0.96分 (保持時間)

【1050】

3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化888】



10

1,4-ジオキサン(2mL)および水(1mL)中、3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)アクリル酸(E)-メチル(100mg、0.460mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(253mg、0.552mmol)、および[RhCl(cod)]₂(22.70mg、0.046mmol)の懸濁液に、室温でEt₃N(0.192mL、1.381mmol)を加えた。得られた懸濁液をBiotageマイクロ波にて高吸収で、30分間100℃で加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAcで洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この反応混合物を中性条件下、逆相HPLCで精製し、中間体3-(4-シアノ-2-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチルを得た。それをMeOH(2mL)に再溶解させ、2M

20

LiOH(1.381mL、2.76mmol)を加え、この反応混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。それを1N HClでpH2に酸性化し、1mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物(55.6mg、0.104mmol、22.59%)を固体として得た。LC-MS: m/z 535.1 (M+H)⁺, Rt 1.12分。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.14 (br. s., 1H), 7.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.29 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.41 (dd, J = 6.5, 14.1 Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.71 - 3.

30

58 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.89 - 2.68 (m, 1H), 2.24 (s., 3H), 1.63 - 1.48 (m, 1H), 1.46 - 1.20 (m, 1H), 1.11 - 0.96 (m, 3H)

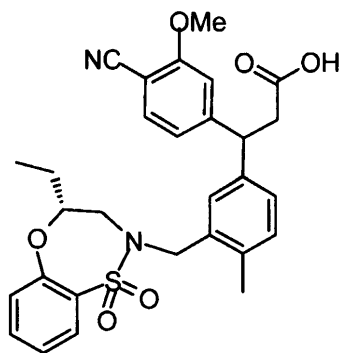
40

【1051】

実施例220

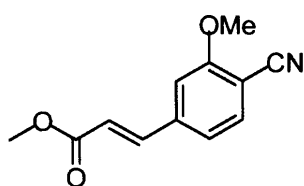
3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 8 8 9】



10

3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アクリル酸(E)-メチル
【化 8 9 0】



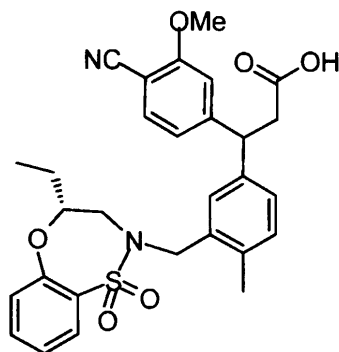
20

DMF (7 mL) 中、4-ブromo-2-メトキシベンズニトリル (500 mg、2.358 mmol) の溶液に、アクリル酸メチル (2.137 mL、23.58 mmol)、DIPEA (2.059 mL、11.79 mmol)、Pd(OAc)₂ (106 mg、0.472 mmol)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (287 mg、0.943 mmol) を加えた。この反応容器を Biotage Initiator マイクロ波にて高吸収で、1 時間 150 °C で加熱した。この反応混合物を濃縮し、セライトで濾過した後、水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題化合物 (1.342 g、6.18 mmol、収率 131%) を得た。それをそれ以上精製せずに次工程に進めた。LC-MS *m/z* 218.2 (M+H)⁺, 0.85 分 (保持時間)

30

【1052】

3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸
【化 8 9 1】



40

1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (1 mL) 中、3-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アクリル酸(E)-メチル (100 mg、0.460 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベン

50

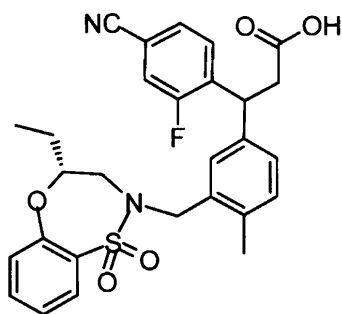
ズ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (253 mg、0.552 mmol)、および
 [RhCl(cod)]₂ (22.70 mg、0.046 mmol) の懸濁液に、室温で
 Et₃N (0.192 mL、1.381 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 55℃
 で 1 時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtOAc で洗浄した。有機層を
 回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この反応混合物を中性条件下、逆相 HPLC で精製し
 、中間体 3- (4-シアノ-3-メチルフェニル) -3- (3- ((R)-4-エチル-1,
 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサ
 チアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸メチルを得た。それを
 MeOH (2 mL) に再溶解させ、2 M LiOH (1.381 mL、2.76 mmol)
 を加え、この反応混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、30 分間 80℃
 で加熱した。それを 1 N HCl で pH 2 に酸性化し、1 mL の DMSO を加えた。大部
 分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相 HPLC で酸性条件を用いて精製し、標題化合物
 (57.57 mg、0.108 mmol、収率 23.39%) を白色固体として得た。LC-
 MS: m/z 535.1 (M+H)⁺, Rt 1.10 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.19 (br. s., 1
 H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.68 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz,
 1 H), 7.42 - 7.18 (m, 5 H), 7.15 (m, 1 H), 7.00 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.53 - 4.4
 0 (m, 2 H), 4.11 (m., 1 H), 3.91 (d, J = 4.3 Hz, 3 H), 3.80 (dd, J = 3.8, 14.1 H
 z,
 1 H), 3.63 (dd, J = 10.4, 15.2 Hz, 1 H), 3.13 - 2.99 (m, 2 H), 2.85 - 2.66 (m, 1
 H), 2.26 (s., 3 H), 1.61 - 1.44 (m, 1 H), 1.40 - 1.17 (m, 1 H), 1.07 - 0.96 (m,
 3 H)

【1053】

実施例 221

3- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) -3- (3- ((R)-4-エチル-1,
 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピ
 ン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸

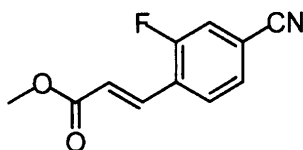
【化 892】



【1054】

3- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) アクリル酸 (E) -メチル

【化 893】



DMF (7 mL) 中、4-ブロモ-3-フルオロベンズニトリル (943 mg、4.7
 2 mmol) の溶液に、アクリル酸メチル (2.137 mL、23.58 mmol)、D
 IPEA (2.059 mL、11.79 mmol)、Pd(OAc)₂ (106 mg、0.
 472 mmol)、およびトリ-*o*-トリルホスフィン (287 mg、0.943 mm

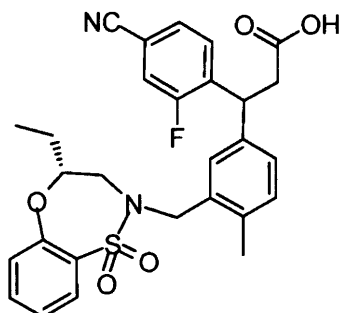
o 1)を加えた。この反応容器をB i o t a g e I n i t i a t o rマイクロ波にて高吸収で、1時間150℃で加熱した。この反応混合物を濃縮し、セライトで濾過した後、水で希釈し、E t O A cで2回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、標題化合物(1.509g、7.35mmol、収率156%)を得た。それをそれ以上精製せずに次工程に進めた。LC-MS m/z 206.0 (M+H)⁺, 0.84分(保持時間)

【1055】

3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化894】

10



20

1,4-ジオキサン(2mL)および水(1mL)中、3-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)アクリル酸(E)-メチル(100mg、0.487mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(267mg、0.585mmol)、および[RhCl(cod)]₂(24.03mg、0.049mmol)の懸濁液に、室温で、Et₃N(0.204mL、1.462mmol)を加えた。得られた懸濁液をB i o t a g eマイクロ波にて高吸収で、30分間100℃で加熱した。この反応混合物をセライトに通し、E t O A cで洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この反応混合物を中性条件下、逆相HPLCで精製して中間体を得た。それをMeOH(2mL)に再溶解させ、2MLiOH(1.462mL、2.92mmol)を加え、この反応混合物をB i o t a g eマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。この反応混合物を室温で4時間攪拌した。それを1NHClでpH2に酸性化し、1mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物(12mg、0.023mmol、収率4.71%)および3-(4-カルバモイル-2-フルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸(73mg、0.135mmol、収率27.7%)を固体として得た。LC-MS: m/z 523.3 (M+H)⁺, 1.12分(保持時間)。

30

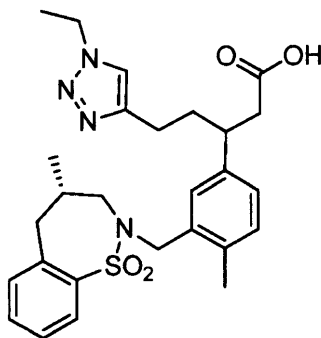
40

【1056】

実施例222

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((S)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

【化 8 9 5】

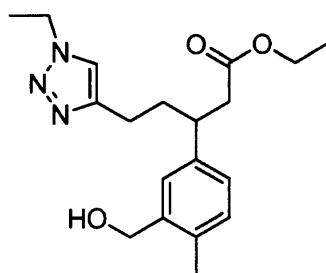


10

【1057】

5-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl)pentanoic acid ethyl ester

【化 8 9 6】



20

1,4-dioxane (2 mL) および水 (1 mL) 中、5-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pentanoic acid (Z)-ethyl ester (500 mg、2.239 mmol)、(2-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)phenyl)methanol (667 mg、2.69 mmol)、および $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (110 mg、0.224 mmol) の懸濁液に、室温で、 Et_3N (0.936 mL、6.72 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 90 °C で 1 時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、 EtOAc で洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この反応混合物シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した (生成物はヘキサン中 100 % EtOAc で現れた)。目的画分を減圧下で濃縮し、標題化合物 5-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(3-(hydroxymethyl)-4-methylphenyl)pentanoic acid ethyl ester (685 mg、1.983 mmol、収率 89 %) を油状物として得た。LC-MS: m/z 346.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 0.83 分。(保持時間)

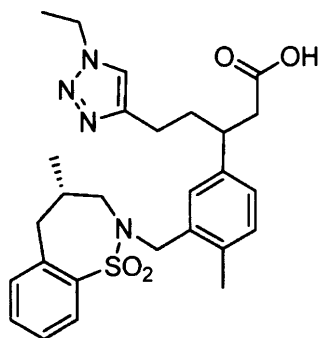
30

【1058】

5-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-(4-methyl-3-((S)-4-methyl-1,1-dioxido-4,5-dihydrobenzo[f][1,2]thiazepin-2(3H)-yl)methyl)phenyl)pentanoic acid

40

【化 8 9 7】



10

THF (3 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (50 mg、0.145 mmol)、1,1-二酸化(S)-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (30.6 mg、0.145 mmol)、および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (73.0 mg、0.289 mmol) の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.071 mL、0.289 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、逆相HPLCで精製し、目的の中間体(intemEDIATE)を得た。それをMeOH (2 mL) に再溶解させ、2M LiOH (0.434 mL、0.868 mmol) を加え、この反応混合物をBiotageマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。0.8 mLの1N HClおよび1.5 mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物 (60.6 mg、0.119 mmol、収率82%) を得た。LC-MS m/z 511.4 (M+H)⁺, 1.00分 (保持時間)

20

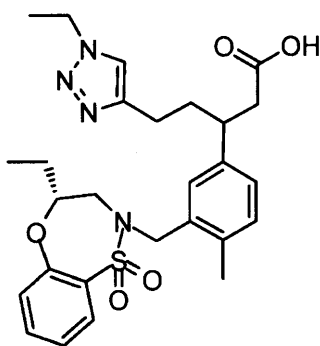
【1059】

実施例 223

3-(3-(1,1-ジエチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタン酸

30

【化 8 9 8】



40

1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (1 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)ペンタ-2-エン酸 (Z)-エチル (230 mg、1.030 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (565 mg、1.236 mmol)、および[RhCl(cod)]₂ (50.8 mg、0.103 mmol) の懸濁液に、室温で、Et₃N (0.431 mL、3.09 mmol) を加えた。得られた懸濁液を90℃で1時間加熱した。この反応混合物をセライトに通し、EtO

50

A cで洗浄した。有機層を回収し、濃縮し、粗生成物を得た。この反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（生成物はヘキサン中70% EtOAcで現れた）。目的画分を減圧下で濃縮し、中間体（481mg、0.867mmol、収率84%）を油状物として得た。60mgの中間体を2mL MeOHに溶かした。2M LiOH（3.09mL、6.18mmol）を加え、この反応混合物をBiota g eマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。0.8mLの1N HClおよび1.5mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物（62mg）を得た。LC-MS: m/z 527.3 (M+H)⁺, 1.03分（保持時間）

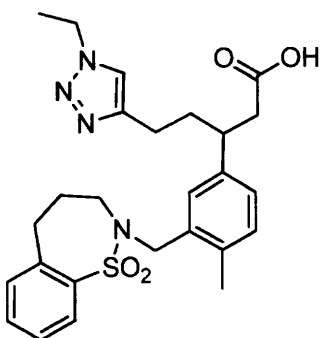
【1060】

10

実施例224

3-（3-（（1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2（3H）-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-5-（1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸

【化899】



20

THF（5mL）中、5-（1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）ペンタン酸エチル（150mg、0.434mmol）、1,1-二酸化2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン（86mg、0.434mmol）、および1,1'-（アゾジカルボニル）ジピペリジン（219mg、0.868mmol）の溶液に、室温で、トリ-*n*-ブチルホスフィン（0.214mL、0.868mmol）を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、逆相HPLCで精製し、目的中間体を得た。それをMeOH（2mL）に再溶解させ、2M LiOH（1.303mL、2.61mmol）を加え、この反応混合物Biota g eマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。0.8mLの1N HClおよび1.5mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物（48.5mg、0.098mmol、収率22.49%）を得た。LC-MS m/z 497.4 (M+H)⁺, 0.96分（保持時間）

30

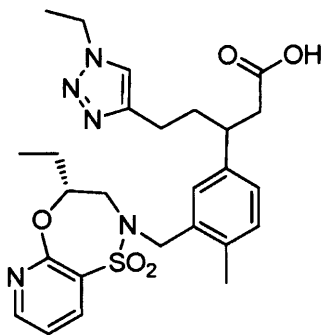
【1061】

実施例225

3-（3-（（R）-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）-4-メチルフェニル）-5-（1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル）ペンタン酸

40

【化 900】



10

THF (3 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (50 mg、0.145 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン (33.0 mg、0.145 mmol)、および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (73.0 mg、0.289 mmol) の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン (0.071 mL、0.289 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、逆相HPLCで精製し、目的中間体を油状物として得た。それをMeOH (2 mL) に再溶解させ、2M LiOH (0.434 mL、0.868 mmol) を加え、この反応混合物Biotageマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。0.8 mLの1N HClおよび1.5 mLのDMSOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物 (52 mg、0.099 mmol、収率68.1%) を得た。LC-MS m/z 528.2 (M+H)⁺, 0.87分 (保持時間)

20

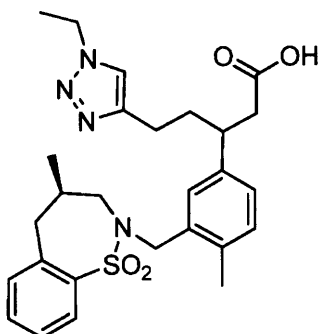
【1062】

実施例 226

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)フェニル)ペンタン酸

30

【化 901】



40

THF (3 mL) 中、室温で、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (80 mg、0.232 mmol)、1,1-二酸化(R)-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (48.9 mg、0.232 mmol)、およびADDP (117 mg、0.463 mmol) の懸濁液に、トリブチルホスフィン (0.128 mL、0.463 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、逆相HPLCで精製して目的中間体を得た。それをMeOH (2 mL) に再溶解させ、2M LiOH (0.69

50

5 mL、1.390 mmol)を加え、この反応混合物Biota g eマイクロ波にて高吸収で、30分間80℃で加熱した。0.8 mLの1 N HClおよび1.5 mLのDM SOを加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物(65.9 mg、0.129 mmol、収率55.7%)を得た。LC-MS m/z 511.4 (M+H)⁺, 1.00分(保持時間)

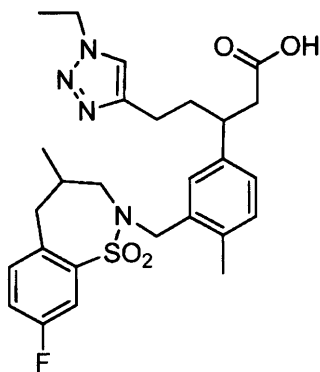
【1063】

実施例227

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(8-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸

10

【化902】

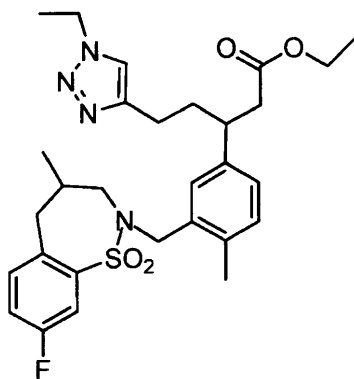


20

【1064】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(8-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル

【化903】



30

THF(3 mL)中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル(70 mg、0.203 mmol)、1,1-二酸化8-フルオロ-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン(46.5 mg、0.203 mmol)、および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(102 mg、0.405 mmol)の溶液に、室温で、トリ-n-ブチルホスフィン(0.100 mL、0.405 mmol)を加えた。この反応混合物を室温で70時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物を中性条件下、逆相HPLCで精製し、標題化合物(70 mg、0.126 mmol、収率62.1%)を得た。LC-MS m/z 557.0 (M+H)⁺, 1.21分(保持時間)

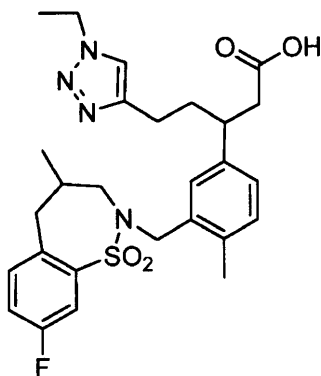
40

【1065】

5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(8-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]

50

チアゼピン-2 (3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸
【化904】



10

MeOH (2 mL) 中、5-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-3-(3-(8-フルオロ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)ペンタン酸エチル (70 mg、0.126 mmol) の溶液に、2 M LiOH (0.440 mL、0.880 mmol) を加えた。この反応混合物を Biotage マイクロ波にて高吸収で、30 分間 80 °C で加熱した。0.8 mL の 1 N HCl および 1.5 mL の DMSO を加えた。大部分の溶媒を除去し、このサンプルを逆相 HPLC で酸性条件を用いて精製し、標題化合物 (56.7 mg、0.107 mmol、収率 85%) を得た。LC-MS m/z 529.1 (M+H)⁺, 1.04 分 (保持時間)

20

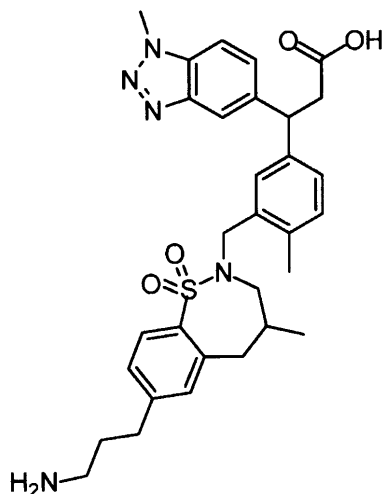
【1066】

実施例 228

3-(3-(7-(3-アミノプロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸トリフルオロ酢酸塩

【化905】

30



40

1,4-ジオキサン (0.5 mL) 中、3-(3-(7-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸 (80 mg、0.118 mmol) に、ジオキサン中 4 M の HCl (0.2

50

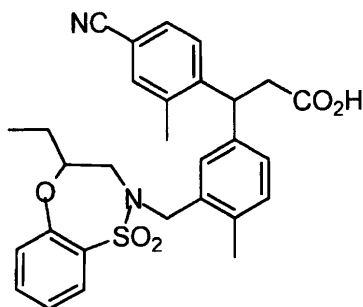
96 mL、1.184 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で19時間攪拌した。さらなるジオキサン中4MのHCl(0.296 mL、1.184 mmol)を加えた後、室温で24時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、このサンプルを逆相HPLCで酸性条件を用いて精製し、標題化合物(77.6 mg、0.113 mmol、収率95%)を得た。LC-MS m/z 576.3 ($M+H$)⁺, 0.79分(保持時間)

【1067】

実施例229

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

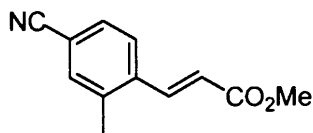
【化906】



【1068】

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-メチル

【化907】

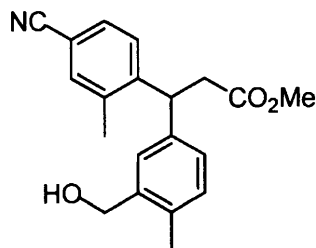


DMF(20 mL)中、4-ブロモ-3-メチルベンズニトリル(0.784 g、4 mmol)の溶液に、アクリル酸メチル(1.812 mL、20.00 mmol)、DIEA(1.747 mL、10.00 mmol)、Pd(OAc)₂(0.090 g、0.400 mmol)およびトリ-*o*-トリルホスフィン(0.243 g、0.800 mmol)を加えた。次に、この反応混合物を、マイクロ波照射を用いて150℃でN₂雰囲気下、1時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させて残留するアクリル酸メチルを除去した後、H₂O(20 mL)で希釈し、EtOAc(3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)アクリル酸(E)-メチル(0.8815 g、4.38 mmol、収率110%)を得た。¹H-NMR(400 MHz, クロロホルム-*d*) δ ppm 2.47(s, 3H) 3.84(s, 3H) 6.43(d, J=15.81 Hz, 1H) 7.47-7.55(m, 2H) 7.61(d, J=8.53 Hz, 1H) 7.92(d, J=15.81 Hz, 1H)。

【1069】

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチル

【化 908】

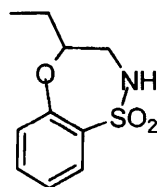


1, 4-ジオキササン (25 mL) および水 (8 mL) 中、3-(4-シアノ-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E)-メチル (0.88 g、4.37 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (1.452 g、8.75 mmol)、Et₃N (2.438 mL、17.49 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (0.108 g、0.219 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 90℃ で 1 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸メチル (1.2015 g、3.72 mmol、収率 85%) を得た。LC-MS m/z 306.2 (M-OH)⁺, 0.94 分 (保持時間)。

【1070】

1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 909】

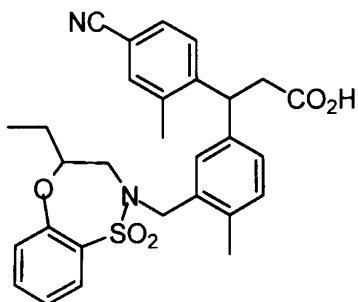


THF (40 mL) および水 (10 mL) 中、1-アミノ-2-ブタノール (1.897 mL、20.00 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (2.76 g、20.00 mmol)、次いで、2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (2.65 mL、20 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。この反応混合物を H₂O (40 mL) で希釈し、EtOAc (80+2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、高真空下で乾燥させた。この中間体をジメチルスルホキシド (80 mL) に溶かし、KOtBu (6.73 g、60.0 mmol) を加えた。得られた反応物を 80℃ で 17.5 時間攪拌し、この反応混合物を H₂O (80 mL) および HCl (40 mL、1 N) で希釈し、EtOAc (200+2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 1, 1-二酸化 4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (4.1306 g、1.8.17 mmol、収率 91%) を得た。LC-MS m/z 228.1 (M+H)⁺, 0.75 分 (保持時間)。

【1071】

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸

【化 9 1 0】



10

THF (2 mL) 中、3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチル (50 mg、0.155 mmol) の溶液に、1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (52.7 mg、0.232 mmol)、PS-PPh₃ (193 mg、0.309 mmol) および DIAD (0.060 mL、0.309 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で50分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体を MeOH (2.0 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (2 N) (0.387 mL、0.773 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (42.7 mg、0.082 mmol、収率 53.3%) を得た。LC-MS m/z 519.2 (M+H)⁺, 1.13 分 (保持時間)。

20

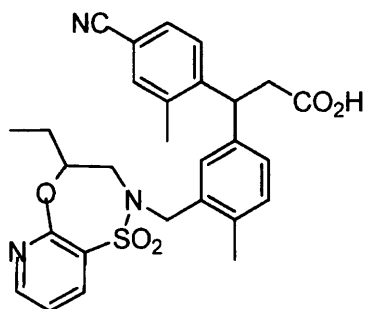
【1072】

実施例 230

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化 9 1 1】

30

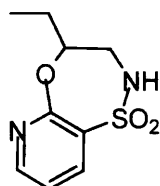


【1073】

40

1,1-二酸化4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 9 1 2】



50

THF (40 mL) および水 (10 mL) 中、1-アミノ-2-ブタノール (1.897 mL、20.00 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (2.76 g、20.00 mmol)、次いで、2-クロロピリジン-3-スルホニルクロリド (2.89 mL、20 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を H_2O で希釈し、EtOAc (80 + 2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (60 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、高真空下で乾燥させた。この中間体をジメチルスルホキシド (80 mL) に溶かし、KOtBu (6.73 g、60.0 mmol) を加えた。得られた反応物を80℃で90分間攪拌した。この反応混合物を H_2O (80 mL) で希釈した後、HCl (40 mL、1 N) を加え、次いで、EtOAc (200 + 2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物1, 1-二酸化4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (4.4145 g、19.34 mmol、収率97%) を得た。LC-MS m/z 229.2 (M+H)⁺, 0.45分 (保持時間)。

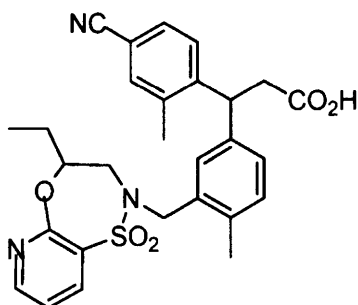
10

【1074】

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

【化913】

20



THF (2 mL) 中、3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチル (50 mg、0.155 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (52.9 mg、0.232 mmol)、PS-PPH₃ (193 mg、0.309 mmol) およびDIAD (0.060 mL、0.309 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で50分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体をMeOH (2.000 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (2 N) (0.387 mL、0.773 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (43.8 mg、0.084 mmol、収率54.5%) を得た。LC-MS m/z 520.1 (M+H)⁺, 1.03分 (保持時間)。

30

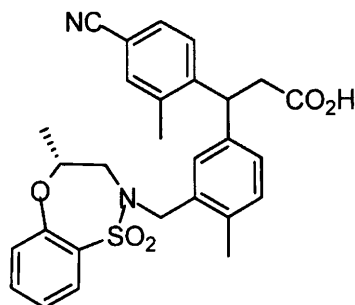
40

【1075】

実施例231

3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-(4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 9 1 4】



10

THF (2 mL) 中、3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチル (50 mg、0.155 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (49.5 mg、0.232 mmol)、PS-PPH₃ (193 mg、0.309 mmol) およびDIAD (0.060 mL、0.309 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で50分間攪拌した後、濾過し、次いで、蒸発させた。この中間体をMeOH (2.0 mL) に再溶解させた後、NaOH (2 N) (0.387 mL、0.773 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約5に酸性化した後、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (33.5 mg、0.066 mmol、収率42.9%) を得た。LC-MS m/z 505.1 (M+H)⁺, 1.09分 (保持時間)。

20

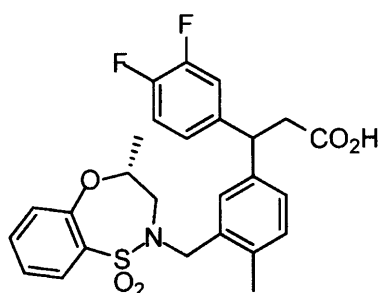
【1076】

実施例 232

3-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

30

【化 9 1 5】

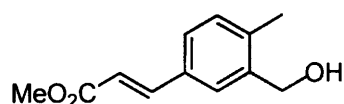


40

【1077】

3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)アクリル酸(E)-メチル

【化 9 1 6】



DMF (20 mL) 中、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (1.82 g、5.88 mmol) の溶液に、アクリル酸メチル (2.67 mL、29.4 mmol)、DIPEA (2.57 mL、14.71 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.132 g

50

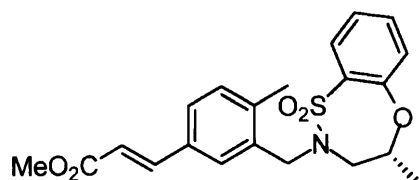
、0.588 mmol) およびトリートリルホスフィン (0.358 g、1.177 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を、マイクロ波照射を用いて130℃、N₂ 雰囲気下で1時間加熱し、再びマイクロ波を用いて150℃で1時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) アクリル酸 (E) -メチル (1.0271 g、4.98 mmol、収率85%) を得た。LC-MS m/z 207.1 (M+H)⁺ , 0.76分 (保持時間)。

【1078】

3- (4-メチル-3- ((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) アクリル酸 (R, E) -メチル

10

【化917】



THF (100 mL) 中、3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) アクリル酸 (E) -メチル (1.02 g、4.95 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 (R) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (1.371 g、6.43 mmol)、PS-PPh₃ (4.64 g、7.42 mmol)、次いで、DIAD (1.442 mL、7.42 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濾過した。濾液を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3- (4-メチル-3- ((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) アクリル酸 (R, E) -メチル (1.0552 g、2.63 mmol、収率53.1%) を得た。LC-MS m/z 402.1 (M+H)⁺ , 1.12分 (保持時間)。

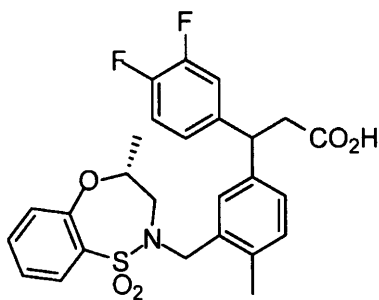
20

30

【1079】

3- (3, 4-ジフルオロフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化918】



40

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3- (4-メチル-3- ((4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) アクリル酸 (R) -メチル (60.2 mg、0.15 mmol) の溶液に、(3, 4-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (47.4 mg、0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl (cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた。得られ

50

た反応混合物を90℃で23時間攪拌した。この反応混合物にさらなるEt₃N(0.042mL、0.300mmol)および(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(23.69mg、0.150mmol)を加えた。この反応混合物を90℃で90分間攪拌した。この反応混合物にさらなる[RhCl(cod)]₂(3.70mg、7.50μmol)を加えた。この反応混合物を90℃で110分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH(2mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(2N)(0.375mL、0.750mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物にさらなるNaOH(2N)(0.150mL、0.300mmol)を加えた後、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(3,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(46.1mg、0.092mmol、収率61.3%)を得た。LC-MS m/z 502.1 (M+H)⁺, 1.15分(保持時間)。

10

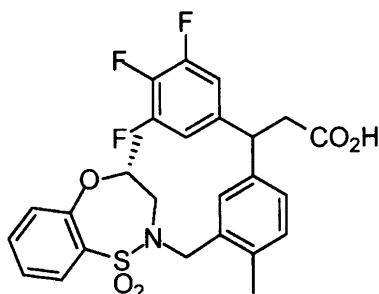
【1080】

実施例233

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン酸

20

【化919】



30

1,4-ジオキサン(2mL)および水(0.7mL)中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル(60.2mg、0.15mmol)の溶液に、(3,4,5-トリフルオロフェニル)ボロン酸(52.8mg、0.300mmol)、Et₃N(0.084mL、0.600mmol)および[RhCl(cod)]₂(3.70mg、7.50μmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で90分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH(2mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(3N)(0.400mL、1.200mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン酸(30.2mg、0.058mmol、収率38.8%)を得た。LC-MS m/z 520.2 (M+H)⁺, 1.17分(保持時間)。

40

【1081】

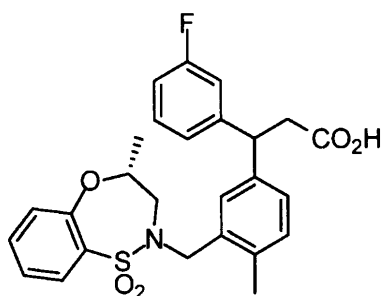
実施例234

3-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピ

50

ン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化920】



10

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸 (R, E)-メチル (60.2 mg, 0.15 mmol) の溶液に、(3-フルオロフェニル)ボロン酸 (42.0 mg, 0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL, 0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で90分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.400 mL, 1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(3-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (53.9 mg, 0.111 mmol, 収率74.3%) を得た。LC-MS m/z 484.3 (M+H)⁺, 1.12分 (保持時間)。

20

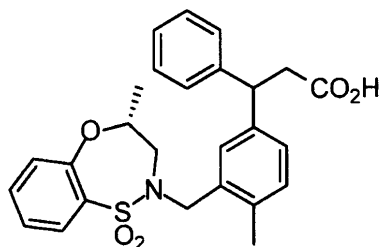
【1082】

実施例235

3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-フェニルプロパン酸

30

【化921】



40

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸 (R, E)-メチル (60.2 mg, 0.15 mmol) の溶液に、フェニルボロン酸 (36.6 mg, 0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL, 0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.400 mL, 1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-メチル-3-(3-フェニル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (53.9 mg, 0.111 mmol, 収率74.3%) を得た。LC-MS m/z 484.3 (M+H)⁺, 1.12分 (保持時間)。

50

LCで精製し、目的生成物 3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-フェニルプロパン酸 (48.6 mg、0.104 mmol、収率 69.6%) を得た。LC-MS m/z 466.3 (M+H)⁺, 1.14分 (保持時間)。

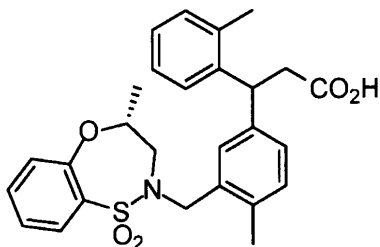
【1083】

実施例 236

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(o-トリル)プロパン酸

【化922】

10



1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸 (R,E)-メチル (60.2 mg、0.15 mmol) の溶液に、o-トリルボロン酸 (40.8 mg、0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を 90℃で1時間攪拌した。次に、この反応混合物を、マイクロ波照射を用いて130℃で30分間加熱した。得られた反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体を MeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (3 N) (0.400 mL、1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物を HCl (3 N) で pH 4~5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(o-トリル)プロパン酸 (31.4 mg、0.065 mmol、収率 43.6%) を得た。LC-MS m/z 480.1 (M+H)⁺, 1.18分 (保持時間)。

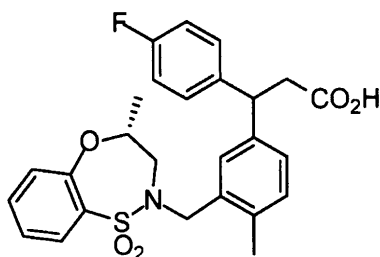
【1084】

実施例 237

3-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化923】

40



1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸 (R,E)-メチル (

50

60.2 mg、0.15 mmol) の溶液に、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (42.0 mg、0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で1時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.400 mL、1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物 3-(4-フルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (41.5 mg、0.086 mmol、収率57.2%) を得た。LC-MS m/z 484.3 (M+H)⁺, 1.14分 (保持時間)。

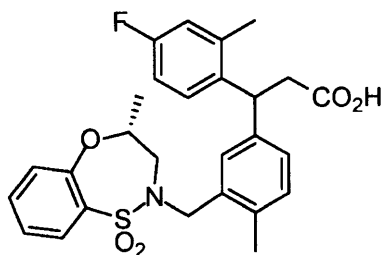
10

【1085】

実施例238

3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化924】



20

1,4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸 (R, E)-メチル (60.2 mg、0.15 mmol) の溶液に、(4-フルオロ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (46.2 mg、0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で1時間攪拌した。次に、この反応混合物を、マイクロ波照射を用いて130℃で30分間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.400 mL、1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物 3-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (12.4 mg、0.025 mmol、収率16.61%) を得た。LC-MS m/z 498.5 (M+H)⁺, 1.20分 (保持時間)。

30

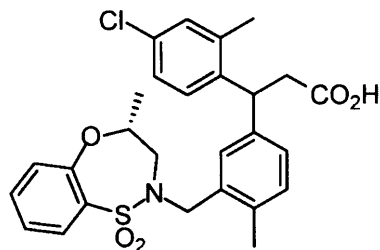
40

【1086】

実施例239

3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 9 2 5】



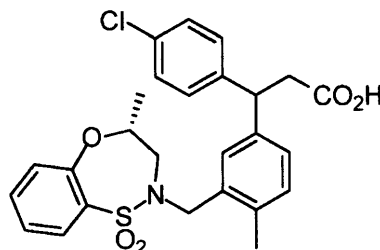
1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) アクリル酸 (R, E) -メチル (60.2 mg, 0.15 mmol) の溶液に、(4-クロロ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (51.1 mg, 0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL, 0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3N) (0.400 mL, 1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (15.6 mg, 0.030 mmol、収率20.23%) を得た。LC-MS m/z 514.3 (M+H)⁺, 1.21分 (保持時間)。

【1087】

実施例 240

3-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 9 2 6】



1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) アクリル酸 (R, E) -メチル (60.2 mg, 0.15 mmol) の溶液に、(4-クロロフェニル) ボロン酸 (46.9 mg, 0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL, 0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg, 7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で2時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3N) (0.400 mL, 1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-クロロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン

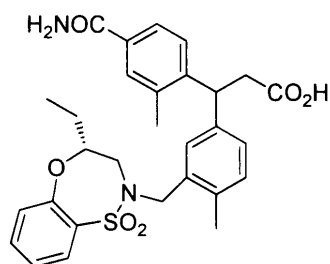
ゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (44.9 mg、0.090 mmol、収率 59.9%) を得た。LC-MS m/z 500.3 (M+H)⁺, 1.18 分 (保持時間)。

【1088】

実施例 241

3-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸

【化 927】



10

THF (2 mL) 中、3-(4-シアノ-2-メチルフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸メチル (50 mg、0.155 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (52.7 mg、0.232 mmol)、PS-PPh3 (193 mg、0.309 mmol) および DIAD (0.060 mL、0.309 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、真空下で蒸発させた。この中間体を EtOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (2 N) (0.541 mL、1.082 mmol) および H2O2 (約 30%) (0.111 mL、1.082 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(4-カルバモイル-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸 (29.5 mg、0.055 mmol、収率 35.6%) を得た。LC-MS m/z 537.3 (M+H)⁺, 0.97 分 (保持時間)。

20

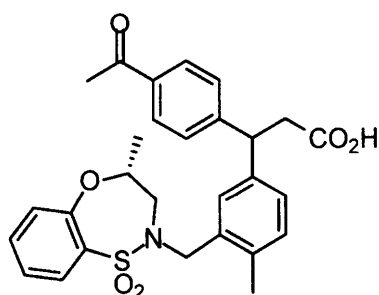
30

【1089】

実施例 242

3-(4-アセチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 928】



40

1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) アクリル酸 (R, E)-メチル (

50

60.2 mg、0.15 mmol) の溶液に、(4-アセチルフェニル) ボロン酸 (49.2 mg、0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で90分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.400 mL、1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-アセチルフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (52.4 mg、0.103 mmol、収率68.8%) を得た。LC-MS m/z 508.3 (M+H)⁺, 1.06分 (保持時間)。

10

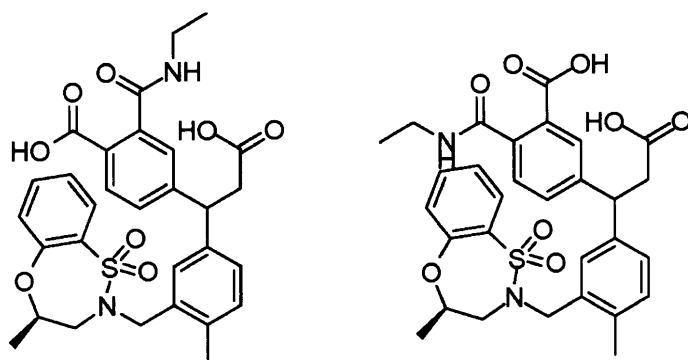
【1090】

実施例243

4-(2-カルボキシ-1-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-(エチルカルバモイル)安息香酸; 5-(2-カルボキシ-1-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-(エチルカルバモイル)安息香酸 (未知比の混合物)

20

【化929】



30

1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸 (R,E)-メチル (60.2 mg、0.15 mmol) の溶液に、(2-エチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ボロン酸 (65.7 mg、0.300 mmol)、Et₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で2.5時間攪拌した。この反応混合物にさらなる(2-エチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル) ボロン酸 (32.9 mg、0.150 mmol) を加えた後、90℃で90分間攪拌した。この反応混合物にさらなるEt₃N (0.084 mL、0.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (3.70 mg、7.50 μmol) を加えた後、90℃で30分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.400 mL、1.200 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物4-(2-カルボキシ-1-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-(エチルカルバモイル)安息香酸;

40

50

5-(2-カルボキシ-1-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)エチル)-2-(エチルカルバモイル)安息香酸(未知比の混合物)(26.4mg、0.023mmol、収率15.16%)を得た。LC-MS m/z 550.3 (M+H)⁺, 0.91分(保持時間)。

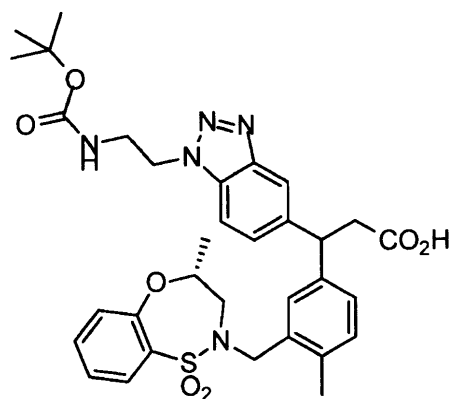
【1091】

実施例244

3-(1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

10

【化930】



20

1,4-ジオキサン(4mL)および水(1.4mL)中、3-(1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(108mg、0.3mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(266mg、0.600mmol)、Et₃N(0.167mL、1.200mmol)および[RhCl(cod)]₂(7.40mg、0.015mmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で2.5時間攪拌した。この反応混合物にさらなる1,1-二酸化(R)-4-メチル-2-(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)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(133mg、0.300mmol)を加えた後、90℃で90分間攪拌した。この反応混合物にさらなるEt₃N(0.167mL、1.200mmol)および[RhCl(cod)]₂(7.40mg、0.015mmol)を加えた後、90℃で30分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH(4mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(3N)(0.800mL、2.400mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した後、HCl(3N)でpH4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(1-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(155.0mg、0.239mmol、収率80%)を得た。LC-MS m/z 650.5 (M+H)⁺, 1.02分(保持時間)。

30

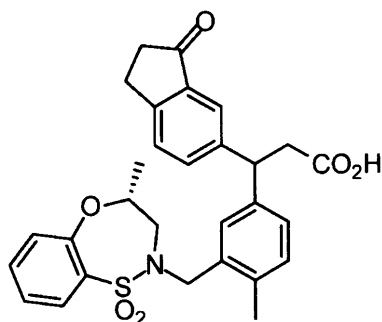
40

【1092】

実施例245

50

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸
【化931】



10

1,4-ジオキサン(2 mL)および水(0.7 mL)中、3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル(60.2 mg、0.15 mmol)の溶液に、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(77 mg、0.300 mmol)、Et₃N(0.084 mL、0.600 mmol)および[RhCl(cod)]₂(3.70 mg、7.50 μmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で80分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH(2 mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(3 N)(0.400 mL、1.200 mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3 N)でpH 4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸(24.1 mg、0.046 mmol、収率30.9%)を得た。LC-MS m/z 520.1 (M+H)⁺, 1.03分(保持時間)。

20

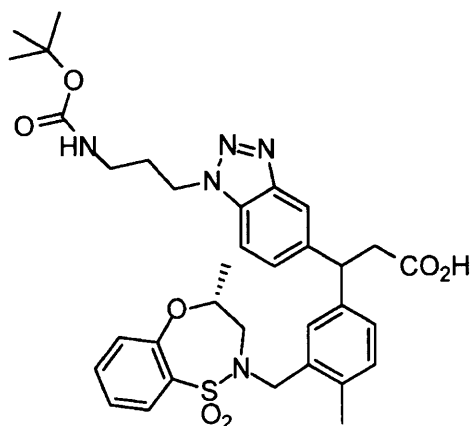
30

【1093】

実施例246

3-(1-(3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化932】



40

50

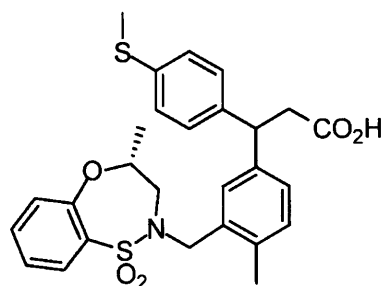
1, 4-ジオキサン (4 mL) および水 (1.4 mL) 中、3-(1-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(112 mg、0.3 mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(266 mg、0.600 mmol)、Et₃N(0.167 mL、1.200 mmol)および[RhCl(cod)]₂(7.40 mg、0.015 mmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で80分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH(4 mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(3N)(0.800 mL、2.400 mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した後、HCl(3N)でpH4~5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(1-(3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロピル)-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(133.6 mg、0.201 mmol、収率67.1%)を得た。LC-MS m/z 664.0 (M+H)⁺, 1.09分(保持時間)。

【1094】

実施例247

3-(4-メチル-3-(((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸

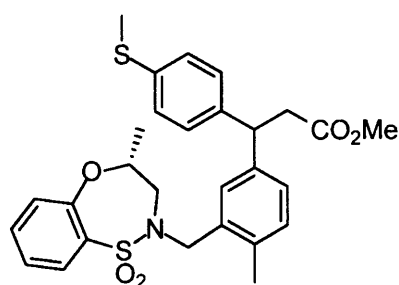
【化933】



【1095】

3-(4-メチル-3-(((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸メチル

【化934】



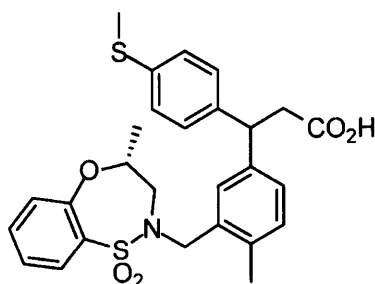
1, 4-ジオキサン (6 mL) および水 (2 mL) 中、3-(4-メチル-3-((4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル(16

1 mg、0.4 mmol) の溶液に、(4-(メチルチオ)フェニル)ボロン酸 (134 mg、0.800 mmol)、Et₃N (0.223 mL、1.600 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (9.86 mg、0.020 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 90 °C で 100 分間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸メチル (206.5 mg、0.393 mmol、収率 98%) を得た。LC-MS m/z 526.4 (M+H)⁺, 1.30 分 (保持時間)。

【1096】

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸

【化935】



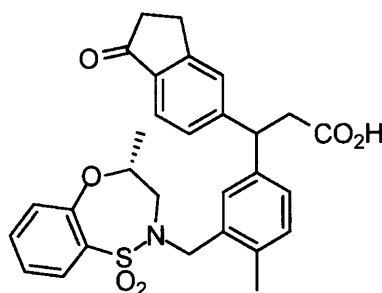
MeOH (2.0 mL) 中、3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸メチル (31.5 mg、0.06 mmol) の溶液に、NaOH (2.0 N) (0.150 mL、0.300 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (2 N) で pH 約 4 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)プロパン酸 (19.6 mg、0.038 mmol、収率 63.8%) を得た。LC-MS m/z 512.4 (M+H)⁺, 1.20 分 (保持時間)。

【1097】

実施例 248

3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

【化936】



1,4-ジオキササン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、3-(4-メチル-3- (

10

20

30

40

50

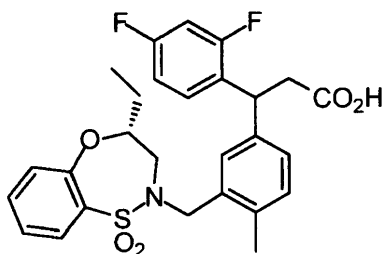
(4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)アクリル酸(R,E)-メチル(60.2mg、0.15mmol)の溶液に、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(77mg、0.300mmol)、Et₃N(0.084mL、0.600mmol)および[RhCl(cod)]₂(3.70mg、7.50μmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で19時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH(2mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(3N)(0.400mL、1.200mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH約4に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)-3-(1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸(16.4mg、0.032mmol、収率21.04%)を得た。LC-MS m/z 520.2 (M+H)⁺, 1.02分(保持時間)。

【1098】

実施例249

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸

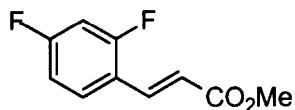
【化937】



【1099】

3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリル酸(E)-メチル

【化938】



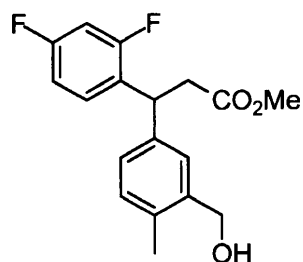
THF(30mL)中、ホスホノ酢酸トリメチル(1.425mL、8.80mmol)の溶液に、KOtBu(0.987g、8.80mmol)を加え、室温で10分間攪拌した後、THF(5mL)中、2,4-ジフルオロベンズアルデヒド(0.875mL、8mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で160分間攪拌した。この反応混合物にさらなるホスホノ酢酸トリメチル(0.648mL、4.00mmol)、次いで、KOtBu(0.449g、4.00mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物にH₂O(20mL)を加え、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、目的中間体3-(2,4-ジフルオロフェニル)アクリル酸(E)-メチル(1.5710g、7.93mmol、収率99%)を得た。LC-MS m/z 199.1 (M+H)⁺, 0.94分(保持時間)。

【1100】

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフ

エニル) プロパン酸メチル

【化 9 3 9】



10

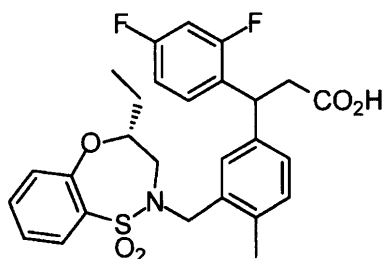
1, 4-ジオキサン (10 mL) および水 (3 mL) 中、3-(2, 4-ジフルオロフェニル) アクリル酸 (E) -メチル (396 mg、2 mmol) の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) ボロン酸 (664 mg、4.00 mmol)、Et₃N (1.115 mL、8.00 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (49.3 mg、0.100 mmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で19時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸メチル (522.3 mg、1.631 mmol、収率 82%) を得た。LC-MS m/z 303.1 (M+H)⁺, 0.98分 (保持時間)。

20

【1101】

3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸

【化 9 4 0】



30

THF (2 mL) 中、3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸メチル (50 mg、0.156 mmol) の溶液に、(1, 1-二酸化R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (53.2 mg、0.234 mmol)、PS-PPh₃ (195 mg、0.312 mmol) および DIAD (0.061 mL、0.312 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で45分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体をMeOH (2.000 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (2N) (0.390 mL、0.780 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (1N) でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル) プロパン酸 (55.3 mg、0.107 mmol、収率 68.7%) を得た。LC-MS m/z 516.3 (M+H)⁺, 1.19分 (保持時間)。

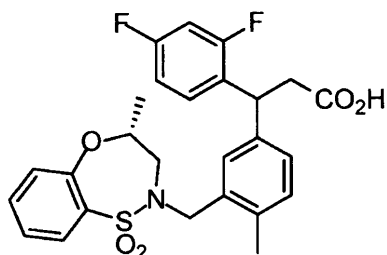
40

【1102】

50

実施例 250

3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化941】

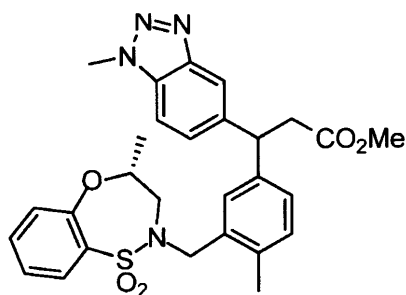


THF (2 mL) 中、3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸メチル (50 mg、0.156 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (49.9 mg、0.234 mmol)、PS-PPh₃ (195 mg、0.312 mmol) および DIAD (0.061 mL、0.312 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で45分間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体を MeOH (2.000 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (2 N) (0.390 mL、0.780 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (54.3 mg、0.108 mmol、収率 69.4%) を得た。LC-MS m/z 502.2 (M+H)⁺, 1.13 分 (保持時間)。

【1103】

実施例 251

3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸メチル
【化942】



THF (10 mL) 中、3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸メチル (204 mg、0.6 mmol) の溶液に、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (192 mg、0.900 mmol)、PS-PPh₃ (750 mg、1.200 mmol)、次いで、DIAD (0.233 mL、1.200 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 19.5 時間攪拌した。この反応混合物にさらなる PS-PPh₃ (375 mg、0

． 600 mmol) を加え、室温で 80 分間攪拌した。この反応混合物にさらなる D I A D (0.117 mL、0.600 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、濾過ケーキを Et O A c (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた濾液を H₂O (20 mL) で洗浄し、水層を Et O A c (2 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、Mg SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、逆相 H P L C でさらに精製し、目的生成物 3- (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸メチル (80.9 mg、0.151 mmol、収率 25.2%) を得た。LC-MS m/z 535.1 (M+H)⁺, 1.35 分 (保持時間)。

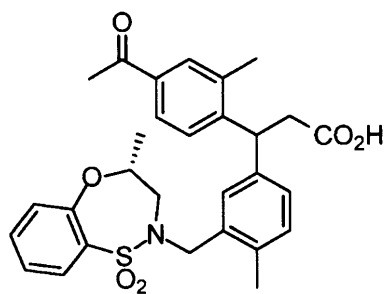
10

【1104】

実施例 252

3- (4-アセチル-2-メチルフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

【化 943】



20

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、1, 1-二酸化 (R) -4-メチル-2- (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) ベンジル) -3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (152 mg、0.344 mmol) の溶液に、3- (4-アセチル-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E) -メチル (50 mg、0.229 mmol)、Et₃N (0.096 mL、0.687 mmol) および [RhCl (cod)]₂ (5.65 mg、0.011 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 90 °C で 17 時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体を Me OH (3 mL) に再溶解させた。得られた溶液に Na OH (3 N) (0.611 mL、1.833 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を HCl (3 N) で pH 約 4 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 H P L C で精製し、目的生成物 3- (4-アセチル-2-メチルフェニル) -3- (4-メチル-3- ((R) -4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (64.2 mg、0.123 mmol、収率 53.7%) を得た。LC-MS m/z 522.3 (M+H)⁺, 1.06 分 (保持時間)。

30

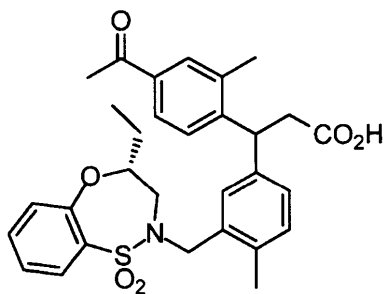
40

【1105】

実施例 253

3- (4-アセチル-2-メチルフェニル) -3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸

【化 9 4 4】



10

1, 4-ジオキサン (2 mL) および水 (0.7 mL) 中、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (157 mg、0.344 mmol) の溶液に、3-(4-アセチル-2-メチルフェニル) アクリル酸 (E)-メチル (50 mg、0.229 mmol)、Et₃N (0.096 mL、0.687 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (5.65 mg、0.011 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。次に、この反応混合物を90℃で3.5時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (3 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (0.611 mL、1.833 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH約4に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(4-アセチル-2-メチルフェニル)-3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (55.1 mg、0.103 mmol、収率44.9%) を得た。LC-MS m/z 536.2 (M+H)⁺, 1.12分 (保持時間)。

20

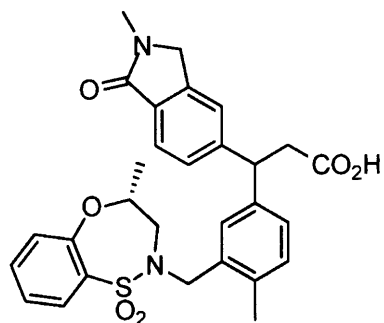
【1106】

実施例 254

3-(2-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

30

【化 9 4 5】

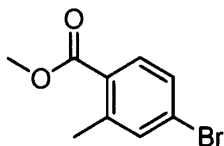


40

【1107】

4-プロモ-2-メチル安息香酸メチル

【化 9 4 6】



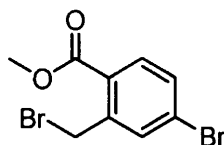
窒素下、4-ブロモ-2-メチル安息香酸（5.0 g、23.25 mmol）をMeOH（100 mL）に溶かし、その後、この溶液にSOCl₂（1.697 mL、23.25 mmol）を滴下した。この混合物を80℃で2時間還流させた後、濃縮し、4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル（5.0 g、20.74 mmol、収率89%）を得た。LC-MS: m/z 229(M+H)⁺ 1.28分（保持時間）。

10

【1108】

4-ブロモ-2-(ブロモメチル)安息香酸メチル

【化 9 4 7】



20

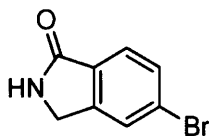
窒素下、クロロホルム（20 mL）中、4-ブロモ-2-メチル安息香酸メチル（5.0 g、21.83 mmol）の溶液に、NBS（3.88 g、21.83 mmol）および過酸化ベンゾイル（0.264 g、1.091 mmol）を加えた。この混合物を100℃で2時間還流させ、濾過し、濃縮し、4-ブロモ-2-(ブロモメチル)安息香酸メチル（5.0 g、13.64 mmol、収率62.5%）を得た。LC-MS: m/z 307 (M+H)⁺ 1.28分（保持時間）。

【1109】

5-ブロモイソインドリン-1-オン

【化 9 4 8】

30



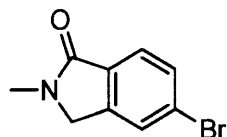
窒素下、4-ブロモ-2-(ブロモメチル)安息香酸メチル（5.0 g、16.24 mmol）およびNH₄OH（21.07 mL、162 mmol）の混合物を密閉し、一晚攪拌した。次に、この反応物を濾過し、5-ブロモイソインドリン-1-オン（2.5 g、11.79 mmol、収率72.6%）を得た。LC-MS: m/z 212 (M+H)⁺ 0.98分（保持時間）。

40

【1110】

5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン

【化 9 4 9】



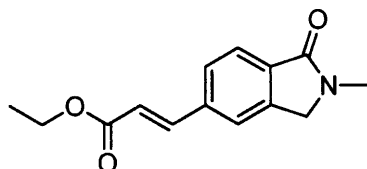
50

窒素下、0℃で、DMF（20 mL）中、5-ブロモイソインドリン-1-オン（2500 mg、11.79 mmol）の溶液に、NaH（566 mg、14.15 mmol）を加え、この混合物を30分間攪拌した。その後、MeI（0.885 mL、14.15 mmol）を滴下し、この混合物を0℃で2時間攪拌した。この反応物を飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、EtOAc（3×30 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮し、5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン（2500 mg、7.30 mmol、収率61.9%）を得た。LC-MS: m/z 226 (M+H)⁺ 1.02分（保持時間）。

【1111】

3-（2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル）アクリル酸（E）-エチル
【化950】

10

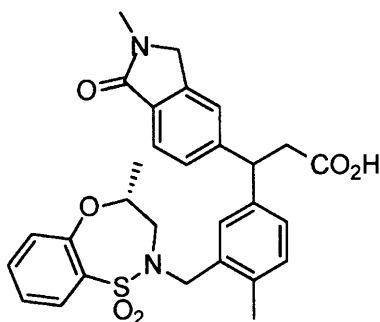


CH₃CN（25.0 mL）中、トリ-*o*-トリルホスフィン（0.242 g、0.796 mmol）、アクリル酸エチル（1.594 g、15.92 mmol）、5-ブロモ-2-メチルイソインドリン-1-オン（1.8 g、7.96 mmol）、Pd（OAc）₂（0.089 g、0.398 mmol）、およびTEA（2.220 mL、15.92 mmol）の混合物を80℃で3時間攪拌した。この反応物を濾過し、濃縮し、残渣を、石油エーテル/EtOAc（1/5）で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-（2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル）アクリル酸（E）-エチル（1.02 g、3.95 mmol、収率49.6%）を得た。LC-MS: m/z 247 (M+H)⁺ 1.50分（保持時間）。

【1112】

3-（2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル）-3-（4-メチル-3-（（（R）-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル）メチル）フェニル）プロパン酸
【化951】

30



40

1,4-ジオキサン（4 mL）および水（1.3 mL）中、1,1-二酸化（R）-4-メチル-2-（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）ベンジル）-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン（271 mg、0.612 mmol）の溶液に、3-（2-メチル-1-オキシイソインドリン-5-イル）アクリル酸（E）-エチル（100 mg、0.408 mmol）、Et₃N（0.170 mL、1.223 mmol）および[RhCl（cod）]₂（10.05 mg、0.020 mmol）を加え、この混合物を90℃で18時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH（6 mL）に再溶解させた。得られた溶液にNaOH（3N）（1.087 mL、3.26 m

50

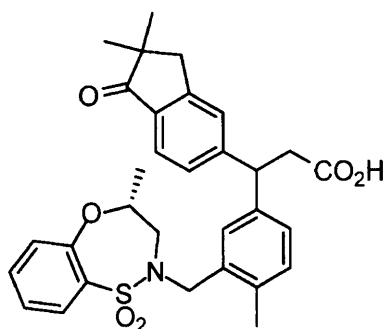
mol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で20分間加熱した(6-2)。この反応混合物をHCl(3N)でpH約4に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(2-メチル-1-オキソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸(103.0mg、0.193mmol、収率47.3%)を得た。LC-MS m/z 535.1 (M+H)⁺, 0.92分(保持時間)。

【1113】

実施例255

3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

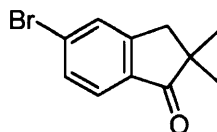
【化952】



【1114】

5-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン

【化953】

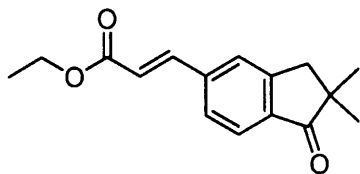


-78℃、窒素雰囲気下で、THF(100mL)中、5-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(5g、23.69mmol)の溶液に、LiHMDSの1M溶液(95mL、95mmol)を滴下した。この混合物を1時間0℃で攪拌した。次に、この混合物を-78℃に冷却し、ヨウ化メチル(7.41mL、118mmol)を加え、さらに2時間攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液で急冷した。合わせた水層をEtOAcで抽出した。有機層を蒸発させ、粗生成物を、石油エーテル/EtOAc(20/1)で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-ブromo-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン(5.0g、17.36mmol、収率73.3%)を得た。LC-MS: m/z 239 (M+H)⁺ 1.78分(保持時間)。

【1115】

3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)アクリル酸(E)-エチル

【化 9 5 4】

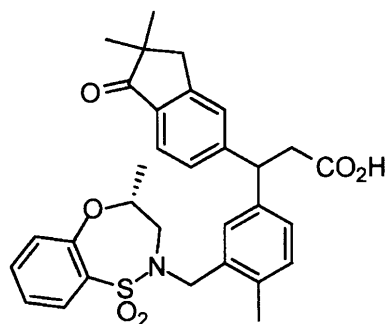


Et₃N (90 mL、646 mmol) 中、5-ブロモ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (3.5 g、14.64 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (3.66 g、36.6 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.329 g、1.464 mmol) およびトリ-*o*-トリルホスフィン (0.891 g、2.93 mmol) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下で4時間100℃に加熱した。この混合物を室温に冷却し、Et₃Nを真空下で蒸発させた。残渣をEtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、溶媒を除去した。粗生成物を、石油エーテル/EtOAc (20/1) で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (2.4 g、9.29 mmol、63.5% yield) を得た。LC-MS: *m/z* 259 (M+H)⁺ 1.81分 (保持時間)。

【1116】

3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸

【化 9 5 5】



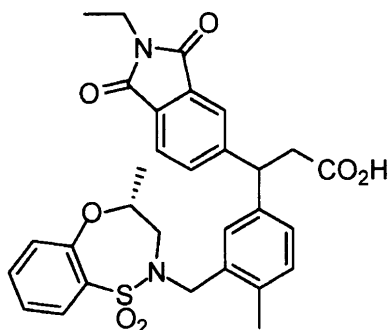
1,4-ジオキサン (4 mL) および水 (1.3 mL) 中、1,1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (257 mg、0.581 mmol) の溶液に、3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) アクリル酸 (E)-エチル (100 mg、0.387 mmol)、Et₃N (0.162 mL、1.161 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (9.54 mg、0.019 mmol) を加え、この混合物を90℃で65時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体をMeOH (6 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (3 N) (1.032 mL、3.10 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて60℃で10分間加熱した。この反応混合物をHCl (3 N) でpH約4に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(2,2-ジメチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸 (118.5 mg、0.216 mmol、収率55.9%) を得た。LC-MS *m/z* 548.3 (M+H)⁺, 1.12分 (保持時間)

)。

【1117】

実施例256

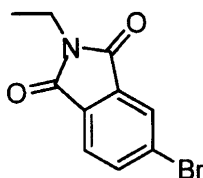
3-(2-エチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[
b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)フェニル)プロパン酸
【化956】



10

【1118】

5-ブロモ-2-エチルイソインドリン-1,3-ジオン
【化957】



20

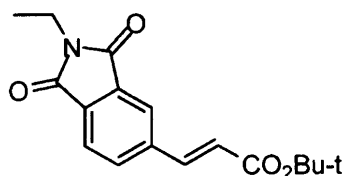
THF (25 mL) 中、5-ブロモイソインドリン-1,3-ジオン (1130 mg、5 mmol) の溶液に、ヨードエタン (0.606 mL、7.50 mmol) を加えた後、NaH (144 mg、6.00 mmol) をゆっくり加えた。得られた反応物を室温で22時間攪拌した。この反応混合物にDMF (2 mL) を加えた後、室温で23時間攪拌した。この反応混合物にさらなるDMF (3 mL) を加えた後、室温で120時間攪拌した。この反応混合物をH₂O (20 mL) で希釈し、HCl (1 mL、1.0 N) で酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 5-ブロモ-2-エチルイソインドリン-1,3-ジオン (899.7 mg、3.54 mmol、収率70.8%) を得た。LC-MS m/z 254.1 (M+H)⁺, 0.90分 (保持時間)。

30

【1119】

3-(2-エチル-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)アクリル酸(E)-tert-
butyl
【化958】

40



DMF (5 mL) 中、5-ブロモ-2-エチルイソインドリン-1,3-ジオン (254 mg、1 mmol) の溶液に、アクリル酸tert-ブチル (0.726 mL、5.00 mmol)、DIPEA (0.437 mL、2.500 mmol)、Pd(OAc)₂

50

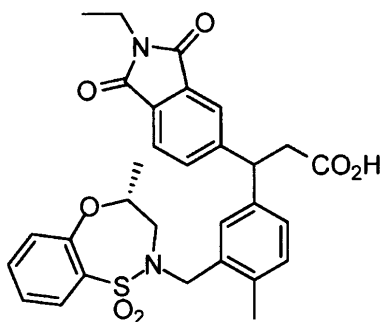
(22.45 mg、0.100 mmol) およびトリートリルホスフィン (60.9 mg、0.200 mmol) を加えた。次に、この反応混合物を、マイクロ波照射を用いて 130℃ で N₂ 雰囲気下、1 時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アクリル酸 (E)-tert-ブチル (182.7 mg、0.606 mmol、収率 60.6%) を得た。LC-MS m/z 302.2 (M+H)⁺, 1.10 分 (保持時間)。

【1120】

3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸

10

【化959】



20

1, 4-ジオキササン (4 mL) および水 (1.3 mL) 中、1, 1-二酸化 (R)-4-メチル-2-(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) ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (221 mg、0.498 mmol) の溶液に、3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アクリル酸 (E)-tert-ブチル (100 mg、0.332 mmol)、Et₃N (0.139 mL、0.996 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (8.18 mg、0.017 mmol) を加え、この混合物を 90℃ で 65.5 時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体に HCl (p-ジオキササン中 4.0 N) (0.830 mL、3.32 mmol) を加え、室温で 5 時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)-3-(4-メチル-3-((R)-4-メチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (66.2 mg、0.118 mmol、収率 35.5%) を得た。LC-MS m/z 563.2 (M+H)⁺, 1.09 分 (保持時間)。

30

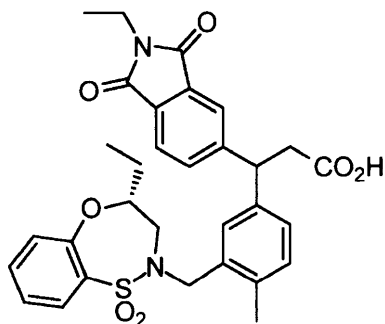
【1121】

実施例 257

3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル) プロパン酸

40

【化 9 6 0】



10

1, 4-ジオキサン (4 mL) および水 (1.3 mL) 中、1, 1-二酸化 (R)-4-エチル-2-(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)ベンジル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (182 mg、0.398 mmol) の溶液に、3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル) アクリル酸 (E)-tert-ブチル (80 mg、0.265 mmol)、Et₃N (0.111 mL、0.796 mmol) および [RhCl(cod)]₂ (6.55 mg、0.013 mmol) を加え、この混合物を 90 °C で 18 時間加熱した。この反応混合物を真空下で蒸発させた。この中間体に HCl (p-ジオキサン中 4.0 N) (0.664 mL、2.65 mmol) を加え、室温で 25 時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(2-エチル-1, 3-ジオキソイソインドリン-5-イル)プロパン酸 (77.5 mg、0.134 mmol、収率 50.6%) を得た。LC-MS m/z 577.4 (M+H)⁺, 1.13 分 (保持時間)。

20

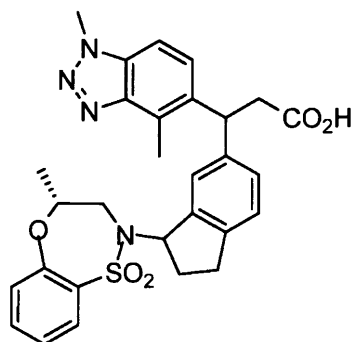
【1122】

実施例 258

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

30

【化 9 6 1】

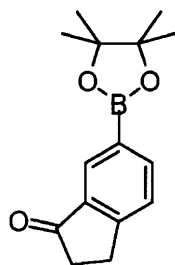


40

【1123】

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

【化 9 6 2】

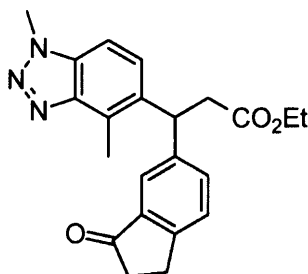


DMF (16 mL) 中、6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.688 g、8 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.05 g、12.00 mmol)、KOAc (1.570 g、16.00 mmol) および PdCl₂(dppf) (0.293 g、0.400 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 100 °C で 1 時間加熱した。反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.5529 g、4.81 mmol、収率 60.2%) を得た。LC-MS m/z 259.0 (M+H)⁺, 1.00 分 (保持時間)。

【1124】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル

【化 9 6 3】

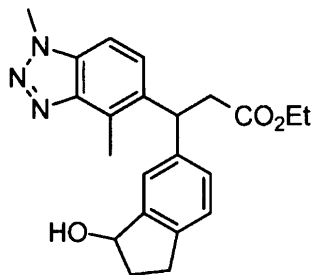


1,4-ジオキササン (30 mL) および水 (10 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸 (E)-エチル (0.981 g、4 mmol) の溶液に、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (1.553 g、6.02 mmol)、Et₃N (1.673 mL、12.00 mmol) および [Rh(cod)Cl]₂ (0.099 g、0.200 mmol) を加えた。得られた反応混合物を 90 °C で 23 時間撹拌した。この反応混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.4515 g、0.885 mmol、収率 22.13%) を得た。LC-MS m/z 378.1 (M+H)⁺, 0.89 分 (保持時間)。

【1125】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル

【化 9 6 4】

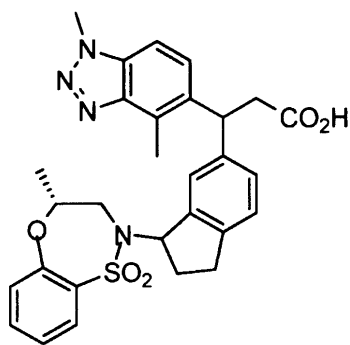


THF (2.0 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.4515 g、0.885 mmol) の溶液に、NaBH₄ (0.100 g、2.66 mmol) を加え、次いで、この混合物にMeOH (500 μl) を滴下し、室温で20時間攪拌した。次に、この反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.3837 g、0.940 mmol、収率106%) を得た。LC-MS m/z 380.1 (M+H)⁺, 0.90分 (保持時間)。

【1126】

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

【化 9 6 5】



THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (95 mg、0.250 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (80 mg、0.375 mmol)、PS-PPh₃ (313 mg、0.500 mmol) およびDIAD (0.097 mL、0.500 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で5時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体をMeOH (2.000 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (2 N) (0.625 mL、1.250 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸 (54.

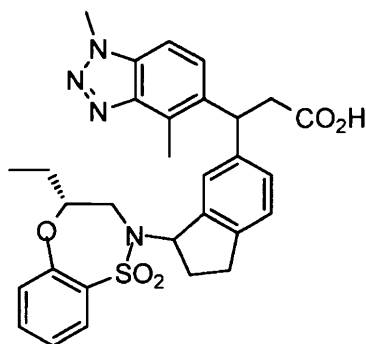
8 mg、0.096 mmol、収率38.5%)を得た。LC-MS m/z 547.3 ($M+H$)⁺, 0.96分 (保持時間)。

【1127】

実施例259

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

【化966】



10

THF (4 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (190 mg、0.500 mmol) の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (170 mg、0.750 mmol)、P S-P Ph₃ (625 mg、1.000 mmol) およびDIAD (0.194 mL、1.000 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、さらなるP S-P Ph₃ (0.5 mmol) およびDIAD (0.5 mmol) を加えた。得られた混合物をさらに1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体をMeOH (3.00 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (2N) (1.250 mL、2.500 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1N) でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸 (61.6 mg、0.110 mmol、収率21.97%) を得た。LC-MS m/z 561.1 ($M+H$)⁺, 1.00分 (保持時間)。

20

30

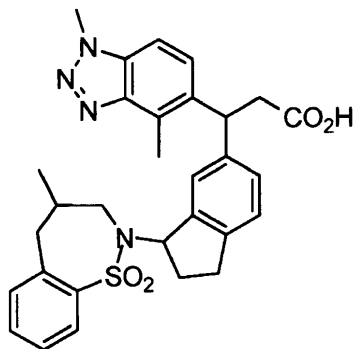
【1128】

実施例260

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸

40

【化 9 6 7】



10

THF (4 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.122 g、0.322 mmol) の溶液に、1,1-二酸化4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (0.102 g、0.482 mmol)、PS-PPh₃ (0.603 g、0.965 mmol) および DIAD (0.188 mL、0.965 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体を MeOH (3.0 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (2 N) (0.804 mL、1.608 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80℃ で 30 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸 (29 mg、0.053 mmol、収率 16.56%) を得た。LC-MS m/z 545.3 (M+H)⁺, 0.99 分 (保持時間)。

20

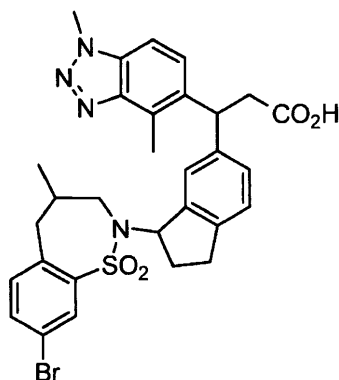
【1129】

実施例 261

3-(3-(8-ブロモ-4-メチル-1,1-ジオキシド-4,5-ジヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン-2(3H)-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸

30

【化 9 6 8】



40

THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (75 mg、0.198 mmol) の溶液に、1,1-二酸化8-ブロモ-4-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,2]チアゼピン (86 mg、0.296 mmol)、PS-PPh₃ (371 mg、0.593 m

50

mol) および DIAD (0.115 mL、0.593 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体を MeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (2 N) (0.494 mL、0.988 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 30 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3- (3- (8-ブロモ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (29.4 mg、0.047 mmol、収率 23.85%) を得た。LC-MS m/z 623.4 (M+H)⁺, 1.17分 (保持時間) 。

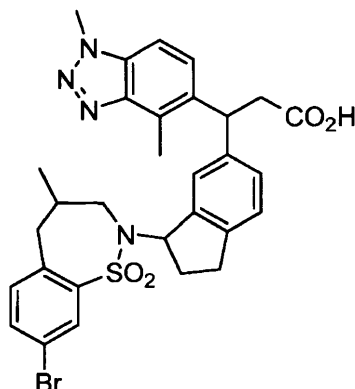
10

【1130】

実施例 262

3- (3- (8-ブロモ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸

【化969】



20

THF (2 mL) 中、3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) プロパン酸エチル (75 mg、0.198 mmol) の溶液に、1, 1-二酸化 8-ブロモ-4-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン (86 mg、0.296 mmol)、PS-PPh₃ (371 mg、0.593 mmol) および DIAD (0.115 mL、0.593 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させた。この中間体 MeOH (2 mL) に再溶解させた。得られた溶液に NaOH (2 N) (0.494 mL、0.988 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて 80 °C で 30 分間加熱した。この反応混合物を HCl (1 N) で pH 約 5 に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相 HPLC で精製し、目的生成物 3- (3- (8-ブロモ-4-メチル-1, 1-ジオキシド-4, 5-ジヒドロベンゾ [f] [1, 2] チアゼピン-2 (3H) -イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸 (23.2 mg、0.037 mmol、収率 18.82%) を得た。LC-MS m/z 623.3 (M+H)⁺, 1.09分 (保持時間)。

30

40

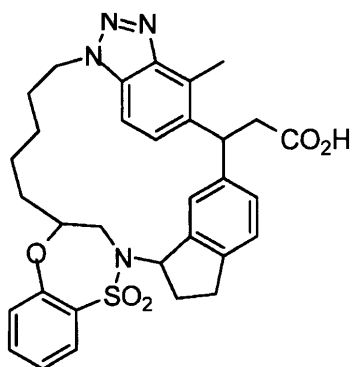
【1131】

実施例 263

2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 1¹. 1²⁰, 24. 0⁴, 9. 0¹⁷, 2¹. 0²⁹, 3²] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 18, 20 (

50

34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32) -デカエン-25-イル} 酢酸
【化970】

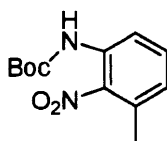


10

【1132】

(3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸tert-ブチル

【化971】



20

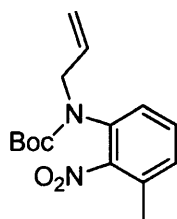
tert-ブタノール (250 mL) 中、3-メチル-2-ニトロ安息香酸 (25 g、138 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下でアジドリン酸ジフェニル (41.8 g、152 mmol) および TEA (21.16 mL、152 mmol) を加え、90℃で18時間攪拌した(stirred)。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、濃縮し、粗化合物を得た。この粗化合物を、EtOAc：ヘキサン (5：95) を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、(3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (30 g、117 mmol、収率84%) を得た。LC-MS: m/z 152 (M-100)⁺ 2.60分 (保持時間)。

30

【1133】

アリル (3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸tert-ブチル

【化972】



40

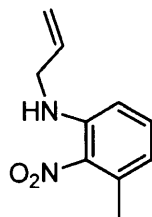
DMF (50 mL) 中、(3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (5 g、19.82 mmol) の溶液に、0℃で、NaH (0.476 g、19.82 mmol) を加え、20分間攪拌した。その後、0℃で、3-ブロモプロプ-1-エン (2.398 g、19.82 mmol) を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、冷水で急冷し、EtOAcで抽出した (2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過し、アリル (3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (4 g、13.68 mmol、収率69.0%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.35 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.14 (bs, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.11 (t, 2H), 4.43 (bs, 1H), 3.83 (bs, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.39 (bs, 9H)。

50

【1134】

N-アリル-3-メチル-2-ニトロアニリン

【化973】



10

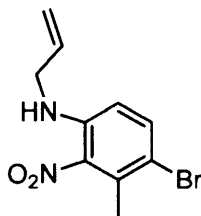
DCM (40 mL) 中、アリル (3-メチル-2-ニトロフェニル) カルバミン酸 tert-ブチル (4 g, 13.68 mmol) の溶液に、0℃で、TFA (3.16 mL、41.0 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ で急冷し、DCMで抽出した (2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で減じ、N-アリル-3-メチル-2-ニトロアニリン (2 g, 10.24 mmol、収率 74.8%) を得た。LC-MS: m/z 193 (M+H)⁺ 2.59分 (保持時間)。

【1135】

N-アリル-4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロアニリン

【化974】

20



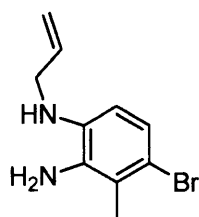
DMF (25 mL) 中、N-アリル-3-メチル-2-ニトロアニリン (2 g, 10.41 mmol) の溶液に、0℃で、NBS (1.852 g, 10.41 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、冷水で急冷し、EtOAcで抽出した (2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で減じ、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、EtOAc:ヘキサン (2:98) を使用することにより精製し、N-アリル-4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロアニリン (1.4 g, 4.90 mmol、収率 47.1%) を得た。LC-MS: m/z 270.93 (M+H)⁺ 2.84分 (保持時間)。

30

【1136】

N1-アリル-4-ブロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン

【化975】



40

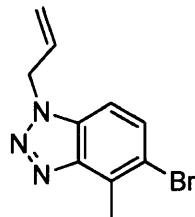
EtOH (20 mL) 中、N-アリル-4-ブロモ-3-メチル-2-ニトロアニリン (1.4 g, 5.16 mmol) の溶液に、0℃で、SnCl₂ · 2H₂O (1.165 g, 5.16 mmol) を加えた。この反応混合物を90℃で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を真空下で濃縮し、冷水で急冷し、10% NaOH溶液でpH=10に調整

50

し、DCMで抽出した（2回）。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過し、N1-アリル-4-ブロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン（1g、4.01mmol、収率78%）を得た。LC-MS: m/z 241 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 2.23分（保持時間）。

【1137】

1-アリル-5-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール
【化976】



10

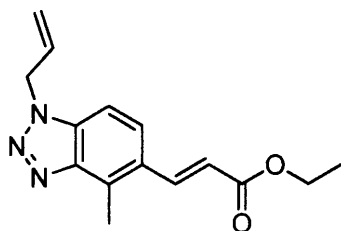
H_2SO_4 （6.19mL、116mmol）中、N1-アリル-4-ブロモ-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン（7g、29.0mmol）の溶液に、0℃で、硝酸ナトリウム（3.70g、43.5mmol）の飽和溶液を加えた。この反応混合物を0℃で3時間攪拌した。次に、この反応混合物を0℃に冷却し、冷水で急冷した。見られた固体を濾過し、真空下で乾燥させ、1-アリル-5-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（4g、15.80mmol、収率54.4%）を得た。LC-MS: m/z 251.89 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 1.08分（保持時間）。

20

【1138】

3-（1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル

【化977】



30

【1139】

実験1：

DMF（2mL）中、1-アリル-5-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（1g、3.97mmol）の溶液に、窒素で20分間脱気したアクリル酸エチル（1.588g、15.87mmol）、トリ-*o*-トリルホスフィン（0.362g、1.190mmol）およびDIPEA（2.77mL、15.87mmol）を加えた。その後、マイクロ波反応器にPd(OAc)₂（0.045g、0.198mmol）を加えた。この反応混合物を120℃で1時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、冷水で急冷し、EtOAcで抽出した（2回）。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc：ヘキサン（9：91）を用いて精製し、溶出させ、真空下で乾燥させ、3-（1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリル酸（E）-エチル（400mg、1.434mmol、収率36.1%）を得た。LC-MS: m/z 271.98 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 1.06分（保持時間）。

40

【1140】

実験2：

50

DMF (3 mL) 中、1-アリル-5-ブロモ-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (3 g、11.90 mmol) の溶液に、アクリル酸エチル (4.77 g、47.6 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (1.087 g、3.57 mmol) および DIPEA (8.31 mL、47.6 mmol) を加えた。この混合物を窒素で20分間脱気し、その後、マイクロ波反応器に Pd(OAc)₂ (0.134 g、0.595 mmol) を加えた。この反応混合物を120℃で1時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、冷水で急冷し、EtOAcで抽出した(2回)。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄下で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで、EtOAc:ヘキサン(9:91)を用いて精製し、3-(1-アリル、-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル (1.7 g、5.88 mmol、収率49.4%)を得た。

【1141】

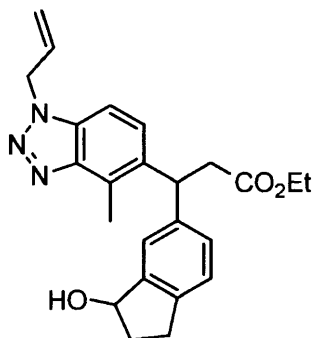
最終精製:

3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチルの上記最終生成物を合わせ、Et₂Oで摩砕し、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル (2.0 g、7.31 mmol) を得た。LC-MS: m/z 272.12 (M+H)⁺ 2.34分 (保持時間)。

【1142】

3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル

【化978】

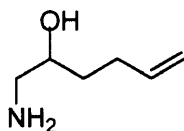


1,4-ジオキサン (9 mL) および水 (3 mL) 中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル (0.250 g、0.921 mmol) の溶液に、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (0.3624 g、1.393 mmol)、Et₃N (0.385 mL、2.76 mmol) および [Rh(cod)Cl]₂ (0.023 g、0.046 mmol) を加えた。得られた反応混合物を90℃で3時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.1877 g、0.463 mmol、収率50.2%) を得た。LC-MS m/z 406.1 (M+H)⁺, 0.98分 (保持時間)。

【1143】

1-アミノヘクス-5-エン-2-オール

【化 9 7 9】



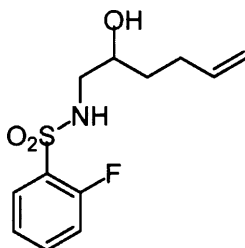
CH₃CN (1 mL) 中、2-(ブト-3-エン-1-イル) オキシラン (0.751 mL、6.65 mmol) の溶液に、室温で、NH₄OH (4.63 mL、33.3 mmol) を加えた。この反応混合物を120℃で1時間加熱した後、真空下で蒸発させ、目的生成物1-アミノヘクス-5-エン-2-オール (0.7165 g、6.22 mmol、収率93%) を得た。LC-MS m/z 115.8 (M+H)⁺, 0.18分 (保持時間)。

10

【1144】

2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシヘクス-5-エン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド

【化 9 8 0】



20

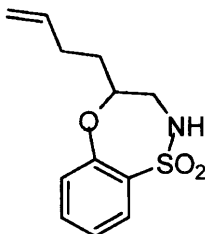
THF (12.00 mL) および水 (3 mL) 中、1-アミノヘクス-5-エン-2-オール (0.7165 g、6.22 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.290 g、9.33 mmol) および2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (0.906 mL、6.84 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシヘクス-5-エン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (1.0917 g、3.99 mmol、収率64.2%) を得た。LC-MS m/z 273.9 (M+H)⁺, 0.72分 (保持時間)。

30

【1145】

1, 1-二酸化4-(ブト-3-エン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン

【化 9 8 1】



40

ジメチルスルホキシド (20 mL) に溶かした2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシヘクス-5-エン-1-イル) ベンゼンスルホンアミド (0.741 mL、3.99 mmol) の溶液に、KOtBu (1.342 g、11.96 mmol) を加えた。得られた反応物を、マイクロ波照射を用いて80℃で2時間加熱した。この反応混合物をH₂O (80 mL)、HCl (40 mL、1 N) で希釈し、EtOAc (200+2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物1, 1-二酸化4-(ブト-3-エン-1-イル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [

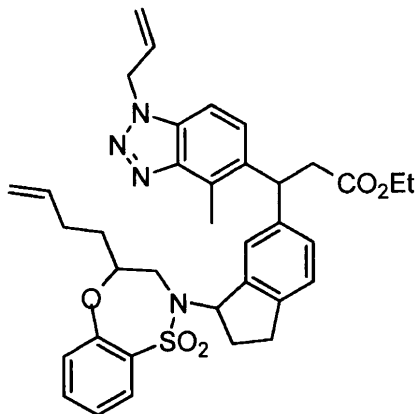
50

b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン (0.6525 g、2.58 mmol、収率 64.6%) を得た。LC-MS m/z 253.9 (M+H)⁺, 0.85分 (保持時間)。

【1146】

3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル

【化982】

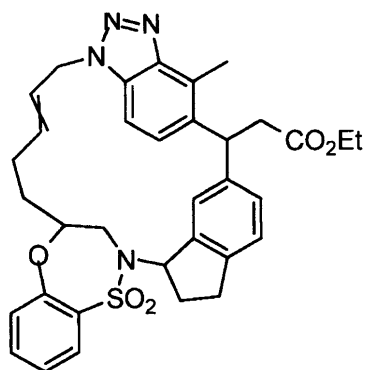


THF (8 mL) 中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.1877 g、0.463 mmol) の溶液に、1,1-二酸化4-(ブト-3-エン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (0.176 g、0.694 mmol)、PS-PPH₃ (0.579 g、0.926 mmol) およびDIAD (0.180 mL、0.926 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.2716 g、0.424 mmol、収率 92%) を得た。LC-MS m/z 641.4 (M+H)⁺, 1.30分 (保持時間)。

【1147】

2-{34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1²,1¹.1²⁰,24.0⁴,9.0¹⁷,2¹.0²⁹,3²]ペンタトリアコンター-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-ウンデカエン-25-イル}酢酸エチル

【化 9 8 3】



10

DCM (100 mL) 中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル (0.1358 g、0.212 mmol) の溶液に、DCM (1 mL) 中、ベンジリデン-ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)-ジクロロルテニウム (0.018 g、0.021 mmol) を加えた。得られた反応混合物を還流下で69時間攪拌し、この間の27時間目に、グラブスの第二世代触媒 (18 mg) を追加し、52時間目にグラブスの第二世代触媒 (9 mg) を追加した。この反応混合物を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物 2- {34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1²,1¹.1²⁰,2⁴.0⁴,9.0¹⁷,2¹.0²⁹,3²]ペンタトリアコンター-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸エチル (45.7 mg、0.075 mmol、収率 35.2%) を得た。LC-MS m/z 613.1 (M+H)⁺, 1.17 および 1.20 分 (保持時間)。

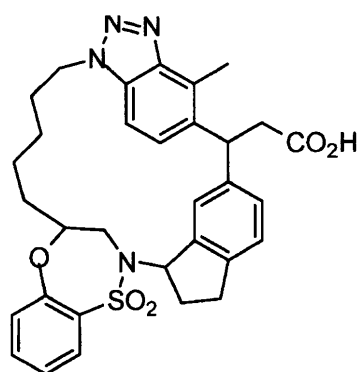
20

【1148】

2- {34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1²,1¹.1²⁰,2⁴.0⁴,9.0¹⁷,2¹.0²⁹,3²]ペンタトリアコンター-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-デカエン-25-イル} 酢酸

30

【化 9 8 4】



40

MeOH (7.00 mL) 中、2- {34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1²,1¹.1²⁰,2⁴.0⁴,9.0¹⁷,2¹.0²⁹,3²]ペンタトリアコンター-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸エチル (45 mg、0.073 mmol) の溶液に、20% Pd(OH)₂ (1.031 mg、7.34 μmol) を加え、得られた

50

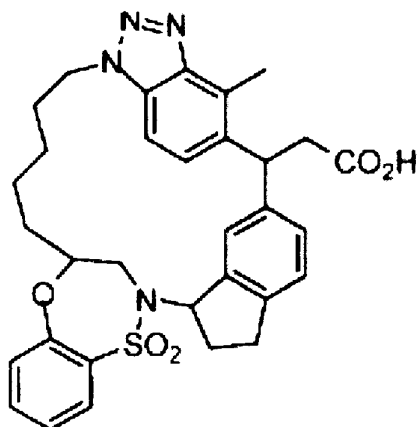
懸濁液を水素雰囲気下で1時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させた。この中間体をMeOH(3 mL)に再溶解させた。得られた溶液にNaOH(2 N)(14.69 mg、0.367 mmol)を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl(1 N)でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物異性体12-〔34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサー-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ〔24.5.2.1²,11.1²⁰,24.0⁴,9.0¹⁷,21.0²⁹,3²〕ペンタトリアコンター-4(9),5,7,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-デカエン-25-イル}酢酸(5.5 mg、9.37 μmol、収率12.76%)を得た。LC-MS m/z 587.3 (M+H)⁺, 1.03分(保持時間)。

【 1 1 4 9 】

实施例 264

$$\frac{2 - \{34 - \text{メチル} - 3, 3 - \text{ジオキソ} - 10 - \text{オキサ} - 3\lambda^6 - \text{チア} - 2, 17, 18, 19 - \text{テトラアザヘプタシクロ} [24.5.2.1^2, 1^1.1^{20}, 2^4.0^4, 9.0^{17}, 2^1.0^{29}, 3^2] \text{ペンタトリアコンタ} - 4(9), 5, 7, 18, 20(34), 21, 23, 26(33), 27, 29(32) - \text{デカエン} - 25 - \text{イル}\} \text{酢酸}}$$

【化 9 8 5】



MeOH (7.0 mL) 中、2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 11. 1²⁰, 24. 0⁴, 9. 0¹⁷, 21. 0²⁹, 32] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 14, 18, 20 (34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸エチル (45 mg、0.073 mmol) の溶液に、20% Pd (OH)₂ (1.031 mg、7.34 μmol) を加え、得られた懸濁液を水素雰囲気下で1時間攪拌した。この反応混合物を蒸発させた。この中間体をMeOH (3 mL) に再溶解させた。得られた溶液にNaOH (2 N) (14.69 mg、0.367 mmol) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物異性体2-2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 11. 1²⁰, 24. 0⁴, 9. 0¹⁷, 21. 0²⁹, 32] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 18, 20 (34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32)-デカエン-25-イル} 酢酸 (6.1 mg、10.40 μmol、14.16%) を得た。LC-MS m/z 587.3 (M+H)⁺, 1.03分 (保持時間)。

【 1 1 5 0 】

实施例 265

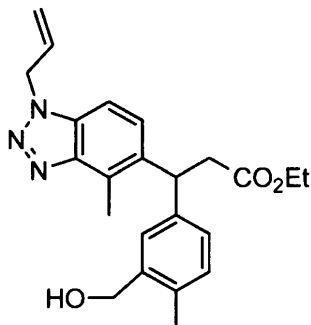
$$\frac{2 - \{4, 32\text{-ジメチル}-30, 30\text{-ジオキソ}-23\text{-オキサ}-30\lambda^6\text{-チア}-1, 14, 15, 16\text{-テトラアザヘキサシクロ}[20.8.1.1^3, 7.1^9, 1^3]$$

0¹², 1⁶, 0²⁴, 2⁹] トリトリアコンター-3, 5, 7 (33), 9, 11, 13 (32), 14, 24 (29), 25, 27-デカエン-8-イル} 酢酸

【1151】

3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化987】



10

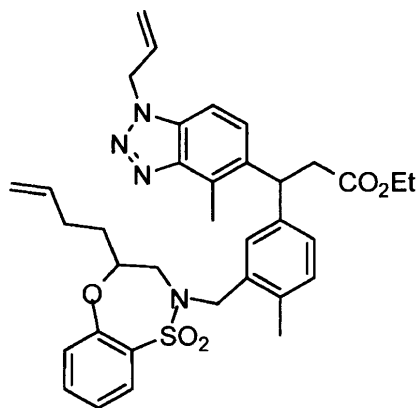
1,4-ジオキサン(12 mL)および水(4 mL)中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)アクリル酸(E)-エチル(0.3 g、1.106 mmol)の溶液に、(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.400 g、2.410 mmol)、Et₃N(0.462 mL、3.32 mmol)および[Rh(cod)Cl]₂(0.027 g、0.055 mmol)を加えた。得られた反応混合物を90℃で16時間攪拌した後、さらなる(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)ボロン酸(0.2 g)を加え、90℃でさらに1時間攪拌した。この反応混合物を真空下で蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(0.2107 g、0.535 mmol、収率48.4%)を得た。LC-MS m/z 394.2 (M+H)⁺, 0.97分(保持時間)。

20

【1152】

3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル

【化988】



40

THF(8 mL)中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル(0.2107 g、0.535 mmol)の溶液に、1,1-二酸化4-(ブト-3-エン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル

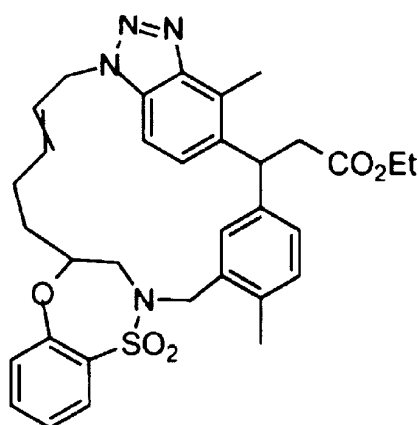
50

5] オキサチアゼピン (0.203 g、0.803 mmol)、PS-PPh₃ (1.004 g、1.606 mmol) および DIAD (0.312 mL、1.606 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、蒸発させ、粗目の生成物 3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (0.4815 g、0.766 mmol、収率143%) を得た。LC-MS m/z 629.3 (M+H)⁺, 1.32分 (保持時間)。

【1153】

2-{4,32-ジメチル-30,30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1,14,15,16-テトラアザヘキサシクロ[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]トリトリアコンター-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-ウンデカエン-8-イル}酢酸エチル

【化989】

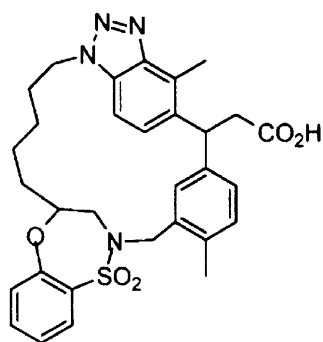


DCM (100 mL) 中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸エチル (0.24 g、0.382 mmol) の溶液に、DCM (1 mL) 中、ベンジリデン-ビス(トリシクロヘキシルホスフィン)-ジクロロルテニウム (0.065 g、0.076 mmol) を加えた。得られた反応混合物を還流下で45時間攪拌し、この間の21時間目にグラブスの第二世代触媒 (65 mg) を加えた。この反応混合物を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した後、逆相HPLCでさらに精製し、目的生成物 2-{4,32-ジメチル-30,30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1,14,15,16-テトラアザヘキサシクロ[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]トリトリアコンター-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-ウンデカエン-8-イル}酢酸エチル (106.7 mg、0.178 mmol、収率46.5%) を得た。LC-MS m/z 601.1 (M+H)⁺, 1.16 および1.21分 (保持時間)。

【1154】

2-{4,32-ジメチル-30,30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1,14,15,16-テトラアザヘキサシクロ[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]トリトリアコンター-3,5,7(33),9,11,13(32),14,24(29),25,27-デカエン-8-イル}酢酸

【化 990】



10

2- {4, 32-ジメチル-30, 30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1, 14, 15, 16-テトラアザヘキサシクロ [20. 8. 1. 1^{3, 7}. 1^{9, 13}. 0^{12, 16}. 0^{24, 29}] トリトリアコンター-3, 5, 7 (33), 9, 11, 13 (32), 14, 18, 24 (29), 25, 27-ウンデカエン-8-イル} 酢酸エチル (56. 7 mg、0. 094 mmol) の溶液を、H-CUBEを用い、MeOH (30 mL) およびDCM (5. 0 mL) の混合物中、水素雰囲気下、20% Pd (OH) 2 (13. 26 mg、0. 094 mmol) で還元した。次に、この反応混合物を蒸発させた。この中間体をMeOH (2 mL) に再溶解させ、次いで、NaOH (2 N) (18. 88 mg、0. 472 mmol) を加えた後、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1 N) でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物異性体1 2- {4, 32-ジメチル-30, 30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1, 14, 15, 16-テトラアザヘキサシクロ [20. 8. 1. 1^{3, 7}. 1^{9, 13}. 0^{12, 16}. 0^{24, 29}] トリトリアコンター-3, 5, 7 (33), 9, 11, 13 (32), 14, 24 (29), 25, 27-デカエン-8-イル} 酢酸 (24. 6 mg、0. 043 mmol、収率45. 4%) を得た。LC-MS m/z 575.4 (M+H)⁺, 1.00分 (保持時間)。

20

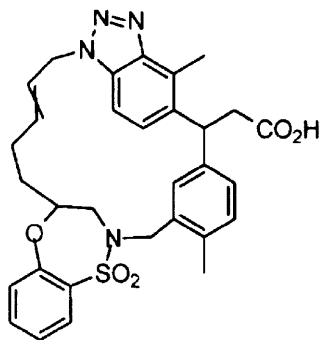
【1155】

実施例 266

2- {4, 32-ジメチル-30, 30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1, 14, 15, 16-テトラアザヘキサシクロ [20. 8. 1. 1^{3, 7}. 1^{9, 13}. 0^{12, 16}. 0^{24, 29}] トリトリアコンター-3, 5, 7 (33), 9, 11, 13 (32), 14, 18, 24 (29), 25, 27-ウンデカエン-8-イル} 酢酸

30

【化 991】



40

MeOH (2 mL) 中、2- {4, 32-ジメチル-30, 30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1, 14, 15, 16-テトラアザヘキサシクロ [20. 8. 1. 1^{3, 7}. 1^{9, 13}. 0^{12, 16}. 0^{24, 29}] トリトリアコンター-3, 5, 7 (33), 9, 11, 13 (32), 14, 18, 24 (29), 25, 27-ウンデカエン-8-イル} 酢酸エチル (50 mg、0. 083 mmol) の溶液に、NaOH (2

50

N) (16.65 mg, 0.416 mmol)を加え、得られた懸濁液を、マイクロ波照射を用いて80℃で30分間加熱した。この反応混合物をHCl (1N)でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物異性体1-2-{4,32-ジメチル-30,30-ジオキソ-23-オキサ-30λ⁶-チア-1,14,15,16-テトラアザヘキサシクロ[20.8.1.1^{3,7}.1^{9,13}.0^{12,16}.0^{24,29}]トリトリアコンター-3,5,7(33),9,11,13(32),14,18,24(29),25,27-ウンデカエン-8-イル}酢酸(8.2 mg, 0.014 mmol、収率17.20%)を得た。LC-MS m/z 573.3 (M+H)⁺, 1.00分(保持時間)。

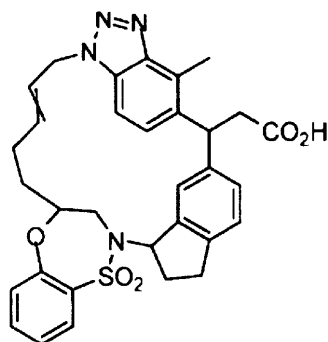
【1156】

10

実施例267

2-{34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]ペンタトリアコンター-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-ウンデカエン-25-イル}酢酸

【化992】



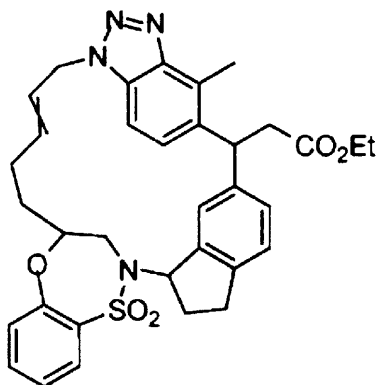
20

【1157】

2-{34-メチル-3,3-ジオキソ-10-オキサ-3λ⁶-チア-2,17,18,19-テトラアザヘプタシクロ[24.5.2.1^{2,11}.1^{20,24}.0^{4,9}.0^{17,21}.0^{29,32}]ペンタトリアコンター-4(9),5,7,14,18,20(34),21,23,26(33),27,29(32)-ウンデカエン-25-イル}酢酸エチル

30

【化993】



40

DCM (50 mL) 中、3-(1-アリル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-(ブト-3-エン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)プロパン酸エチル(0.3442 g, 0.537 mmol)の溶液に、DCM (1 mL) 中、ベンジリデン-

50

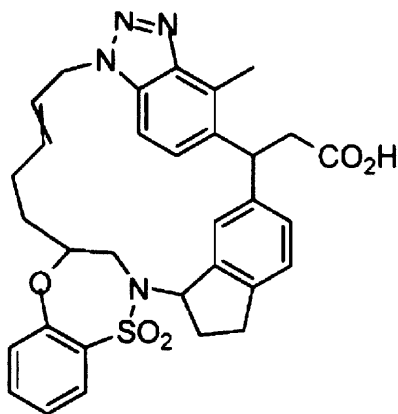
ビス（トリシクロヘキシルホスフィン）ージクロロルテニウム（0.046 g、0.054 mmol）を加えた。得られた反応混合物を還流下で48時間攪拌し、この間の24時間目にグラブスの第二世代触媒（46 mg）を加えた。この反応混合物を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、目的生成物2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサー-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 1¹. 1²⁰, 2⁴. 0⁴, 9. 0¹⁷, 2¹. 0²⁹, 3²] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 14, 18, 20 (34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸エチル（42.7 mg、0.070 mmol、収率12.97%）を得た。LC-MS m/z 613.1 (M+H)⁺, 1.20分（保持時間）。

10

【1158】

2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサー-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 1¹. 1²⁰, 2⁴. 0⁴, 9. 0¹⁷, 2¹. 0²⁹, 3²] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 14, 18, 20 (34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸

【化994】



20

MeOH（2 mL）中、2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサー-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 1¹. 1²⁰, 2⁴. 0⁴, 9. 0¹⁷, 2¹. 0²⁹, 3²] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 14, 18, 20 (34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸エチル（45 mg、0.073 mmol）の溶液に、NaOH（2 N）（14.69 mg、0.367 mmol）を加え、得られた懸濁液を80℃で0.5時間攪拌した。この反応混合物をHCl（1 N）でpH約5に酸性化し、真空下で蒸発させ、逆相HPLCで精製し、目的生成物異性体1-2- {34-メチル-3, 3-ジオキソ-10-オキサー-3λ⁶-チア-2, 17, 18, 19-テトラアザヘプタシクロ [24. 5. 2. 1², 1¹. 1²⁰, 2⁴. 0⁴, 9. 0¹⁷, 2¹. 0²⁹, 3²] ペンタトリアコンター-4 (9), 5, 7, 14, 18, 20 (34), 21, 23, 26 (33), 27, 29 (32)-ウンデカエン-25-イル} 酢酸（5.4 mg、9.24 μmol、収率12.58%）を得たを得た。LC-MS m/z 585.3 (M+H)⁺, 0.94分（保持時間）。

30

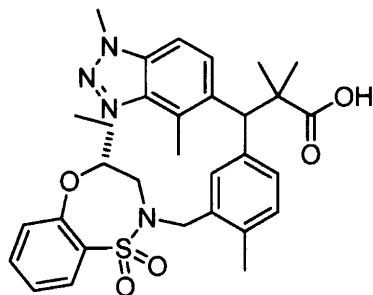
40

【1159】

実施例268

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸

【化 9 9 5】

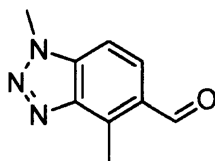


10

【1 1 6 0】

1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-カルバルデヒド

【化 9 9 6】



20

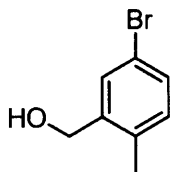
n-BuLi (ヘキサン中 1.6 M) (7.36 mL、11.78 mmol) および臭化エチルマグネシウム (ヘキサン中 1.0 M) (8.49 mL、8.49 mmol) の溶液をトルエン (30 mL) で希釈し、 -78°C に冷却した。この溶液を -78°C で 40 分間攪拌し、その後、THF (10.00 mL) 中、5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (2.4 g、10.62 mmol) の溶液を加えた。得られた暗色溶液を 1 時間攪拌し、その間に冷却浴を -15°C に温めた。この溶液に DMF (4.97 mL、64.2 mmol) を加え、得られた溶液を $-15 \sim -10^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した後、冷却浴を外した。さらに 1.5 時間後、この反応物を飽和 NH_4Cl 溶液 (25 mL) の滴下により急冷し、水 (50 mL) および EtOAc (50 mL) で希釈した。層に分け、水相を EtOAc (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、エチル酢酸/ヘキサンを用いて精製し、1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-カルバルデヒド (1.07 g、5.92 mmol、収率 55.8%) を琥珀色の固体として得た。LC-MS m/z 175.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$, 0.58 分 (保持時間)。

30

【1 1 6 1】

(5-ブロモ-2-メチルフェニル) メタノール

【化 9 9 7】



40

THF (50 mL) 中、5-ブロモ-2-メチル安息香酸 (10.0 g、46.5 mmol) の攪拌溶液に、 0°C で、LAH (46.5 mL、46.5 mmol、THF 中 1 M) を滴下した。0.5 時間後、この反応物は乳白色になり、その後、さらに 1.5 時間攪拌した。次に、この反応物を 0°C で、水中飽和 Na_2SO_4 の滴下で急冷した。この反応物を Et_2O (100 mL) および水 (100 mL) で希釈した。有機相を水相から分

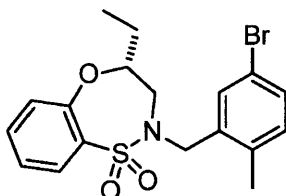
50

離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、エチル酢酸ヘキサンを用いて精製し、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール(7.3g、34.1mmol、収率73.4%)を白色固体として得た。LC-MS m/z 182.8 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺, 0.78分(保持時間)。

【1162】

1, 1-二酸化(R)-2-(5-ブロモ-2-メチルベンジル)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン

【化998】



10

乾燥THF(35mL)中、1, 1-二酸化(R)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(593mg、2.61mmol)、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール(500mg、2.487mmol)およびADDP(1255mg、4.97mmol)の溶液に、トリブチルホスフィン(1.227mL、4.97mmol)を加えた。15分後、この反応物に曇りが出た。この反応物をさらに18時間攪拌した。次に、この反応物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、ヘキサンEtOAcを用いて精製し、1, 1-二酸化(R)-2-(5-ブロモ-2-メチルベンジル)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(825mg、1.608mmol、収率64.7%)を白色固体として得た。LC-MS m/z 410.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 1.31分(保持時間)。

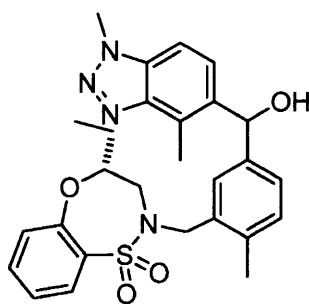
20

【1163】

1, 1-二酸化(4R)-2-(5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルベンジル)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン

30

【化999】



40

乾燥THF(24mL)中、1, 1-二酸化(R)-2-(5-ブロモ-2-メチルベンジル)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(360mg、0.877mmol)の攪拌溶液に、-78℃で、*n*-BuLi(0.658mL、1.053mmol)を加えた。この反応混合物を-78℃で30分間攪拌した後、1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-カルバルデヒド(184mg、1.053mmol)を加えた。この反応物を-78℃で1時間攪拌し、その後30分かけて0℃まで徐々に温めた。次に、それを室温で1時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl (10mL)で急冷し、EtOAc(20mL)で希釈した。二相に分け、有機相を真空濃縮した。残渣を逆相HPLC $\text{CH}_3\text{CN}/$

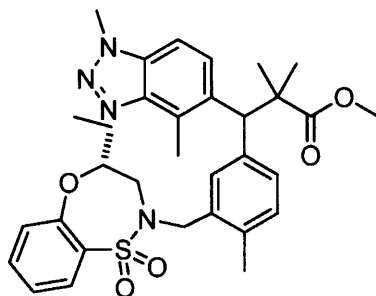
50

H₂O (0.1% TFA) で精製し、1, 1-二酸化(4R)-2-(5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルベンジル)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(250mg、0.395mmol、収率45.0%)を白色泡沫として得た。LC-MS m/z 507.1 (M+H)⁺, 1.06分(保持時間)。

【 1 1 6 4 】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3- (3- ((R) -4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベン
ゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル
)-2, 2-ジメチルプロパン酸メチル

【化 1 0 0 0】

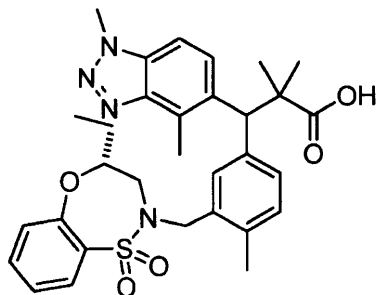


乾燥DCM (2 mL) 中、1, 1-二酸化(4R)-2-(5-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルベンジル)-4-エチル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン(50 mg, 0.099 mmol)の溶液に、0℃で、四塩化タタン(0.099 mL, 0.099 mmol)を加えた。この反応物を10分間攪拌し、この反応物を0℃に維持しながら、((1-メトキシ-2-メチルプロプ-1-エン-1-イル)オキシ)トリメチルシラン(0.040 mL, 0.197 mmol)を加え、さらに20分間攪拌した。次に、この反応物を飽和NaHCO₃溶液の添加で急冷し、白色沈澱が生じた。その後、この反応混合物をDCM (10 mL)で希釈し、有機層を分離し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより、エチル酢酸ヘキサンを用いて精製し、3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1, 4, 5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸メチル(49 mg, 0.083 mmol、収率84%)を無色の固体として得た。LC-MS m/z 591.2 (M+H)⁺, 1.30分(保持時間)。

【 1 1 6 5 】

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)
-3- (3- ((R)-4-エチル-1, 1-ジオキシド-3, 4-ジヒドロ-2H-
ベンゾ [b] [1, 4, 5] オキサチアゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフエニ
ル) -2, 2-ジメチルプロパン酸

【化1001】



10

THF (2 mL) および水 (2.000 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸メチル (55 mg, 0.093 mmol) の攪拌溶液に、LiOH (2.230 mg, 0.093 mmol) を加え、18時間室温で攪拌した。反応は進まなかった。この反応物を4時間80℃に加熱した。この場合にも反応は進まなかった。この反応物を20 mLのマイクロ波バイアルに移し、30分間100℃に加熱した。反応は約30%進んだに過ぎなかった。この反応物を再びマイクロ波反応器に入れ、この時には60分間125℃に加熱した。この反応物を1N HClで中和し、逆相HPLC (CH₃CN/H₂O (0.1% TFA)) で精製し、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (30 mg, 0.052 mmol, 収率55.9%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 577.2 (M+H)⁺, 1.13分 (保持時間)。

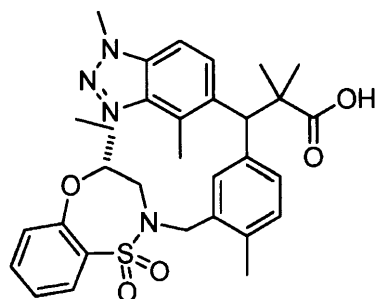
20

【1166】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (別法合成)

30

【化1002】



40

乾燥DCM (6 mL) 中、1,1-二酸化(4R)-2-(5-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルベンジル)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン (170 mg, 0.336 mmol) の溶液に、0℃で、((1-メトキシ-2-メチルプロペ-1-エン-1-イル)オキシ)トリメチルシラン (0.136 mL, 0.671 mmol) および四塩化チタン (0.336 mL, 0.336 mmol) を加えた。この反応物を30分間攪拌し、この時点で、反応混合物を濃縮し、MeOH (6 mL) に再溶解させ、マイクロ波バイアルに移した。次に、この溶液に、水 (

50

3 mL) 中、LiOH (48.2 mg、2.013 mmol) の溶液を加えた。白色の曇りのある混合物が生じたので、この中間体をより良く溶かすために THF (3 mL) を加えた。次に、この反応混合物をマイクロ波にて 125 °C で 5 時間加熱した。この反応混合物を、ギ酸を用いて酸性化し、濃縮した。残渣を逆相 HPLC CH₃CN/H₂O (0.1% TFA) により精製し、3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (75.2 mg、0.130 mmol、収率 38.9%) を白色固体として得た。LC-MS m/z 577.2 (M+H)⁺, 1.13 分 (保持時間)。

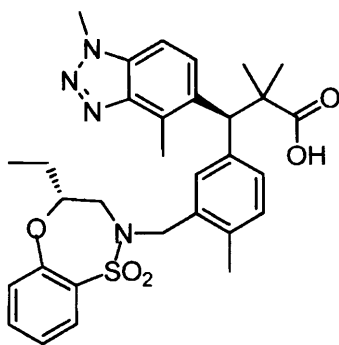
10

【1167】

実施例 269

(S)-3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【化1003】

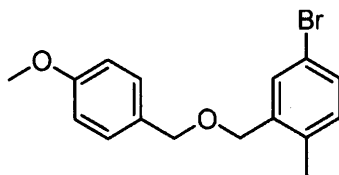


20

【1168】

4-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1-メチルベンゼン

【化1004】



30

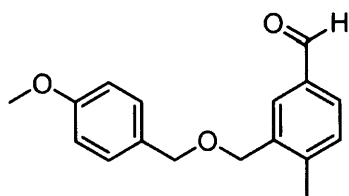
乾燥 DMF (800 mL) 中、(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (100 g、497 mmol) の攪拌溶液に、NaH (21.88 g、547 mmol) を加えた。この反応混合物を 30 分間攪拌した後、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン (82 g、522 mmol) を 0 °C で加え、この反応混合物をさらに 2 時間室温で攪拌した。次に、この反応物を Et₂O (200 mL) および水 (200 mL) で希釈した。有機相をブライン (300 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル: EtOAc = 10:1) により精製し、4-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1-メチルベンゼン (140 g、436 mmol、収率 88%) を透明な油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.27 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.49 (s, 2 H), 4.54 (s, 2H), 6.92 (d, J = 8.8, 2H), 6.94 (d, J = 8.4, 1H), 7.31-7.35 (m, 3H), 7.54 (d, J = 2, 1H)。

40

【1169】

50

3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルベンズアルデヒド
【化1005】



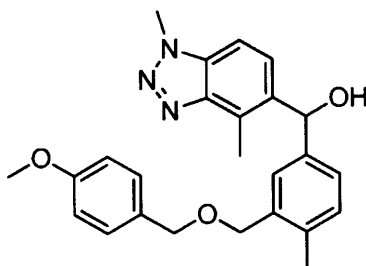
-78℃、N₂下、THF (800 mL) 中、4-ブロモ-2-((4-メトキシベン
ンジル)オキシ)メチル)-1-メチルベンゼン (80 g、249 mmol) の攪拌溶液
に、n-BuLi (120 mL、299 mmol) を注意深く加えた。この反応混合物を
-78℃で65分間攪拌した後、DMF (38.6 mL、498 mmol) を加えた。こ
の反応混合物を-78℃~25℃でさらに30分間攪拌した。この混合物を飽和NH₄C
l (300 mL) で急冷し、EtOAc (2×500 mL) で抽出し、有機層を水 (30
0 mL) およびブライン (2×100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮
した。残渣を石油エーテル:EtOAc=10/1 (2000 mL) で洗浄し、目的生成
物3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルベンズアルデヒド (50
g、185 mmol、収率74.3%) を固体として得た。LC-MS m/z 288.1 (M+H₂O)
⁺, 2.04分 (保持時間)。

10

20

【1170】

(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-
-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル)メタノール
【化1006】



30

乾燥THF (500 mL) 中、5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]
トリアゾール (36 g、159 mmol) の攪拌溶液に、-78℃、N₂の
保護下で、t-ブチルリチウム (147 mL、191 mmol) を加えた。この反応物を
-78℃で0.5時間攪拌し、その後、乾燥THF (500 mL) 中、3-((4-メ
トキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルベンズアルデヒド (43.0 g、159
mmol) の溶液を加えた。それを-78℃で1.5時間攪拌した後、室温に温め、1時
間、絶えず攪拌した。反応が完了した後、この混合物に飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL)
を加え、この混合物をEtOAc (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機層を
ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物が油状物として得られ、
シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc:石油エーテル=1:5) により精製し、(1,
4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-
-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル)メタノール (24
g、57.5 mmol、収率36.1%) を透明な油状物として得た。LC-MS m/z 418.
2 (M+H)⁺, 2.05 (保持時間)。

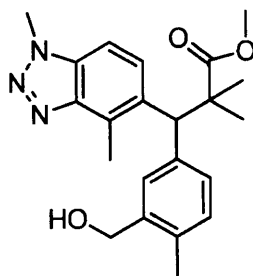
40

【1171】

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-
3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン
酸メチル

50

【化1007】



10

DCM (250.0 mL) 中、(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) (3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル) メタノール (15.0 g、35.9 mmol) の溶液に、((1-メトキシ-2-メチルプロプ-1-エン-1-イル)オキシ)トリメチルシラン (12.53 g、71.9 mmol) を加えた。この反応物に 0℃で、N₂ 保護下、DCM (20 mL) 中、四塩化チタン (3.96 mL、35.9 mmol) をゆっくり加えた。この混合物を 0℃で N₂ 保護下、0.5 時間攪拌した後、室温に温め、4 時間、絶えず攪拌した。この反応物を 0℃で 100 mL の飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ、有機層を分離した。水層を DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。濾過および濃縮後、残渣をショートシリカカラム (で石油エーテル: EtOAc = 1:1 溶出) で精製し、3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸メチル (3.0 g、7.63 mmol、収率 21.23%) を固体として得た。LC-MS m/z 382.2 (M+H)⁺, 1.82 (保持時間)。

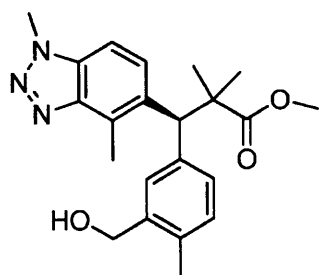
20

【1172】

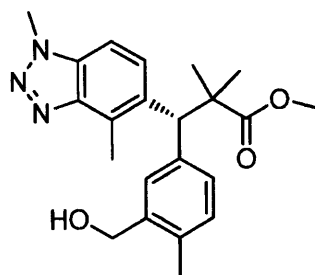
3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸 (S)-メチルおよび 3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸 (R)-メチル

30

【化1008】



異性体 1



異性体 2

40

3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸メチル (4.5 g、11.80 mmol) をキラル SFC により分割し、3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸 (S)-メチル (1.4 g、29.6%、異性体 1) および 3-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸 (R)-メチル (1.1 g、23

50

. 22%、異性体2)を得た。

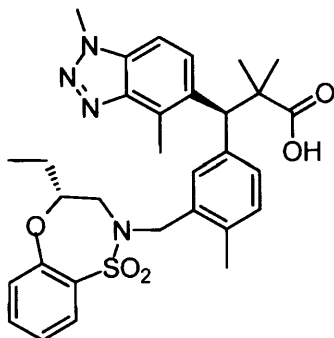
異性体1 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.25 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 9.2$, 1H)。

異性体2 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.24 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 4.26 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 1.2$, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$, 1H)。

【1173】

(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【化1009】



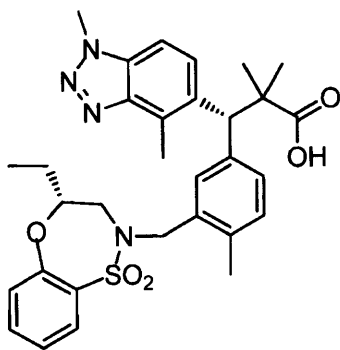
THF (5 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(134 mg、0.590 mmol)、PS-PPh₃ (492 mg、0.786 mmol)、次いで、DIAD (0.153 mL、0.786 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、真空濃縮し、再溶解させたMeOH (6.00 mL)。この溶液に、NaOH (3N) (0.786 mL、2.359 mmol) を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて130℃で2時間加熱した。この反応混合物にTHF (2 mL) を加え、この混合物を、マイクロ波照射を用いて130℃で1時間加熱した。この反応混合物にLiOH (47.1 mg、1.966 mmol) を加え、マイクロ波照射を用いて130℃で1時間、次いで、140℃で2時間、再び140℃でさらに2時間加熱した。この反応混合物をHCl (3N) でpH 4~5に酸性化し、真空濃縮し、逆相HPLCで精製し、目的生成物(S)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(106.1 mg、0.184 mmol、収率46.8%)を得た。LC-MS m/z 577.4 ($M+H$)⁺, 1.12分(保持時間)。

【1174】

実施例270

(R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸

【化 1 0 1 0】



10

THF (2 mL) 中、3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(R)-メチル(50 mg、0.131 mmol)の溶液に、1,1-二酸化(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン(44.7 mg、0.197 mmol)、PS-PPh₃(164 mg、0.262 mmol)、次いで、DIAD(0.051 mL、0.262 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で18時間攪拌し、濾過し、真空濃縮した。得られた残渣をMeOH(2.00 mL)およびTHF(1 mL)に再溶解させた。この溶液にNaOH(3N)(0.262 mL、0.786 mmol)およびLiOH(15.69 mg、0.655 mmol)を加えた。得られた反応混合物を、マイクロ波照射を用いて140℃で2時間加熱した。この反応混合物をHCl(3N)でpH4~5に酸性化し、真空濃縮し、逆相HPLCで精製し、目的生成物(R)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(25.2 mg、0.044 mmol、収率33.3%)を得た。LC-MS m/z 577.4 (M+H)⁺, 1.07分(保持時間)。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	417/10	(2006.01)	C 0 7 D	417/10	C S P
A 6 1 K	31/554	(2006.01)	A 6 1 K	31/554	
C 0 7 D	419/10	(2006.01)	C 0 7 D	419/10	
C 0 7 D	515/04	(2006.01)	C 0 7 D	515/04	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4192	(2006.01)	A 6 1 K	31/4192	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	C 0 7 D	405/12	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 1
C 0 7 D	291/02	(2006.01)	C 0 7 D	291/02	
C 0 7 D	291/08	(2006.01)	C 0 7 D	291/08	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	419/14	(2006.01)	C 0 7 D	419/14	
C 0 7 D	513/04	(2006.01)	C 0 7 D	513/04	3 9 1
C 0 7 D	515/18	(2006.01)	C 0 7 D	515/18	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	281/02	(2006.01)	C 0 7 D	281/02	
A 6 1 K	31/5415	(2006.01)	A 6 1 K	31/5415	

(73)特許権者 504162110

アステックス、セラピューティックス、リミテッド

A S T E X T H E R A P E U T I C S L I M I T E D

イギリス国ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、4 3 6

(74)代理人 100091982

弁理士 永井 浩之

(74)代理人 100091487

弁理士 中村 行孝

(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
- (74)代理人 100176083
弁理士 松山 祐子
- (72)発明者 ジェフリー、チャールズ、ベーム
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 トーマス、グランマー、デイビス
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 アリソン、ジョーアン、ウルフォード
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 シャーロット、メアリー、グリフィス—ジョーンズ
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 ヘンドリカ、マリア、ヘラルダ、ピレムス
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、コトン、サドラーズ、クローズ、10
- (72)発明者 デイビッド、ノートン
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 ゴードン、サクスティ
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 トーマス、ダニエル、ハイトマン
イギリス国ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、ミルトン、ロード、ケンブリッジ、サイエンス、パーク、436
- (72)発明者 ティンディー、リ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ジェフリー、ケイ、カーンズ
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ロデリック、エス、デイビス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709
- (72)発明者 ホンシン、ヤン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、キング、オブ、プルシア、スウェードランド、ロード、709

審査官 三木 寛

- (56)参考文献 国際公開第2002/100812 (WO, A1)
国際公開第2013/067036 (WO, A1)
特表2011-508787 (JP, A)
国際公開第2013/122028 (WO, A1)
特表2012-500188 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 249/18
C07D 281/02
C07D 291/02
C07D 291/08
C07D 401/12
C07D 403/12

C07D 405/12

C07D 417/10

C07D 417/14

C07D 419/10

C07D 419/14

C07D 471/04

C07D 513/04

C07D 515/04

C07D 515/18

CAplus/REGISTRY (STN)