

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013年2月7日(07.02.2013)

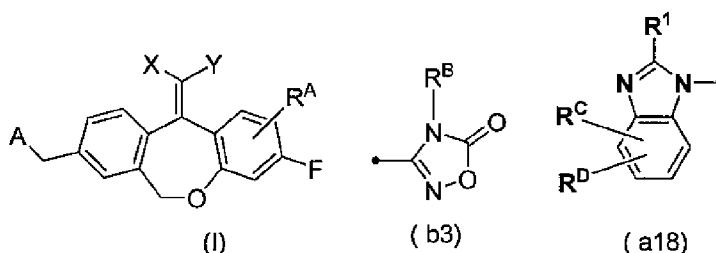


(10) 国際公開番号
WO 2013/018899 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 495/04* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/069876
- (22) 国際出願日: 2012年8月3日(03.08.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-169701 2011年8月3日(03.08.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社(Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 山本 圭介(YAMAMOTO, Keisuke). 田村 友裕(TAMURA, Tomohiro). 中村 梨菜(NAKAMURA, Rina). 上野 公久(UENO, Kimihisa). 細江 慎太郎(HOSOE, Shintaro).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: DIBENZOOXEPIN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジベンゾオキセピン誘導体



(57) Abstract: Provided are: a dibenzooxepin derivative represented by general formula (I) [wherein Y represents a hydrogen atom or the like; R^A represents a hydrogen atom or the like; X represents a group represented by formula (b3) (wherein R^B represents a hydrogen atom or the like) or the like; A represents a group represented by formula (a18) (wherein R¹ represents a hydrogen atom or the like) or the like; and R^C and R^D are the same as or different from each other and independently represent a hydrogen atom or the like) or the like] or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which has a PPAR_γ agonistic activity and the like and is useful as, for example, a therapeutic agent and/or a prophylactic agent for type-2 diabetes or the like; and others.

(57) 要約: PPAR_γ 作動活性などを有し、2型糖尿病などの治療剤および/または予防剤などとして有用な下記一般式(I)式中、Yは水素原子などを表し、R^Aは水素原子などを表し、Xは式(b3)式中、R^Bは水素原子などを表す)などを表し、Aは式(a18)式中、R¹は水素原子などを表し、R^CおよびR^Dは同一または異なって水素原子などを表す)などを表す]で表されるジベンゾオキセピン誘導体またはその薬学的に許容される塩などを提供する。

WO 2013/018899 A1

明 細 書

発明の名称：ジベンゾオキセピン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR) γ 作動活性を有し、例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患、炎症性疾患、炎症性神経精神疾患、神経変性性神経精神疾患などの治療および／または予防剤として有用なジベンゾオキセピン誘導体などに関する。

背景技術

[0002] ペルオキシソーム増殖活性化受容体 (PPAR) はリガンド活性化転写因子の核レセプタースーパーファミリーのメンバーである。PPARの3種類のサブタイプ、すなわち、PPAR α 、PPAR γ 、およびPPAR δ がマウスおよびヒトからクローン化されている。PPARは炭水化物および脂質代謝、ならびに免疫調節および炎症性反応の重要な核内ホルモン受容体として知られている。PPARを活性化する化合物類は、代謝性症候群、肥満、前糖尿病、2型糖尿病またはその他のインスリン抵抗性症候群、高血圧、アテローム動脈硬化症、脂肪血症、乾癬などの炎症性皮膚疾患、炎症性腸疾患、多発性硬化症やアルツハイマー病などの炎症性神経変性病など、種々の臨床的疾患の処置および予防のために有用であるとの報告がある。特にPPAR γ は脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしていると言われる。肥大化した脂肪細胞は、インスリン抵抗性を惹起するサイトカインであるTNF- α や遊離脂肪酸を多く分泌しているが、ピオグリタゾン、ロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン誘導体は、PPAR γ を活性化することにより、肥大化した脂肪細胞をアポトーシスによって減少させ、さらに前駆脂肪細胞から正常な機能を有する小型脂肪細胞への分化を促進することでインスリン抵抗性を改善することが報告されている（非特許文献1、2）。すでに、ピオグリタゾンとロシグリタゾンのPPAR γ 作動薬が糖尿

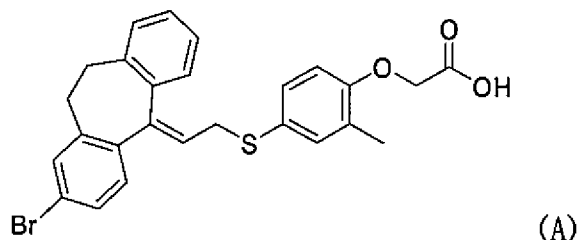
病治療薬として臨床的に用いられている（特許文献1、2）。

[0003] PPAR γ 作動薬は、糖尿病以外にも、メタボリックシンドローム、肥満、前糖尿病状態である耐糖能異常およびその他のインスリン抵抗性症候群、高血圧、アテローム性動脈硬化症、高脂血症、乾癬などの炎症性疾患、炎症性腸疾患、などの疾患の治療および／または予防剤として有用である。

PPAR γ に対する選択的な部分作動薬は既存の完全作動薬（チアゾリジンジオン誘導体など）と比較し、体重増加、脂肪細胞蓄積などの副作用を伴わないことが報告されている（非特許文献3）。

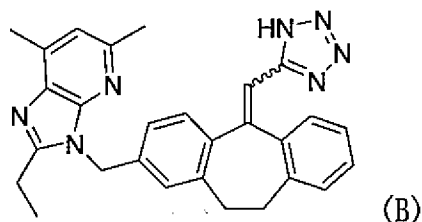
[0004] 下記式（A）で表される3環系化合物およびその誘導体がPPAR作動薬／拮抗薬／調節剤として知られている（特許文献3）。

[0005] [化1]



[0006] 3環系化合物である下記式（B）で表される化合物およびその誘導体が、アンジオテンシンII受容体拮抗作用に基づく優れた降圧作用を有することが知られている（特許文献4参照）。

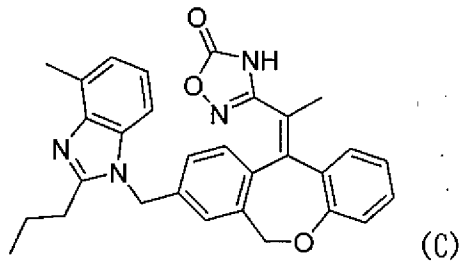
[0007] [化2]



[0008] 3環系化合物である下記式（C）で表される化合物およびその誘導体が、PPAR γ 作動薬として知られている（特許文献5参照）。

[0009]

[化3]



先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：特開昭61-267580号公報
特許文献2：特開平1-131169号公報
特許文献3：国際公開第2005/105736号パンフレット
特許文献4：特開平6-228065号公報
特許文献5：国際公開第2010/016549号パンフレット

非特許文献

- [0011] 非特許文献1：ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1995年、第270巻、p. 12953
非特許文献2：ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1996年、第39巻、p. 665
非特許文献3：モレキュラー・エンドクリノロジー (Molecular Endocrinology)、2003年、17巻、4号、p. 662

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0012] 本発明の目的は、ペルオキシソーム増殖活性化受容体 γ (PPAR γ) 作動活性を有する新規なジベンゾオキセピン誘導体またはその薬学的に許容される塩などを提供することにある。本発明で提供されるジベンゾオキセピン誘導体またはその薬学的に許容される塩は、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性

皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患など、の治療および/または予防剤として有用である。

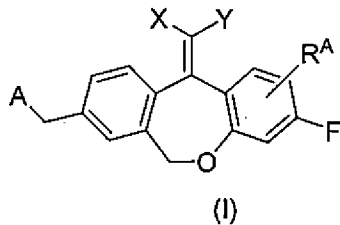
[0013] また別の目的は、ジベンゾオキセピン誘導体を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明は以下の(1)~(30)に関する。

(1)一般式 (I)

[0015] [化4]



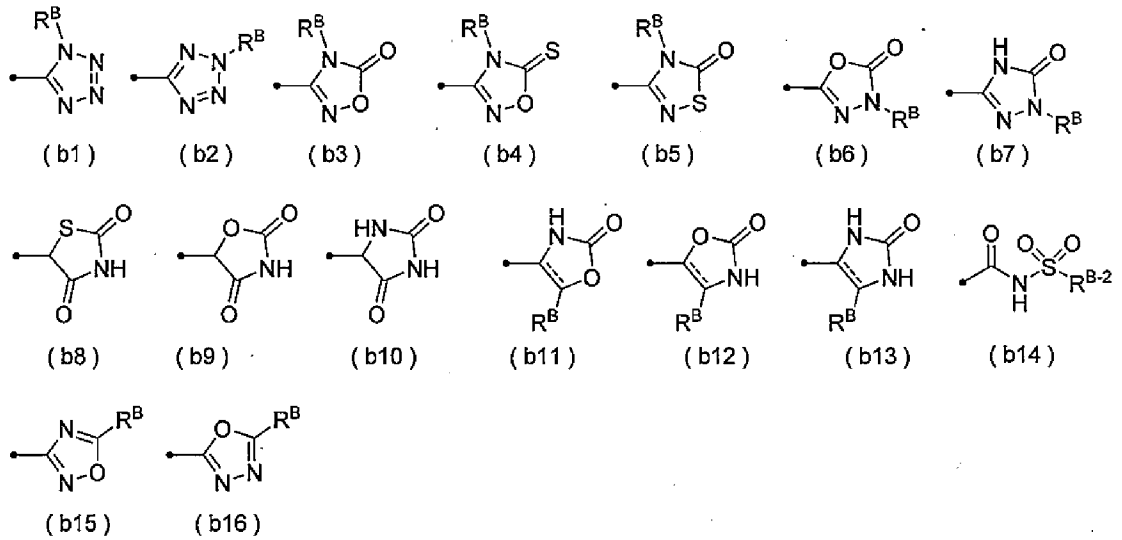
[0016] [式中、Yは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたはハロゲンを表し、

R^Aは、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、または低級アルキルを表し、

Xは、式 (b1) ~ (b16)

[0017]

[化5]

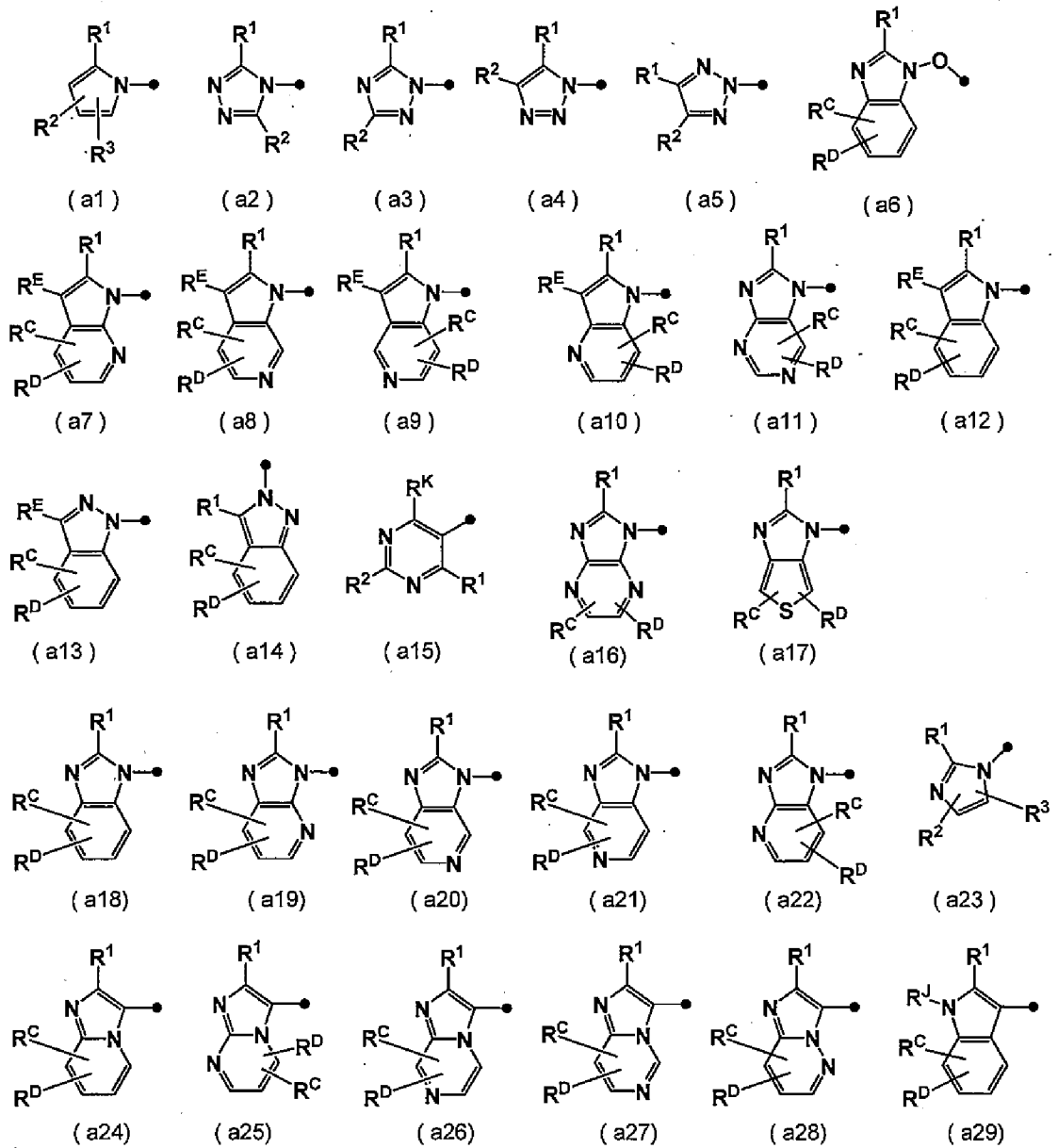


[0018] (式中、 R^{B-2} は、置換基を有してもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、 R^B は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、破線は存在しないかまたは単結合を表す) を表し、

Aは、式 (a1) ~ (a29)

[0019]

[化6]



[0020] (式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、 $-NR^fR^g$ (式中、 R^f および R^g は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^f と R^g が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒にって置

換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニル、置換基を有していてもよいアリーールオキシ、置換基を有していてもよいアリーール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルオキシを表し、 R^C 、 R^D および R^E は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、 $-NR^{Fa}R^{Ga}$ (式中、 R^{Fa} および R^{Ga} は、それぞれ前記 R^F および R^G と同義である)、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは $-CONR^H R^I$ (式中、 R^H および R^I は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^H と R^I が、隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)を表し、 R^J は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリーール、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、 R^K は、水素原

子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルまたは $-NR^{Fb}R^{Gb}$ （式中、 R^{Fb} および R^{Gb} は、それぞれ前記 R^F および R^G と同義である）を表す]で表される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

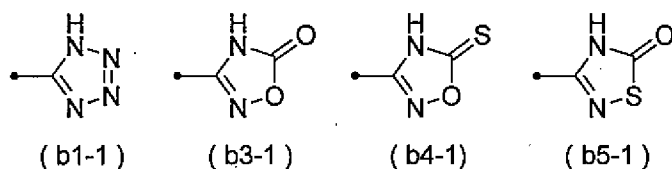
(2) Yが、ハロゲン、低級アルキルまたはシクロアルキルである、(1)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(3) Yが、低級アルキルである、(1)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(4) Yが、シクロアルキルである、(1)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(5) Xが、式 (b1-1)、(b3-1)、(b4-1) または (b5-1)

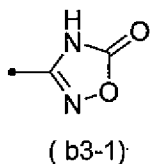
[0021] [化7]



[0022] である、(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(6) Xが、式(b3-1)

[0023] [化8]

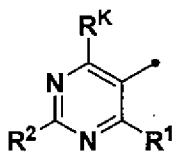


[0024] である(1)、(2)、(3)または(4)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

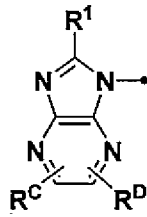
(7) Aが、式(a15)、(a16)、(a17)、(a18)、(a19)、(a21)、(a22)、(a23)、(a24)、(a25)、(a26)、(a28)または(a29)

[0025]

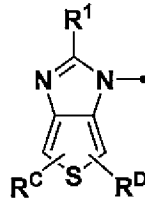
[化9]



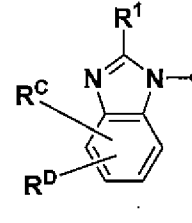
(a15)



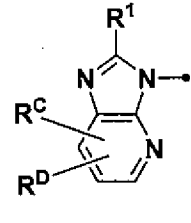
(a16)



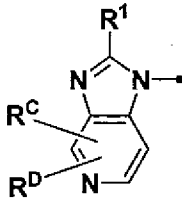
(a17)



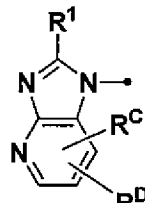
(a18)



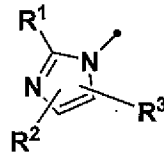
(a19)



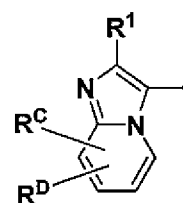
(a21)



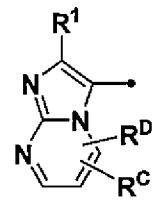
(a22)



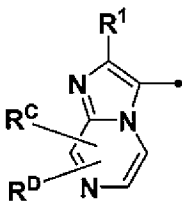
(a23)



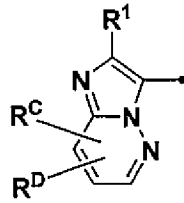
(a24)



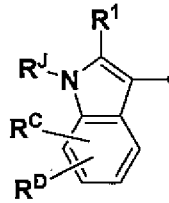
(a25)



(a26)



(a28)

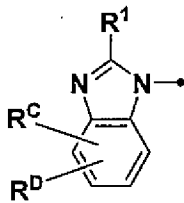


(a29)

[0026] (式中、 R^1 , R^2 , R^3 , R^C , R^D , R^K , および R^J は、それぞれ前記と同義である)である(1), (2), (3), (4), (5)または(6)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(8) Aが、式(a18)

[0027] [化10]



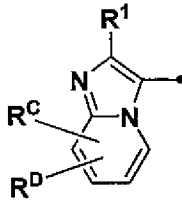
(a18)

[0028] (式中、 R^1 , R^C , および R^D は、それぞれ前記と同義である)

である(1), (2), (3), (4), (5)または(6)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(9) Aが、式(a24)

[0029] [化11]



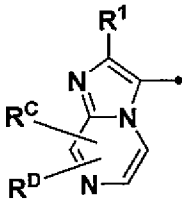
(a24)

[0030] (式中、 R^1 、 R^C 、および R^D は、それぞれ前記と同義である)

である(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(10) Aが、式(a26)

[0031] [化12]



(a26)

[0032] (式中、 R^1 、 R^C 、および R^D は、それぞれ前記と同義である)

である(1)、(2)、(3)、(4)、(5)または(6)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(11) R^1 が、シアノ； ハロゲン； 低級アルコキシ； 置換数1～3のハロゲン、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、シクロアルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル； 置換数1～3のハロゲン、または低級アルキルで置換されていてもよいシクロアルキル； 芳香族複素環基； 脂肪族複素環基； またはジ低級アルキルアミノである(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)または(10)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(12) R^1 が、置換数1～3のハロゲンまたは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキルである(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)ま

たは(10)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(13) R¹が、シクロアルキルである(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9)または(10)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(14) R^cおよびR^dが、同一または異なって、水素原子；シアノ；置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；置換数1～3のハロゲンで置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルキルスルファニル；低級アルキルスルホニル；シクロアルキル；低級アルキニル；-CONR^{H-1}R^{I-1}（式中、R^{H-1}およびR^{I-1}は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキルを表すか、またはR^{H-1}とR^{I-1}が、隣接する窒素原子と一緒にあって含窒素複素環基を形成する）；-NR^{Fa-1}R^{Ga-1}（式中、R^{Fa-1}およびR^{Ga-1}は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す）；またはハロゲンである、(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12)または(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(15) R^cおよびR^dが、同一または異なって、置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；置換数1～3のハロゲンで置換されていてもよい低級アルコキシ；またはハロゲンである、(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12)または(13)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(16) R^cが水素原子である、(14)または(15)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(17) R^aが水素原子またはハロゲンである(1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15)または(16)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(18) (1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

(19) (1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤。

(20) (1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤。

(21) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(20)記載の剤。

(22) (1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含むPPAR γ を作動させる方法。

(23) (1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含むPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防方法。

(24) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(23)記載の方法。

(25) PPAR γ 作動剤の製造のための(1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(26) PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための(1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(27) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(26)記載の使用。

(28) PPAR γ を作動させるのに使用するための(1)～(17)のいずれかに記載の

3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(29) PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための(1)～(17)のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

(30) PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である(29)記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

発明の効果

[0033] 本発明により、PPAR γ 機能調節活性を有する、例えば、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患など、の治療および／または予防剤として有用な、ジベンゾオキセピン誘導体またはその薬学的に許容される塩などが提供される。

[0034] 本発明のジベンゾオキセピン誘導体またはその薬学的に許容される塩は、ヒトでの代謝安定性に優れ、上記疾患に用いられる医薬品の有効成分として好ましい性質を有する。

また、本発明により、ジベンゾオキセピン誘導体を有効成分として含有するPPAR γ 機能調節剤が提供される。

発明を実施するための形態

[0035] 以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

一般式(I)の各基の定義において、

低級アルキルならびに低級アルコキシ、低級アルキルスルファニル、低級

アルキルスルホニル、低級アルカノイルオキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルアミノ、およびジ低級アルキルアミノの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~10のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどがあげられる。好ましくは、例えば直鎖または分岐状の炭素数1~6のアルキルがあげられ、より具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどがあげられる。ジ低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルアミノの2つの低級アルキル部分は、同一でも異なってもよい。

[0036] 低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~10のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニルなどがあげられる。好ましくは、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~6のアルケニルがあげられ、より具体的にはビニル、アリル、1-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルなどがあげられる。

[0037] 低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~10のアルキニルがあげられ、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニルなどがあげられる。好ましくは、例えば直鎖または分岐状の炭素数2~6のアルキニルがあげられ、より具体的にはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどがあげられる。

[0038] シクロアルキルとしては、例えば炭素数3~8のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどがあげられる。好ましくは、例えば炭素数3~6のシクロアルキルがあげられ、より具体的にはシクロプロ

ロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどがあげられる。
。

[0039] アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、例えば炭素数7~16のアラルキルがあげられ、より具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、フェニルペンチル、フェニルヘキシル、フェニルヘプチル、フェニルオクチル、フェニルノニル、フェニルデシル、ナフチルメチル、ナフチルエチル、ナフチルプロピル、ナフチルブチル、ナフチルペンチル、ナフチルヘキシル、アントリルメチル、アントリルエチルなどがあげられる。

[0040] アリールおよびアリールオキシのアリール部分としては、例えば炭素数6~14のアリールがあげられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、アズレニル、アントリルなどがあげられる。

脂肪族複素環基および脂肪族複素環カルボニルの脂肪族複素環基部分としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、アゼパニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ピラゾリニル、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾジオキサソリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロ-2H-クロマニル、ジヒドロ-1H-クロマニル、ジヒドロ-2H-チオクロマニル、ジヒドロ-1H-チオクロマニル、テトラヒドロキ

ノキサリニル、テトラヒドロキナゾリニル、ジヒドロベンゾジオキサニルなどがあげられる。好ましくは、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂肪族複素環基などがあげられ、より具体的には、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペリジニル、1,2,5,6-テトラヒドロピリジル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、5,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、オキサゾリジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオキサゾリジニル、チオモルホリニル、2H-オキサゾリル、2H-チオキサゾリルなどがあげられる。

[0041] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3~8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イソインドリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニルなどがあげられる。好ましくは、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基などがあげられ、より具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニ

ル、トリアジニルなどがあげられる。

[0042] 隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性複素環基（該縮環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、より具体的にはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジノ、アゼパニル、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、インドリル、イソインドリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチオキサゾリル、ベンゾイミダゾリジニル、ベンゾイミダゾリル、ジヒドロインダゾリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾピリジニル、プリニルなどがあげられる。好ましくは、少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性複素環基（該単環性複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）などがあげられ、より具体的には、ピロリジニル、ペペリジノ、ピロリル、イミダゾリジニル、イミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペラジニル、オキサゾリジニル、2H-オキサゾリル、チオキサゾリジニル、2H-チオキサゾリル、モルホリノ、チオモルホリニルなどがあげられる。

[0043] ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニル、置換基を有して

いてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイルおよび置換基を有していてもよいジ低級アルキルカルバモイルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、C₃₋₈シクロアルキル、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、C₁₋₁₀アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ、C₂₋₁₁アルカノイルオキシ、C₇₋₁₅アロイルオキシ、C₁₋₁₀アルキルスルファニル、-NR^XR^Y（式中、R^XおよびR^Yは同一または異なって、水素原子、C₁₋₁₀アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、芳香族複素環基、C₇₋₁₆アラルキル、C₂₋₁₁アルカノイル、C₇₋₁₅アロイル、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルまたはC₇₋₁₆アラルキルオキシカルボニルを表す）、C₂₋₁₁アルカノイル、C₇₋₁₅アロイル、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル、C₁₋₁₀アルキルカルバモイル、ジC₁₋₁₀アルキルカルバモイルなどからなる群から選ばれる置換基があげられる。

- [0044] 置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアラルキル、置換基を有していてもよいアラルキルオキシおよび置換基を有していてもよい芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数1~3の、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、C₁₋₁₀アルキル、トリフルオロメチル、C₃₋₈シクロアルキル、C₆₋₁₄アリール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、C₁₋₁₀アルコキシ、C₃₋₈シクロアルコキシ、C₆₋₁₄アリールオキシ、C₇₋₁₆アラルキルオキシ、C₂₋₁₁アルカノイルオキシ、C₇₋₁₅アロイルオキシ、C₁₋₁₀アルキルスルファニル、-NR^XR^Y（式中、R^XおよびR^Yは同一または異なって、それぞれ前記と同義である）、C₂₋₁₁アルカノイル、C₇₋₁₅アロイル、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル、C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル、C₁₋₁₀アルキルカルバモイル、ジC₁₋₁₀アルキルカルバモイルなどからなる群から選ばれる置換基があげられる。

- [0045] 置換基を有していてもよいシクロアルキル、置換基を有していてもよい脂

脂肪族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニルおよび置換基を有していてもよい隣接する窒素原子と一緒に形成される含窒素複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1~3の、オキソ、ハロゲン、ヒドロキシ、スルファニル、ニトロ、シアノ、カルバモイル、 C_{1-10} アルキル、トリフルオロメチル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{6-14} アリーール、脂肪族複素環基、芳香族複素環基、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルコキシ、 C_{6-14} アリーールオキシ、 C_{7-16} アラルキルオキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{7-15} アロイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 $-NR^X R^Y$ （式中、 R^X および R^Y は同一または異なって、それぞれ前記と同義である）、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{7-15} アロイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{6-14} アリーールオキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイル、ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルなどからなる群から選ばれる置換基があげられる。

[0046] ここで示した C_{1-10} アルキルならびに C_{1-10} アルコキシ、 C_{2-11} アルカノイルオキシ、 C_{1-10} アルキルスルファニル、 C_{2-11} アルカノイル、 C_{1-10} アルコキシカルボニル、 C_{1-10} アルキルカルバモイルおよびジ C_{1-10} アルキルカルバモイルの C_{1-10} アルキル部分としては、例えば前記低級アルキルの例示であげた基が例示される。ジ C_{1-10} アルキルカルバモイルにおける2つの C_{1-10} アルキルは同一でも異なっていてもよい。

[0047] C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{3-8} シクロアルコキシのシクロアルキル部分としては、例えば前記シクロアルキルの例示であげた基が例示される。

C_{6-14} アリーールならびに C_{6-14} アリーールオキシ、 C_{7-15} アロイル、 C_{7-15} アロイルオキシおよび C_{6-14} アリーールオキシカルボニルのアリーール部分としては、例えば前記アリーールの例示であげた基が例示される。

[0048] C_{7-16} アラルキルならびに C_{7-16} アラルキルオキシおよび C_{7-16} アラルキルオキシカルボニルの C_{7-16} アラルキル部分としては、例えば前記アラルキルの例示であげた基が例示される。

脂肪族複素環基、芳香族複素環基およびハロゲンは、それぞれ例えば前記脂肪族複素環基、前記芳香族複素環基および前記ハロゲンの例示であげた基

が例示される。

[0049] 化合物(I)の薬学的に許容される塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。化合物(I)の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

[0050] 次に化合物 (I) の製造法について説明する。

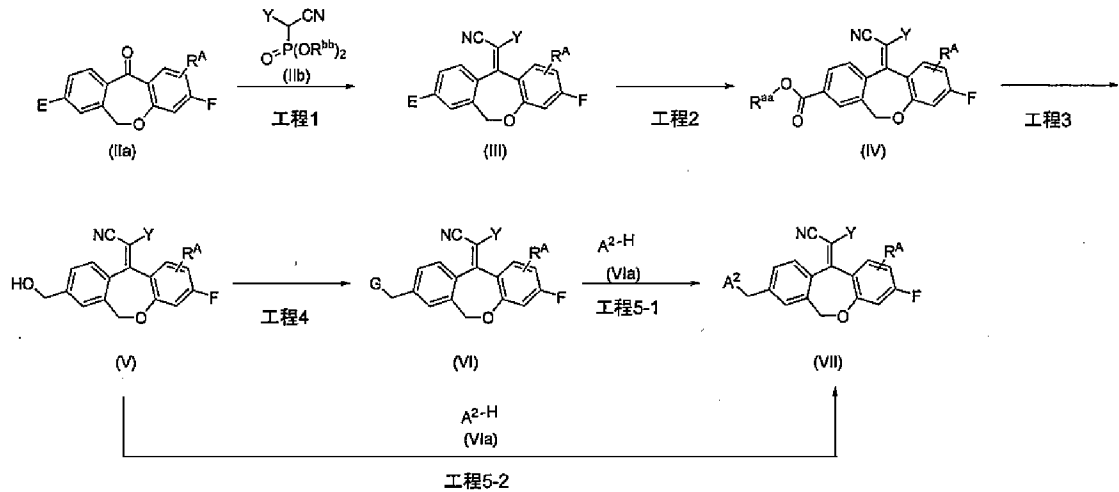
なお、以下に示す製造法において、定義した基が該製造法の条件下で変化するかまたは該製造法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入および除去方法 [例えば、プロテクティブ・グループズ・イン・オーガニック・シンセシス第3版 (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition)、グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons Inc. (1999年) などに記載の方法] などを用いることにより、目的化合物を製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

製造法 1

化合物 (I) の合成中間体である下記式(VII)で表される化合物は、以下の工程に従い製造することができる。

[0051]

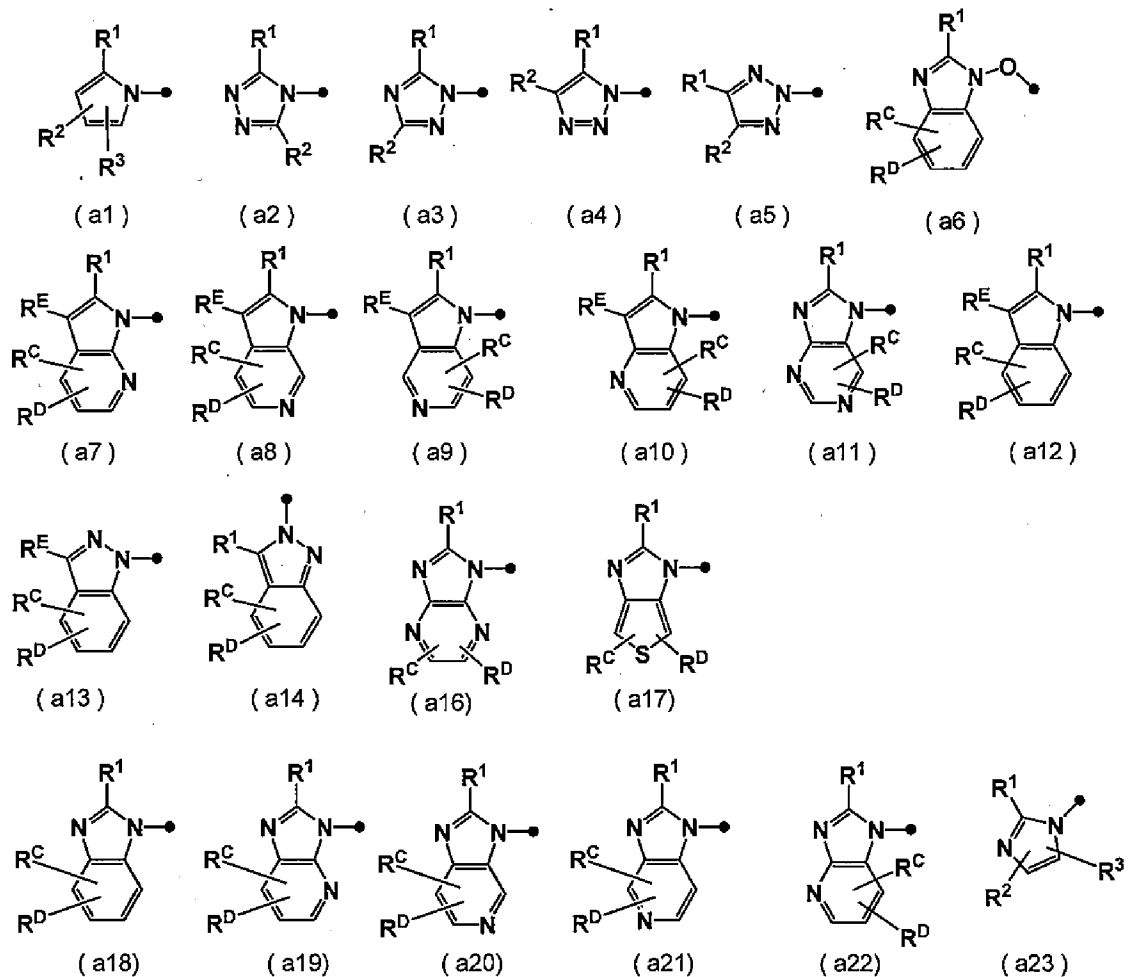
[化13]



[0052] [式中、 R^A および Y はそれぞれ前記と同義であり、 E は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシまたは p -トルエンスルホニルオキシなどを表し、 G は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を表し、 R^{aa} および R^{bb} はメチル、エチル、プロピルなどの低級アルキルを表し、 A^2 は(a1) ~ (a14)、(a16) ~ (a23)

[0053]

[化14]



[0054] (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^C 、 R^D および R^E はそれぞれ前記と同義である)を表す]

工程1

化合物 (III) は、化合物 (IIa) と1当量~5当量の化合物 (IIb) とを、1当量~大過剰の塩基の存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~120時間反応させることにより得ることができる。

[0055] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。溶媒としては、例

例えばジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリルなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

ここで、化合物 (IIa) はジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー、1996年、第39巻、p.246、またはEP2072507などに記載の方法により得ることができ、化合物 (IIb) は市販あるいは公知の方法 (例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサエティー・パーキン・トランザクション 1 (J.Chem.Soc. Perkin Trans.1)、1992年、p.313、シンセシス (Synthesis)、1987年、p.411) またはそれに準じた方法により得ることができる。

工程2

化合物 (IV) は、化合物 (III) を溶媒中、一酸化炭素と0.1~10当量の塩基および0.001~0.5当量のパラジウム触媒の存在下、-20℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0056] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、DBUなどがあげられる。

パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物などがあげられる。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどがあげられる。さらに上記の溶媒に加えて、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、THF、1,2-ジメトキシエタン(DME)、1,4-ジオキサン、DMF、DMA、NMPなどを単独もしくは混合して用いることができる。

工程3

化合物 (IV) を、1当量～大過剰の還元剤存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより、化合物 (V) を得ることができる。

[0057] 還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、リチウムアルミニウムヒドライド、ジイソブチルアルミニウムヒドライドなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジクロロメタン、ヘキサン、トルエンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程4

化合物 (VI) は、化合物 (V) を1当量～大過剰量のハロゲン化剤またはスルホニル化剤の存在下、溶媒中または無溶媒で、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることで得ることができる。ハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル； 三臭化リン； 三臭化ホウ素； トリフェニルホスフィン、2, 6-ルチジンおよび四塩化炭素の組み合わせ； トリフェニルホスフィン、2, 6-ルチジンおよび四臭化炭素の組み合わせ； メタンスルホニルクロリドおよび塩化リチウムの組み合わせ； メタンスルホン酸無水物および塩化リチウムの組み合わせ； メタンスルホニルクロリドおよび臭化リチウムの組み合わせ； メタンスルホン酸無水物および臭化リチウムの組み合わせ、などがあげられる。スルホニル化剤としては、トリフルオロメタンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、ベンゼンスルホニルクロリド、*p*-トルエンスルホニルクロリドなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、DMA、ジクロロメタン、ジクロロエタン、アセトニトリルなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程5-1

化合物 (VII) は、化合物 (VI) と1当量～5当量の化合物 (VIa) とを、必要により1当量～大過剰の塩基の存在下、溶媒中、 -20°C と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

[0058] 塩基としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミンなどがあげられる。溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、THF、アセトニトリル、イソプロピルアルコールなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0059] 化合物 (VIa) は市販あるいは公知の方法（例えば、米国特許第5332744号、欧州特許第400835号、特開平5 - 783228など）またはそれに準じた方法により得ることができる。

工程5-2

化合物 (VII) は、化合物 (V) を好ましくは1~10当量の化合物 (VIa) と、溶媒中、好ましくは1~10当量のホスフィン化合物および好ましくは1~10当量のアゾ化合物の存在下、-78℃と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

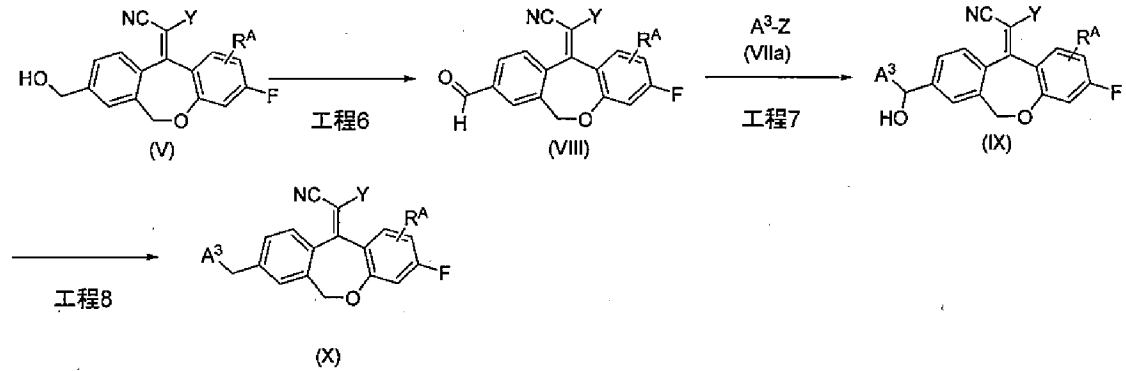
[0060] ホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどがあげられる。アゾ化合物としては、例えばジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジ-tert-ブチルアザジカルボキシレート (DBAD)、ジイソプロピルアザジカルボキシレート、N,N,N',N'-テトラメチルアザジカルボキサミド、1,1'-(アザジカルボニル)ジピペラジン、N,N,N',N'-テトライソプロピルアザジカルボキサミドなどがあげられる。用いられるホスフィン化合物とアゾ化合物の組み合わせとしては、例えばトリフェニルホスフィンとDEADもしくはDBADの組み合わせが好ましい。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMF、DMA

、NMPなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

製造法2

化合物 (I) の合成中間体である下記式(X) で表される化合物は、以下の工程に従い製造することができる。

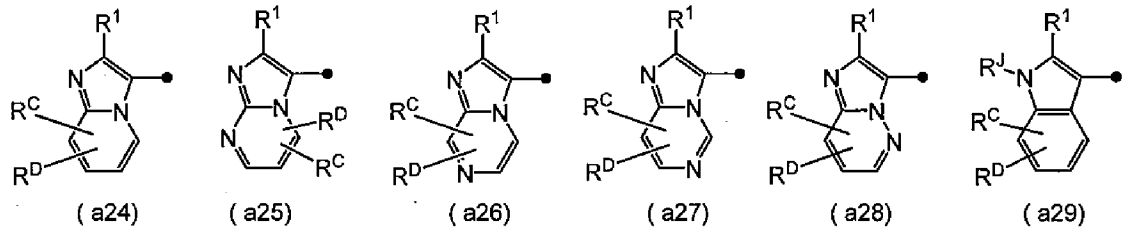
[0061] [化15]



[0062] [式中、 R^A およびYはそれぞれ前記と同義であり、Zは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表し、

A^3 は (a24) ~ (a29)

[0063] [化16]



[0064] (式中、 R^1 、 R^C 、 R^D および R^J は前記と同義である) を表す]

工程6

化合物 (VIII) は、化合物(V)を溶媒中、好ましくは1~10当量の酸化剤で、 -20°C と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~72時間処理することにより製造することができる。

[0065] 酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロム酸、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロロクロム酸ピリジニウム(PDC)、過マンガン酸カリウム、三酸化硫黄-ピリジン、オキソン(登録商標)、DMSO/塩化オキサリル、デスーマーチンペルヨージナン (DMPI) などがあげられる。溶媒としては、例

例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサン、DMF、DMA、NMP、DMSO、ピリジン、塩酸、酢酸、プロピオン酸、無水酢酸、硫酸、水などがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程7

化合物 (IX) は、化合物 (VIII) と (VIIa) とを好ましくは1~10当量の有機金属試薬の存在下、溶媒中、 -78°C と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0066] 有機金属試薬としては、例えばメチルリチウム、ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、フェニルリチウム、メチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムクロリド、フェニルマグネシウムクロリド、イソプロピルマグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体などがあげられる。溶媒としては、例えばトルエン、ジエチルエーテル、THF、DME、1,4-ジオキサン、ヘキサンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

工程8

化合物 (X) は、化合物 (IX) と、1当量~大過剰のアルキルクロロシランおよび1当量~大過剰のヨウ化ナトリウムを、溶媒中、 -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させるか、1当量~大過剰のアルキルシランおよび1当量~大過剰のトリフルオロ酢酸中、 -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0067] アルキルクロロシランとしては、例えばトリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、ジメチルジクロロシランなどがあげられる。溶媒としては、ジクロロメタン、ヘキサン、アセトニトリルなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。アルキルシランとしては、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリプロピルシラン、トリイソプロピルシランがあげられる。

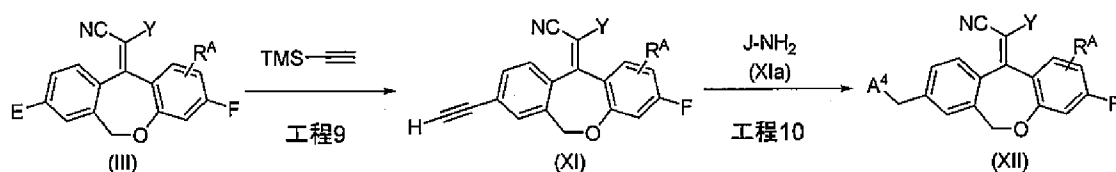
[0068] また、上記工程7および8以外の別法として、化合物 (X) は、化合物 (VIII) を好ましくは1~10当量の A^3 -H (式中、 A^3 は前記と同義である) と溶媒中、好ましくは1~10当量の還元剤および好ましくは1~10当量のブレンステッド酸の存在下、 -78°C と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、トリエチルシランなどがあげられる。ブレンステッド酸としては、例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、メタンスルホン酸などがあげられる。溶媒としては、例えばトルエン、THF、DME、1,4-ジオキサン、DMFなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いられる。

ここで化合物 (VIIa) は、市販あるいは公知の方法 (例えば、バイオ・オーガニック・アンド・ケミストリー・レター (Bioorganic and Chemistry Letter)、2008年、第18、p688) またはそれに準じた方法により得ることができる。

製造法3

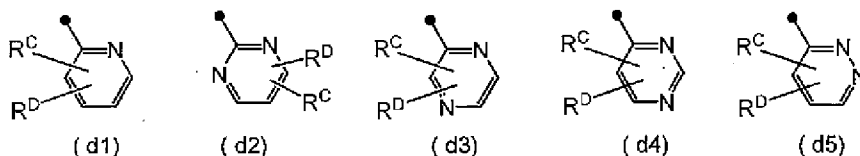
化合物 (I) の合成中間体である下記式 (XII) で表される化合物は、以下の工程に従い製造することができる。

[0069] [化17]



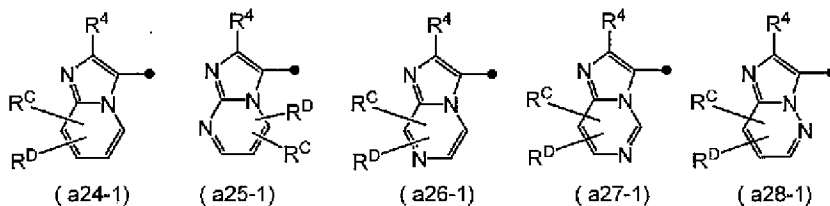
[0070] [式中E、 R^A およびYはそれぞれ前記と同義であり、Jは (d1) ~ (d5)

[0071] [化18]



[0072] (式中、 R^C 、 R^D はそれぞれ前記と同義である) で表され、 A^4 は (a24-1) ~ (a28-1)

[0073] [化19]



[0074] (式中、 R^4 は水素原子、低級アルキルまたはシクロアルキルを表し、 R^C および R^D はそれぞれ前記と同義である) を表す]

工程9

化合物 (XI) は、化合物 (III) を、例えばトルエン、ジオキサン、THF、DMF、DMAなどの溶媒中、0.001~0.5当量のヨウ化銅 (I)、1~10当量のトリメチルシリルアセチレン、好ましくは0.1~10当量の塩基および好ましくは0.001~0.5当量のパラジウム触媒の存在下、 -20°C と用いる溶媒の沸点との間の温度で、5分間~72時間反応させ、続いて、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、THF、DMF、DMAなどの溶媒中、例えば1~大過剰量の塩基もしくはテトラブチルアンモニウムフルオリドの存在下、 -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。上記工程は、生成物を単離することなく続けて反応液に塩基を加えていくことで、連続して行うこともできる。

[0075] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム tert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DBUなどがあげられる。パラジウム触媒としては、例えば酢酸パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム・ジクロロメタン1:1付加物、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウムなどがあげられる。

工程10

化合物 (XII) は、化合物 (XI) を、溶媒中、化合物 (XIa)、 $R^4\text{-CHO}$ (式中、 R^4 は前記と同義である)、好ましくは0.001~0.5当量のトリフルオロメタン

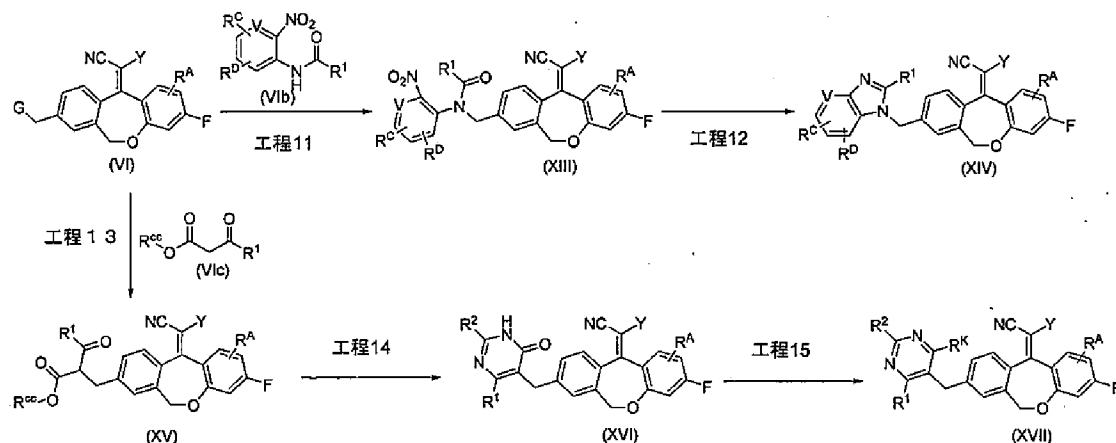
スルホン酸銅および好ましくは0.001~0.5当量の塩化銅の存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0076] R⁴-CHO(式中、R⁴は前記と同義である)としては、ホルムアルデヒド、プロパンカルボキシアルデヒド、シクロプロパンカルボキシアルデヒド、イソプロピルカルボキシアルデヒド、シクロブタンカルボキシアルデヒド、シクロペンタンカルボキシアルデヒドなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、DMF、DMAなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

製造法4

化合物(I)の合成中間体である下記式(XIV)、(XVII)で表される化合物は、以下の工程に従い製造することができる。

[0077] [化20]



[0078] (式中、G、R¹、R²、R^A、R^C、R^D、R^KおよびYはそれぞれ前記と同義であり、R^{cc}はメチル、エチルなどの低級アルキルを表し、Vは炭素原子または窒素原子を表す)

工程11

化合物(XIII)は、化合物(VI)を、溶媒中、好ましくは1~大過剰量の塩基の存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間、化合物(VIb)と反応させることにより製造することができる。

[0079] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメ

トキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、LDAなどがあげられる。溶媒としては、例えばDMF、DMA、THF、DME、1,4-ジオキサン、NMPなどがあげられ、これらは単独または混合して用いることができる。ここで化合物(VIb)は、市販あるいは公知の方法(例えば、シンセシス(Synthesis)、2008年、第19巻、p3065など)またはそれに準じた方法により得ることができる。

工程12

化合物(XIV)は、化合物(XIII)を、溶媒中、好ましくは1~大過剰量の還元剤の存在下、-20°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。還元剤としては、例えば鉄、塩化第二すず、亜鉛などがあげられる。溶媒としては、例えば酢酸、エタノール、DME、1,4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

工程13

化合物(XV)は、化合物(VI)を、溶媒中、好ましくは1~大過剰量の塩基の存在下、-20°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間化合物(VIc)と反応させることにより製造することができる。塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、LDAなどがあげられる。溶媒としては、例えばDMF、DMA、THF、DME、1,4-ジオキサン、NMPなどがあげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

工程14

化合物(XVI)は、化合物(XV)を、溶媒中、 $R^2-C(=NH)NH_2$ (式中、 R^2 は前記と同義である)の無機酸塩、1~大過剰量の塩基の存在下、-20°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。

[0080] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、LDAな

どがあげられる。溶媒としては、例えばDMF、エタノール、メタノール、THF、DME、1, 4-ジオキサンなどがあげられ、これらは単独または混合して用いることができる

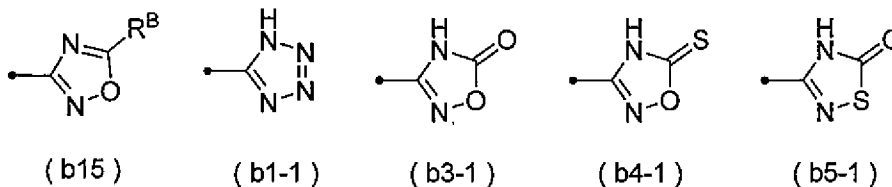
工程15

化合物 (XVII) は、化合物 (XVI) を、オキシ塩化りん存在下、必要であればアセトニトリル、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどの溶媒を加え、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させ、続いて、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、THF、DMF、DMAなどの溶媒中、例えば1当量~大過剰量のR^kH (式中、R^kは前記と同義である) またはその陰イオン求核種の存在下、室温から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより製造することができる。R^kH (式中、R^kは前記と同義である) またはその陰イオン求核種としては、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ジメチルアミン、アゼチジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジンなどがあげられる。

製造法5

化合物 (I) のうち、Xが下記式 (b15)、(b1-1)、(b3-1)、(b4-1)、(b5-1)

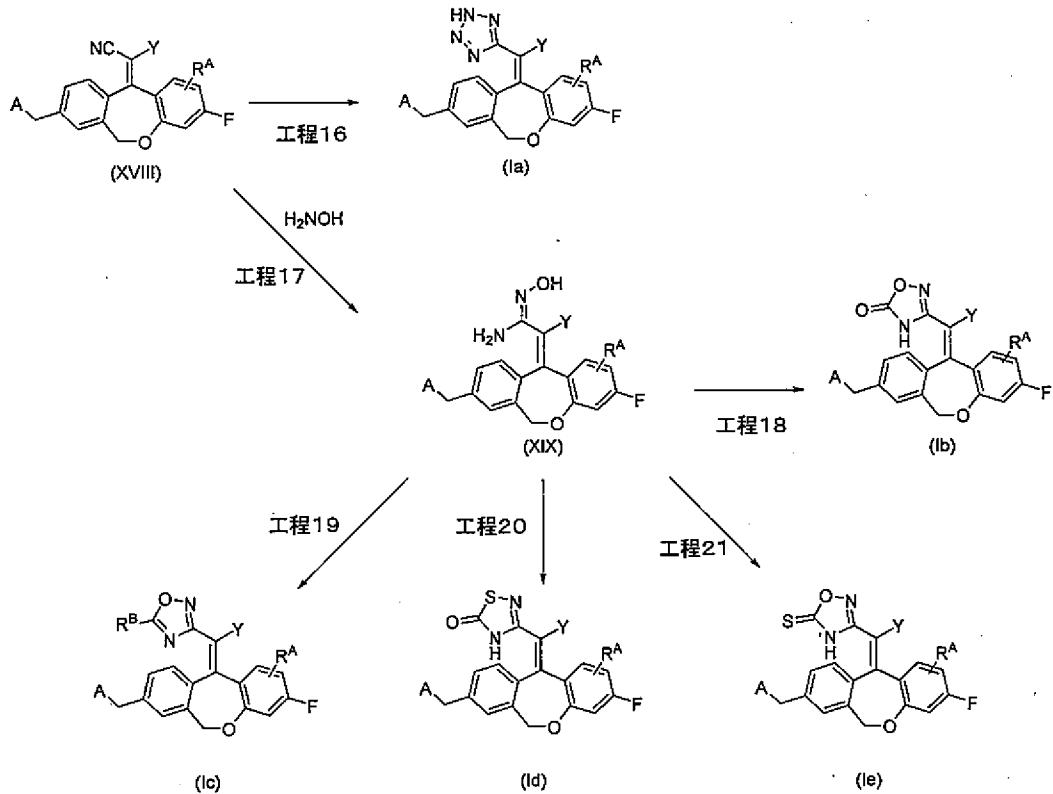
[0081] [化21]



[0082] (式中、R^Bは前記と同義である) で表される化合物(Ic)、(Ia)、(Ib)、(Ie)、(Id)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0083]

[化22]



[0084] (式中、A、R^A、R^Bおよび Yはそれぞれ前記と同義である)

工程16

化合物 (Ia) は、化合物 (XVIII) と1当量～10当量のナトリウムアジドとを、1当量～大過剰量の弱酸の存在下、溶媒中、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

[0085] 弱酸としては、例えば塩化アンモニウム、トリエチルアミン塩酸塩などがあげられる。溶媒としては、例えばDMF、DMA、NMP、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

化合物(XVIII)は、公知の方法(例えば国際公開第2010/016549号パンフレットなど)またはそれに準じた方法により合成することができる。

[0086] また別法として、化合物 (Ia) は、化合物 (XVIII) と1当量～10当量のナトリウムアジドとを、0.01～10当量の添加剤の存在下、溶媒中、-10℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、1時間～120時間反応させることにより得ることもできる。

添加剤としては、例えば塩化トリブチルスズ、塩化トリメチルスズ、ジブチルスズオキシドなどがあげられる。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程17

化合物 (XIX) は、化合物 (XVIII) と、1当量～大過剰量のヒドロキシルアミンとを、溶媒中、 -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～120時間反応させることにより得ることができる。

[0087] ヒドロキシルアミンは、例えば塩酸ヒドロキシルアミンなどの無機酸塩を用いることもでき、この場合は、等量程度のナトリウムメトキシド、炭酸水素ナトリウムなどの塩基を共存させると良い。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、DMF、DMA、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程18

化合物 (Ib) は、化合物 (XIX) と、1当量～大過剰のクロロ炭酸エステルとを、1当量～大過剰の塩基存在下、例えばTHF、DMF、DMA、トルエン、キシレン、ジクロロメタンなどの溶媒中、 -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させ、続いて、例えばTHF、DMF、DMA、トルエン、キシレンなどの溶媒中またはトルエン-THFなどの混合溶媒中、必要により触媒量～10当量の塩基の存在下、 -20°C から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。上記工程は、生成物を単離することなく続けて反応液にクロロ炭酸エステルと塩基を加えていくことで、連続して行うこともできる。

[0088] クロロ炭酸エステルとの反応で用いる塩基としては、例えばカリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、DBU、トリエチルアミンなどがあげられる。クロロ炭酸エステルとしては、例えばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸プロピル、クロロ炭酸フェニルなどがあげられる。中間体の炭酸エステルに対して用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどがあげられる

。

[0089] また、化合物 (Ib) は、化合物 (XIX) と、1当量～大過剰のN,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)とを、1当量～大過剰の塩基存在下、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

塩基としては、例えばカリウム tert-ブトキシド、炭酸カリウム、DBU、トリエチルアミンなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、DMA、1,4-ジオキサンなどがあげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

工程19

化合物 (Ic) は、化合物 (XIX) を、1当量～大過剰の $(R^{B-4}CO)_2O$ (式中、 R^{B-4} は置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有してよいシクロアルキルを表す)と、必要に応じて1当量～大過剰の塩基存在下、溶媒中、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。 $(R^{B-4}CO)_2O$ (式中、 R^{B-4} は前記と同義である)としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水トリフルオロ酢酸などがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMA、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。また、別法として、化合物 (XIX) と1当量～大過剰の $R^B C(OR^L)_3$ (式中 R^B は前記と同義であり、 R^L は低級アルキルを表す)を、溶媒中または無溶媒で、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。上記 $R^B C(OR^L)_3$ (式中 R^B および R^L は、それぞれ前記と同義である)としては、例えばオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチルなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMA、DMSOなどがあげら

れ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程20

化合物 (Id) は、化合物 (XIX) を、1当量～大過剰のN, N' -チオカルボニルジイミダゾールと、1当量～大過剰のルイス酸存在下、溶媒中、-20°Cと用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。ルイス酸としては、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、塩化第一スズ、塩化亜鉛、シリカゲルなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノールなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程21

化合物 (Ie) は、化合物 (XIX) を、1当量～大過剰のN, N' -チオカルボニルジイミダゾールと、1当量～大過剰の塩基存在下、溶媒中、-20°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

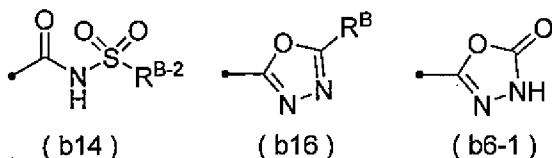
[0090] 塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程16～21と同様の方法を用いて、化合物(XVIII)のシアノ基と同様に、化合物(VII)、(X)、(XII)、(XIV)、(XVII)のニトリル基も変換することができる。

製造法 6

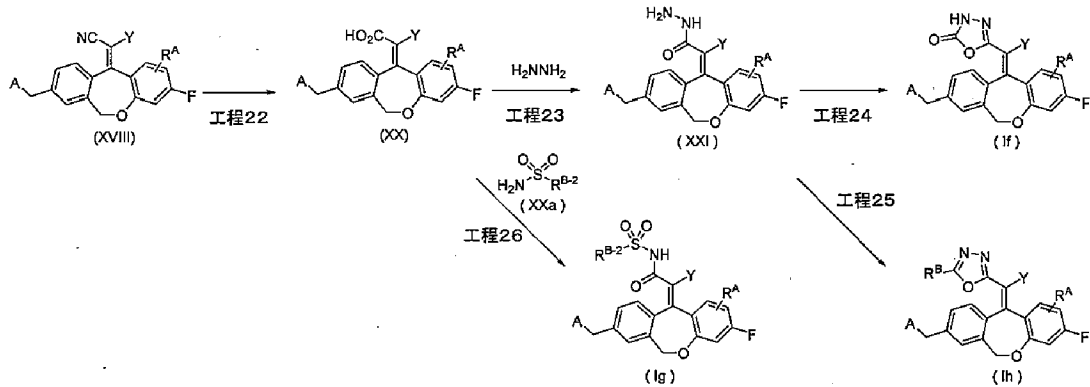
化合物 (I) のうち、Xが下記式 (b14)、(b16) または (b6-1)

[0091] [化23]



[0092] (式中、 R^B 、 R^{B-2} は前記と同義である)で表される化合物(I_f)、(I_g)、(I_h)は、以下の工程に従い製造することができる。

[0093] [化24]



[0094] (式中、A、R^A、R^B、R^{B-2}およびYはそれぞれ前記と同義である)

工程22

化合物(XX)は、化合物(XVIII)を、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの塩基の存在下、適当な含水溶媒、例えばメタノール、エタノール、エチレングリコール、ジオキサン、グリムなどの含水溶媒中、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、1時間～120時間反応させるか、または、硫酸、塩酸、酢酸などの水溶液もしくはそれらの酸よりなる混合物中で、室温と用いる溶媒の沸点の間の温度で、1時間～120時間反応させるなど、シアノ基を加水分解することにより得ることができる。または、一旦対応するアミド体を中間体として得たのち、再び上記の反応を行うことにより得ることもできる。

工程23

化合物(XXI)は、化合物(XX)を、1当量～50当量の縮合剤、1当量～大過剰のヒドラジンと必要に応じて塩基の存在下、溶媒中、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。縮合剤としては、例えばN、N'-カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩などがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどがあ

げられる。溶媒としては、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程24

化合物 (If) は、化合物 (XXI) を、1当量～50当量のN, N' -カルボニルジイミダゾールと、必要に応じて塩基の存在下、溶媒中、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジアザビシクロウンデセンなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトンなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程25

化合物 (Ih) は、化合物 (XXI) を、1当量～大過剰の $(R^{B-4}CO)_2O$ (式中、 R^{B-4} は前記と同義である)と、必要に応じて1当量～大過剰の塩基存在下、溶媒中、-20℃から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。上記 $(R^{B-4}CO)_2O$ (式中、 R^{B-4} は前記と同義である)としては、例えば無水酢酸、無水プロピオン酸、無水トリフルオロ酢酸などがあげられる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、DBUなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMA、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。また、別法として、化合物 (XXI) と1当量～大過剰の $R^B C(OR^L)_3$ (式中、 R^B および R^L は、それぞれ前記と同義である)を、溶媒中または無溶媒で、-20℃と用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。前記 $R^B C(OR^L)_3$ (式中、 R^B および R^L は、それぞれ前記と同義である)としては、例えばオルトギ酸トリメチル、オルトギ酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト酢酸トリエチルなどがあげられる。溶媒としては

、例えばTHF、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、アセトン、DMF、DMA、DMSOなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

工程26

化合物 (Ig) は、化合物 (XX) を、1~50当量の縮合剤で処理した後、1~30当量の塩基存在下、1~50当量の化合物 (XXa) と、溶媒中、-20°Cから用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間~72時間反応させることにより得ることができる。

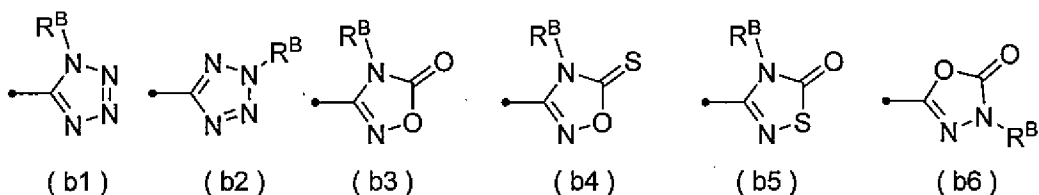
[0095] 縮合剤としては、例えばCDI、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (EDCI) またはその塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) などがあげられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、酢酸エチル、THF、1, 4-ジオキサン、DMF、NMPなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。塩基としては、例えばジアザビシクロウンデセン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、N-メチルモルホリンなどがあげられる。また、化合物 (XXa) は市販品として入手できる。

[0096] 工程22~26と同様の方法を用いて、化合物(XVIII)のシアノ基と同様に、化合物(VII)、(X)、(XII)、(XIV)、(XVII)のニトリル基も変換することができる。

製造法7

化合物 (I) のうち、Xが下記式 (b1) ~ (b6)

[0097] [化25]



[0098] (式中、R^Bは前記と同義である) である化合物のうち、R^Bが水素原子である化合物は、製造法5または6で合成された化合物 (Ia)、(Ib)、(Ie)、(Id) または (If) であり、R^Bが置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置

換基を有していてもよいシクロアルキルである化合物は、製造法5または6で合成した化合物 (Ia)、(Ib)、(Ie)、(Id) または (If) を、溶媒中、 $R^{B-1}U$ (式中、Uは、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの脱離基を表し、 R^{B-1} は、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキルを表す) および塩基で処理することで得られる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、ジアザビシクロウンデセン (DBU)、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。溶媒としては、T溶媒としては、例えばDMF、DMA、THF、DME、1, 4-ジオキサン、NMPなどがあげられ、これらは単独または混合して用いることができる。

[0099] また別法として、(Ia)、(Ib)、(Ie)、(Id) または (If) と1当量～5当量の $R^{B-1}OH$ (式中、 R^{B-1} は前記と同義である) を、1当量～大過剰量の縮合剤、および必要により1当量～大過剰量のホスフィン化合物の存在下、溶媒中、 $-20^{\circ}C$ から用いる溶媒の沸点の間の温度で、5分間～72時間反応させることにより得ることができる。

縮合剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ (tert-ブチル)、(シアノメチレン) トリメチルホスホラン、(シアノメチレン) トリブチルホスホランなどがあげられる。ホスフィン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ポリマー担持トリフェニルホスフィンなどがあげられる。溶媒としては、例えばTHF、DMF、ジクロロメタン、アセトニトリルなどがあげられ、これらは単独でまたは混合して用いることができる。

[0100] 化合物 (I) におけるX, Y, Aおよび R^A などに含まれる官能基の変換は、公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ 第2版 (Comprehensive Organic Transformations 2nd edition)、R.C. ラロック (Larock) 著、Vch Verlagsgesellschaft Mbh (1999年) な

どに記載の方法] でまたはそれらに準じて行うこともできる。

[0101] 上記各製造法における中間体および目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

化合物 (I) の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体、互変異性体などが存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

[0102] 化合物(I) 中の各原子の一部またはすべては、それぞれ対応する同位体原子で置き換わっていてもよく、本発明は、これら同位体原子で置き換わった化合物も包含する。例えば、化合物(I) 中の水素原子の一部またはすべては、原子量2の水素原子（重水素原子）であってもよい。

化合物(I) 中の各原子の一部またはすべてが、それぞれ対応する同位体原子で置き換わった化合物は、市販のビルディングブロックを用いて、上記各製造法と同様な方法で製造することができる。また、化合物(I) 中の水素原子の一部またはすべてが重水素原子で置き換わった化合物は、例えば、1) 過酸化重水素を用い、塩基性条件下にカルボン酸などを重水素化する方法（米国特許第3849458号明細書参照）、2) イリジウム錯体を触媒として用い、重水を重水素源として用いてアルコール、カルボン酸などを重水素化する方法[ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ(J. Am. Chem. Soc.), Vol. 124, No. 10, 2092 (2002) 参照]、3) パラジウムカーボン触媒として用い、重水素源として重水素ガスのみを用いて脂肪酸を重水素化する方法[リピッズ (LIPIDS), Vol. 9, No. 11, 913 (1974) 参照]、4) 白金、パラジウム、ロジウム、ルテニウム、イリジウムなどの金属を触媒として用い、重水または重水および重水素ガスを重水素源として用いてアクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル酸メチルなどを重水素化する方法（特公平5-19536号公報、特開昭61-277648号公報および特開昭61-275241号公報参照）、5) パラジウム、ニッケル、銅または亜クロム酸銅などの

触媒を用い、重水を重水素源として用いて、アクリル酸、メタクリル酸メチルなどを重水素化する方法（特開昭63-198638号公報参照）などを用いて合成することもできる。

[0103] 化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

また、化合物（I）およびその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

[0104] 本発明によって得られる化合物（I）の具体例を第1表～第14表に示す。ただし、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。なお、表中Meは、メチルを表す。

[0105]

[表1]

表 1

化合物 番号				化合物 番号			
	A	X	Y		A	X	Y
1a			Me	1h			Me
1b			Me	1i			Me
1c			Me	1j			Me
1d			Me	1l			Me
1e			Me	1m			Me
1f			Me	1n			Me
1g			Me				

[0106]

[表2]

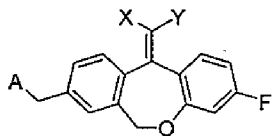
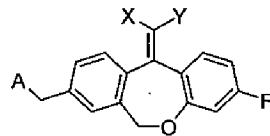
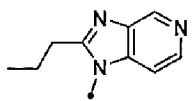
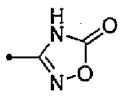
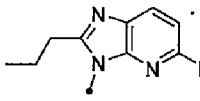
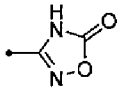
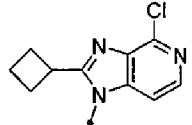
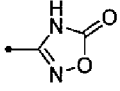
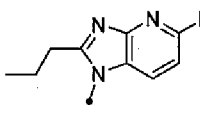
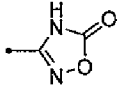
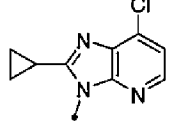
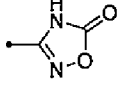
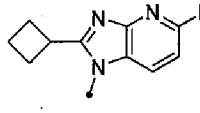
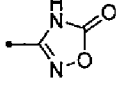
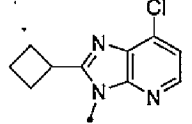
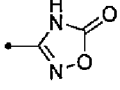
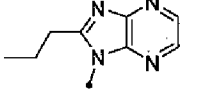
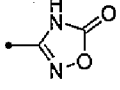
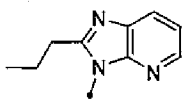
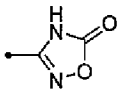
化合物 番号	A	X	Y
2a			Me
2b			Me
2c			Me
2d			Me
2e			Me
2f			Me
2g			Me

表 2

化合物 番号	A	X	Y
2h			Me
2i			Me
2j			Me
2k			Me
2l			Me
2m			Me
2n			Me
2o			Me

[表3]

表 3

化合物 番号				Y	化合物 番号				Y
	A	X	Y			A	X	Y	
3a			Me	3g			Me		
3b			Me	3h			Me		
3c			Me	3i			Me		
3d			Me	3j			Me		
3e			Me						

[0108]

[表4]

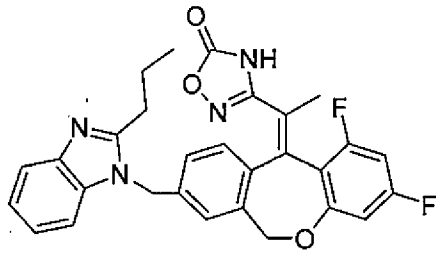
表 4

化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A	X	Y
4a			Me	4g			
4b			Me	4h			
4c			Me	4i			
4d			Me	4j			
4e			Me	4k			
4f			Me	4l			Et

[0109]

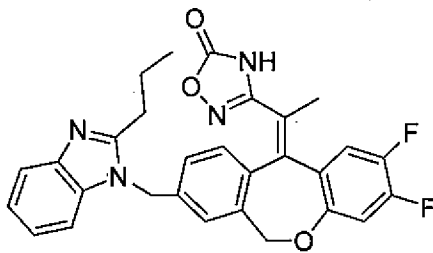
[表5]

表5

化合物
番号 5a

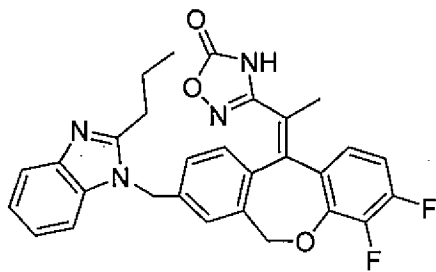
[0110] [表6]

表6

化合物
番号 6a

[0111] [表7]

表7

化合物
番号 7a

[0112]

[表8]

表 8

化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A	X	Y
8a			Me	8h			Me
8b			Me	8i			Me
8c			Me	8j			Me
8d			Me	8k			Me
8e			Me	8l			H
8f			Me	8m			H
8g			Me	8n			F

[0113]

[表9]

表9

[表9]				表9			
化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A	X	Y
9a			Me	9g			Me
9b			Me	9h			Me
9c			Me	9i			Me
9d			Me	9j			Me
9e			Me	9k			Me
9f			Me	9l			Me

[0114]

[表10]

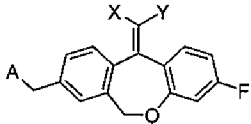
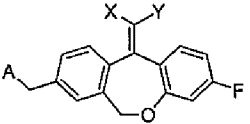
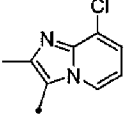
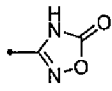
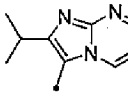
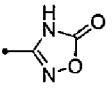
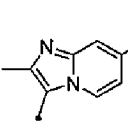
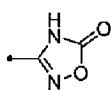
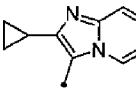
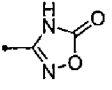
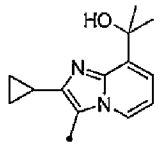
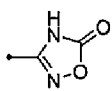
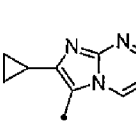
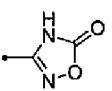
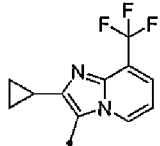
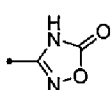
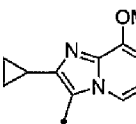
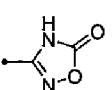
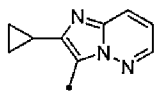
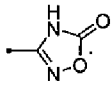
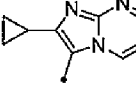
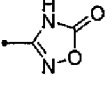
表 10

化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A	X	Y
10a			Me	10g			Me
10b			Me	10h			Me
10c			Me	10i			Me
10d			Me	10j			Me
10e			Me	10k			Me
				10l			Me

[0115]

[表11]

表 11

化合物 番号				Y	化合物 番号				Y
	A	X	Y			A	X	Y	
11a			Me	11f			Me		
11b			Me	11g			Me		
11c			Me	11h			Me		
11d			Me	11i			Me		
11e			Me	11j			Me		

[0116]

[表12]

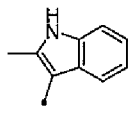
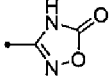
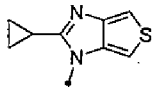
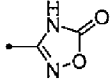
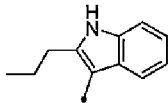
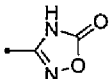
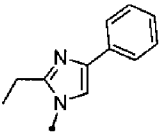
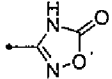
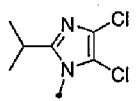
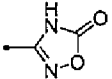
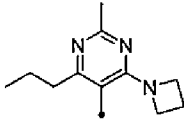
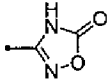
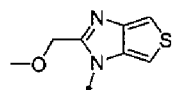
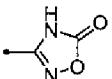
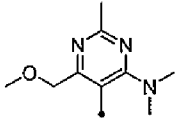
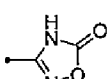
表 12

化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A'	X	Y
12a				12e			
12b				12f			
12c				12g			
12d				12h			

[0117]

[表13]

表 13

化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A	X	Y
13a			Me	13e			Me
13b			Me	13f			Me
13c			Me	13g			Me
13d			Me	13h			Me

[0118]

[表14]

表 14

化合物 番号	A	X	Y	化合物 番号	A	X	Y
14a			Me	14g			Me
14b			Me	14h			Me
14c			Me	14i			Me
14d			Me	14j			Me
14e			Me	14k			Me
14f			Me	14l			Me

[0119] 次に、代表的な化合物(I)の薬理作用について試験例により具体的に説明する。

試験例 1 : 一過的遺伝子導入によるPPAR γ のトランスアクチベーションアッセイによるPPAR γ 活性化作用

試験化合物のPPAR γ に対するアゴニスト活性は、酵母の転写因子であるGAL4のDNA結合領域とPPAR γ リガンド結合領域とのキメラ核内レセプターを用いたトランスアクチベーションアッセイ法により測定した。具体的にはLehmann

らの方法 [ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J Biol Chem .) 、1995年、第270巻、12953ページ] に準じた下記の方法で、試験化合物の PPAR γ のアゴニスト活性を評価した。

[0120] 10容量/容量%ウシ胎児血清 (インビトロジェン社) の入ったダルベッコ改良イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle培地) (インビトロジェン社) で培養したHEK293EBNA細胞を用いた。10 cm²カルチャーディッシュ (岩城硝子) に密度 1×10^5 個/mLの上記の細胞を30 mL播種し、一晩培養した。スーパーフェクト トランスフェクション試薬 (SuperFect Transfection Reagent) (キアゲン社) を用いて、ヒトPPAR γ のリガンド結合領域である174-475アミノ酸とGAL4のDNA結合領域である1-147アミノ酸を融合させたGAL4-PPAR γ キメラ核内レセプターを発現するプラスミドおよびGAL4応答性ルシフェラーゼを発現するレポータープラスミドを4:1の割合で一過的に細胞内に導入した。遺伝子導入の5時間後、カルチャーディッシュから細胞を剥離し、96ウェル白色プレート (住友ベークライト社) の各ウェルに密度 2×10^4 個/mLの剥離した細胞を100 μ L播種し、一晩培養した。培地を取り除き、無血清のダルベッコ改良イーグル培地 (Dulbecco's Modified Eagle培地) で希釈した種々の濃度の試験化合物を100 μ L添加し、5%炭酸ガス気流下 (5% CO₂) 、37°Cで24時間反応させた。一方、陽性コントロールとして、10 μ mol/Lのピオグリタゾン100 μ L添加して、5%炭酸ガス気流下 (5% CO₂) 、37°Cで24時間反応させた。ルシフェラーゼの基質としてステディーグロ (Steady-Glo) (プロメガ社) を各ウェルに100 μ L添加して、よく攪拌した。直ちに、トップカウントNTX (TopCount NTX) (パッカー社) を用いてルシフェラーゼによる化学発光を測定した。

[0121] PPAR γ に対する試験化合物のアゴニスト活性 (活性率 (%)) を、ピオグリタゾン10 μ mol/L添加時のアゴニスト活性を100%とした場合の相対活性として、以下の式に従って算出した。

[0122]

[数1]

$$\text{活性率 (\%)} = \frac{\left(\begin{array}{c} \text{試験化合物添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{試験化合物無添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right)}{\left(\begin{array}{c} \text{ピオグリタゾン}10\mu\text{mol/L添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{試験化合物無添加時} \\ \text{の発光強度} \end{array} \right)} \times 100$$

[0123] 試験化合物が最大活性を示す活性率をエフィカシーとし、エフィカシーの50%の活性率を示す濃度をEC₅₀値として算出した。結果を第15表に示した。

[0124] [表15]

第15表

化合物番号	EC ₅₀ 値 (nmol/L)	化合物番号	EC ₅₀ 値(nmol/L)
1a	7.4	8c	33.3
1b	11.7	8f	31.7
1d	9.0	8n	54.5
1j	7.2	9h	11.9
2a	45.6	9i	13.9
2b	59.5	10a	6.4
3b	22.8	10c	12.7
3i	8.5	10e	5.3
4a	33.5	11b	13.9
4g	54.9	11h	19.0
4l	38.0	12a	18.8
6a	11.5	12c	78.2
7a	27.7	13c	39.9
8a	4.2	13d	36.7
8b	27.7	13g	209
14a	15.9	14d	7.4
14g	130	14h	304
14i	239	14j	83

[0125] 上記結果から、本発明で提供される化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、PPAR γ が関与する疾患、例えば2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満

、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患（例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など）、炎症性疾患（例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など）、炎症性神経精神疾患（例えば、多発性硬化症など）、神経変性性神経精神疾患（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など）、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患など、の治療および／または予防剤として有用であることが示された。

試験例2： ヒト肝ミクロソーム中の代謝安定性評価

ヒト肝ミクロソーム(50名のドナーのプール)はXenoTechより購入した。リン酸緩衝液(100 mmol/L、pH 7.4)、エチレンジアミン四酢酸(0.1 mmol/L)、塩化マグネシウム(6 mmol/L)、ヒト肝ミクロソーム(0.2 mg/mL protein)及び試験化合物(1 μ mol/L)を含む反応液を調製した。反応液を37°Cで5分間プレインキュベーションした後、 β -NADPH (1 mmol/L)を添加して37°Cで30分間インキュベーションした。反応後のサンプルはアセトニトリルで除蛋白後、LC-MS/MSで測定した。反応液中の有機溶媒の比率は約0.5%とし、反応は2例で実施した。

[0126] 反応30分後の試験化合物の残存率と時間の対数プロットの直線回帰から消失速度定数 (k_e) を算出し、以下の式を用いて肝固有クリアランス(CL_{int})を算出した。

[0127] [数2]

$$hCL_{int} \text{ (L/h/kg)} = \frac{k_e}{a} \times b \times c \times \frac{1}{1000}$$

[0128] k_e : 消失速度定数 (1/h)

a: 反応液中の肝ミクロソーム濃度 (mg/mL)

b: 肝臓単位重量あたりの肝ミクロソーム量 (32.3 mg/g Liver)

c: 単位体重あたりの肝臓重量 (25.7 g Liver/kg body weight)

各試験化合物において、それぞれ2例ずつ試験を行い、その平均値を算出し

た。その結果を表16に示した。

[0129] [表16]

第16表

化合物番号	hCLint (L/h/kg)	化合物番号	hCLint(L/h/kg)
1a	3.2	8c	3.0
1b	1.9	8f	1.0
1d	1.4	8n	1.1
1j	1.7	9h	1.5
2a	0.44	9i	4.3
2b	1.6	10a	6.1
3b	0.57	10c	3.9
3i	1.3	10e	2.4
4a	1.9	11b	2.1
4g	4.7	11h	5.4
4l	2.2	12a	4.7
6a	2.0	12c	3.9
7a	2.9	13c	5.3
8a	2.2	13d	1.6
8b	2.4	13g	3.9
14a	1.8	14d	3.7
14g	1.7	14h	2.2
14i	7.6	14j	0.68

[0130] 上記結果から、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、ヒトでの代謝安定性が高いことが示された。即ち、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、PPAR γ が関与する疾患、例えば2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば

、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患など、の治療および／または予防に用いられる医薬品として好ましい性質を有することが示された。

[0131] 化合物(I)またはその薬学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(I)またはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0132] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤などを用いて製造できる。

[0133] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。

化合物(I)またはその薬学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01~1000mg、好ましくは0.05~100mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人あたり0.001~1000mg、好ましくは0.01~100mgを1日1回ないし数回投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0134] 以下、本発明を実施例および参考例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

なお、実施例および参考例で用いられるプロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は、270MHz、300MHzまたは400MHzで測定されたものであり、化合物および測定条件によって交換性プロトンが明瞭には観測されないことがある。なお、シグナルの多重度の表記としては通常用いられるものを用いるが、br とは見かけ上幅広いシグナルであることを表す。

実施例 1

[0135] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1a)

参考例1Aで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (640 mg, 1.47 mmol) を、エタノール (7 mL) に溶解し、ヒドロキシルアミン (50%水溶液, 4.83 mL, 73.3 mmol) を加え、還流下16時間加熱し、混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (7 mL) に溶解し0 °Cでトリエチルアミン (0.41 mL, 2.93 mmol) およびクロロ炭酸エチル (0.28 mL, 2.93 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン (3 mL) -THF (3 mL) 混合溶媒に溶解し、カリウム tert-ブトキシド (328 mg, 2.93 mmol) を加え、室温で20分間攪拌した。混合物に5%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 95/5 v/v) で精製することにより標記化合物 (化合物1a) (700 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 497 (M + H)⁺; ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0.98 (t, J = 7.4 H

z, 3H), 1.74-1.94 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.45 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.48-6.56 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.95-7.30 (m, 7H), 7.67-7.74 (m, 1H).

実施例 2

[0136] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1b)

参考例1Bで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (540 mg, 1.23 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1b) (267 mg, 44%) を得た。

ESIMS m/z: 499 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.45-5.59 (m, 3H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.72 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.77-7.83 (m, 1H).

実施例 3

[0137] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1c)

参考例1Cで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (240 mg, 0.55 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1c) (156 mg, 57%) を得た。

ESIMS m/z: 497 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.34-1.46 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 1H), 4.75 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.36-5.45 (m, 2H), 5.51 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H)

, 6.61-6.71 (m, 1H), 7.02-7.30 (m, 7H), 7.77-7.83 (m, 1H).

実施例 4

[0138] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物1d)

参考例1Dで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(180 mg, 0.413 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物1d)(114 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 495 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.00-1.12 (m, 2H), 1.17-1.35 (m, 2H), 1.78-1.93 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40-5.60 (m, 3H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.59-6.75 (m, 1H), 6.99-7.34 (m, 7H), 7.57-7.78 (m, 1H).

実施例 5

[0139] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物1e)

参考例1Eで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(170 mg, 0.379 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物1e)(108 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.92-2.17 (m, 2H), 2.23-2.41 (m, 5H), 2.46-2.66 (m, 2H), 3.55-3.73 (m, 1H), 4.69 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.48-6.59 (m, 1H), 6.59-6.74 (m, 1H), 6.93-7.32 (m, 7H), 7.72-7.83 (m, 1H).

実施例 6

[0140] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オ

キサジアゾール-5(4H)-オン(化合物1f)

参考例1Fで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(148 mg, 0.32 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物1f)(53 mg, 32%)を得た。

ESIMS m/z : 523 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.58-1.78 (m, 2H), 1.78-2.14 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.09-3.27 (m, 1H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.36-5.46 (m, 2H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.48-6.59 (m, 1H), 6.59-6.74 (m, 1H), 6.95-7.32 (m, 7H), 7.68-7.85 (m, 1H).

実施例 7

[0141] (E)-3-[1-(8-{[2-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物1g)

参考例1Gで得られる(E)-2-(8-{[2-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(172 mg, 0.383 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物1g)(99 mg, 49%)を得た。

ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.20-0.30 (m, 2H), 0.49-0.50 (m, 2H), 1.11-1.21 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.47 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 2.4, 10.2 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.02-7.30 (m, 6H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

実施例 8

[0142] (E)-3-(1-{8-[(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物1h)

参考例1Hで得られる(E)-2-{8-[(2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパン

ニトリル (168 mg, 0.397 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1h) (85 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 483 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.81 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 4.93 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.9, 10.7 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 2.6, 8.5 Hz, 1H), 7.70–7.29 (m, 6H), 7.40–7.49 (m, 1H), 7.53–7.61 (m, 1H).

実施例 9

[0143] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1i)

参考例1Iで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (138 mg, 0.298 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1I) (100 mg, 64%) を得た。

ESIMS m/z : 523 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.17 (s, 3H), 4.92 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 6.57–6.72 (m, 1H), 6.73–6.87 (m, 1H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.18–7.31 (m, 2H), 7.33–7.51 (m, 2H), 7.59–7.69 (m, 1H), 7.79–7.93 (m, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 10

[0144] (E)-3-[1-(8-{[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1j)

参考例1Jで得られる(E)-2-(8-{[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (125 mg, 0.26 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1j) (70 mg, 50%) を得た。

ESIMS m/z : 545 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.16 (s, 3H), 2.79-3.10 (m, 4H), 3.65-3.82 (m, 1H), 4.93 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.44-5.54 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.75-6.84 (m, 1H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 12.15 (br s, 1H).

実施例 11

[0145] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物1L)

参考例1Lで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (58 mg, 0.129 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1L) (37 mg, 56%) を得た。

ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.74-0.92 (m, 2H), 1.01-1.16 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.36-5.64 (m, 3H), 6.47-6.58 (m, 1H), 6.58-6.69 (m, 1H), 6.94-7.23 (m, 7H), 7.55-7.68 (m, 1H).

実施例 12

[0146] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(フラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1m)

参考例1Mで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(フラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (145 mg, 0.31 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1m) (59 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 521 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.14 (s, 3H), 4.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.69-6.70 (m, 1H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 3H), 7.20-7.28 (m,

5H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.90-7.91 (m, 1H).

実施例 13

[0147] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物1n)

参考例1Nで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (120 mg, 0.28 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物1n) (26 mg, 19%) を得た。

ESIMS m/z : 532 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.26 (s, 3H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.11-6.25 (m, 2H), 6.48-6.67 (m, 2H), 7.02-7.36 (m, 8H), 7.82-7.90 (m, 2H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H).

実施例 14

[0148] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[4-(メトキシ-d₃)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2a)

参考例2Aで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(メトキシ-d₃)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (25 mg, 0.053 mmol) をエタノール (1 mL) に溶解させ、ヒドロキシルアミン (50%水溶液, 0.16 mL, 2.65 mmol) を加え、還流下16時間加熱攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣(24 mg) を1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解させ、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデク-7-エン (11 μ L, 0.071 mmol) および1,1'-カルボニルジイミダゾール(15 mg, 0.095 mmol) を加え、2時間加熱還流した。混合物に1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルム-メタノール(10/1) 混合溶媒で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した

。残渣を逆相液体クロマトグラフィー（水/アセトニトリル = 70/30–10/90）で精製することにより標記化合物（化合物2a）（14 mg, 50%）を得た。

ESIMS m/z : 532 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.66–4.75 (m, 3H), 5.42–5.58 (m, 3H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.74 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 2H), 7.13–7.24 (m, 3H).

実施例 15

[0149] (E)-1-({3-フルオロ-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド（化合物2b）

参考例2Bで得られる(E)-1-{{11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル}-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド（97 mg, 0.20 mmol）を用いて、実施例1と同様にして標記化合物（化合物2b）（7.8 mg, 7%）を得た。

ESIMS m/z : 540 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.65–1.82 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.94 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 6.79 (td, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.20–7.32 (m, 3H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 9.27 (br d, J = 3.3 Hz, 1H).

実施例 16

[0150] (E)-3-(1-({3-フルオロ-8-[(4-メトキシ-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン（化合物2c）

参考例2Cで得られる(E)-2-{{3-フルオロ-8-[(4-メトキシ-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル（445 mg, 0.95 mmol）を用いて、実施例1と同様にして標記化合物（化合物2c）（281 mg, 56%）を得た。

ESIMS m/z : 527 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.77–1.93 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61–6.72 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.03–7.20 (m, 4H).

実施例 17

[0151] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2d)

参考例2Dで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (70 mg, 0.15 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2d) (45 mg, 55%) を得た。

ESIMS m/z : 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.62–4.71 (m, 3H), 5.43–5.55 (m, 3H), 6.50–6.56 (m, 1H), 6.62–6.66 (m, 1H), 6.70–6.72 (m, 1H), 7.05–7.10 (m, 2H), 7.15–7.24 (m, 4H).

実施例 18

[0152] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[7-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2e)

参考例2Eで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[7-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (67 mg, 0.14 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2e) (28 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 6.51–6.55 (m, 1H), 6.62–6.74 (

m, 2H), 7.04-7.23 (m, 5H), 7.37-7.40 (m, 1H).

実施例 19

[0153] (E)-3-[1-(8-{[4-エトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2f)

参考例2Fで得られる(E)-2-(8-{[4-エトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (81 mg, 0.17 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2f) (39 mg, 43%) を得た。

ESIMS m/z: 543 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.28 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.65-4.75 (m, 3H), 5.41-5.56 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 3H).

実施例 20

[0154] (E)-3-[1-(8-{[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2g)

参考例2Gで得られる(E)-2-(8-{[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (35 mg, 0.065 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2g) (25 mg, 68%) を得た。

ESIMS m/z: 565 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.46-5.58 (m, 3H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.75 (m, 1H), 7.02-7.30 (m, 7H), 7.29 (t, J = 76.6 Hz, 1H).

実施例 21

[0155] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[4-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]

イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2h)

参考例2Hで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (105 mg, 0.23 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2h) (16 mg, 14%) を得た。

ESIMS m/z : 527 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.58-2.01 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.1, 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.72 (m, 1H), 7.00-7.22 (m, 7H).

実施例 22

[0156] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[4-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2i)

参考例2Iで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (215 mg, 0.46 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2i) (38 mg, 16%) を得た。

ESIMS m/z : 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.44-5.58 (m, 3H), 6.53 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.62-6.70 (m, 1H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.11-7.29 (m, 6H).

実施例 23

[0157] (E)-3-[1-(8-{[4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2j)

参考例2Jで得られる(E)-2-(8-{[4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[

d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (100 mg, 0.21 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2j) (47 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 533 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.16 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.92 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

実施例 24

[0158] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2k)

参考例2Kで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (170 mg, 0.35 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2k) (100 mg, 50%) を得た。

ESIMS m/z : 557 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.70 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.73-4.98 (m, 3H), 5.59-5.68 (m, 3H), 6.50-6.69 (m, 2H), 7.04-7.18 (m, 4H), 7.35-7.52 (m, 3H).

実施例 25

[0159] (E)-3-[1-(8-{[2,4-ビス(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2l)

参考例2Lで得られる(E)-2-(8-{[2,4-ビス(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (153 mg, 0.32 mmol) を用いて、実施例1と同様

にして標記化合物（化合物2l）（122 mg, 70%）を得た。

ESIMS m/z : 543 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50–6.71 (m, 2H), 7.10–7.38 (m, 7H).

実施例 26

[0160] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン（化合物2m）

参考例2M で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル（100 mg, 0.21 mmol）を用い、実施例1と同様にして標記化合物（化合物2m）（14 mg, 12%）を得た。

ESIMS m/z : 545 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.69 (s, 3H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.49–6.70 (m, 3H), 6.97–7.15 (m, 5H), 7.24 (t, J = 7.9 Hz, 1H).

実施例 27

[0161] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン（化合物2n）

参考例2Nで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル（79 mg, 0.15 mmol）を用い、実施例1と同様にして標記化合物（化合物2n）（9.5 mg, 11%）を得た。

ESIMS m/z : 577 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.29 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.65–4.75 (m, 3H), 5.46–5.59 (m, 3H), 6.49–6.53 (m, 1H), 6.62–6.69 (m, 1H), 7.08–7.16 (m, 4H), 7.33–7.39 (m, 1H)

7.51-7.54 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 1H).

実施例 28

[0162] (E)-3-(1-{8-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物2o)

参考例2Pで得られる(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (105 mg, 0.22 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物2o) (43 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.01-1.10 (m, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H), 1.80-1.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 4H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H).

実施例 29

[0163] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3a)

参考例3Aで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (50 mg, 0.114 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物3a) (15 mg, 26%) を得た。

ESIMS m/z : 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.76-2.03 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.28-5.48 (m, 3H), 6.48-6.55 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 7.00-7.29 (m, 4H), 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H).

実施例 30

[0164] (E)-3-(1-{8-[(4-クロロ-2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3b)

参考例3Bで得られる(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(87 mg, 0.179 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物3b)(54 mg, 55%)を得た。

ESIMS m/z : 544 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.74-2.21 (m, 7H), 2.22-2.44 (m, 2H), 3.67-3.89 (m, 1H), 4.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39-5.55 (m, 3H), 6.58-6.73 (m, 1H), 6.73-6.88 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 2H), 7.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H).

実施例 31

[0165] (E)-3-(1-{8-[(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3c)

参考例3Cで得られる(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(107 mg, 0.228 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物3c)(65 mg, 54%)を得た。

ESIMS m/z : 530 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.05-1.17 (m, 2H), 1.24-1.33 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.45-5.68 (m, 3H), 6.47-6.58 (m, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 6.98-7.29 (m, 5H), 8.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H).

実施例 32

[0166] (E)-3-(1-{8-[(7-クロロ-2-シクロブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3d)

参考例3Dで得られる(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-シクロブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(100 mg, 0.206 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物3d)(28 mg, 25%)を得た。

ESIMS m/z : 544 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.19-1.42 (m, 2H), 1.91-2.19 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.47-2.73 (m, 2H), 3.55-3.77 (m, 1H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.27-5.60 (m, 3H), 6.46-6.59 (m, 1H), 6.59-6.75 (m, 1H), 6.97-7.22 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 1H), 8.11-8.26 (m, 1H).

実施例 33

[0167] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3e)

参考例3Eで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(44 mg, 0.10 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物3e)(26 mg, 52%)を得た。

ESIMS m/z : 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.75-1.95 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39-5.55 (m, 3H), 6.45-6.57 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H), 7.00-7.25 (m, 5H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.23-8.32 (m, 1H).

実施例 34

[0168] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(5-フルオロ-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3g)

参考例3Gで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(5-フルオロ-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(46 mg, 0.101 mmol)を用いて、実施例1と同様に

して標記化合物（化合物3g）（14 mg, 27%）を得た。

ESIMS m/z : 516 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.93-1.09 (m, 3H), 1.69-1.91 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.69-2.78 (m, 2H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.42-6.58 (m, 1H), 6.58-6.72 (m, 1H), 6.75-6.93 (m, 1H), 7.01-7.23 (m, 4H), 7.97-8.10 (m, 1H).

実施例 35

[0169] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3h)

参考例3Hで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (56 mg, 0.123 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物（化合物3h）（4 mg, 6%）を得た。

ESIMS m/z : 516 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.84-1.12 (m, 3H), 1.67-1.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.79-3.01 (m, 2H), 4.63-4.81 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.53-5.72 (m, 1H), 6.43-6.84 (m, 3H), 6.84-6.99 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 1H), 7.12-7.37 (m, 2H), 7.40-7.62 (m, 1H).

実施例 36

[0170] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロブチル-5-フルオロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物3i)

参考例3Iで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロブチル-5-フルオロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (100 mg, 0.213 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物（化合物3i）（66 mg, 31%）を得た。

ESIMS m/z : 528 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.95-2.12 (m, 2H), 2.21-2.41 (m, 5H), 2.52-2.71 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 1H), 4.74 (d, J=

12.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50–6.61 (m, 1H), 6.60–6.71 (m, 1H), 6.71–6.79 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.03–7.14 (m, 2H), 7.16–7.30 (m, 1H), 7.39–7.52 (m, 1H).

実施例 37

[0171] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物3j)

参考例3Jで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (219 mg, 0.50 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物3j) (93 mg, 37%) を得た。

ESIMS m/z: 499 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41–5.54 (m, 2H), 5.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.69 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.14–7.21 (m, 3H), 8.26 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

実施例 38

[0172] (E)-3-{1-[8-({2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4a)

参考例4Aで得られる(E)-2-[8-({2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (57 mg, 0.13 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4a) (10 mg, 15%) を得た。

ESIMS m/z: 512 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.32 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 4.22 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.49–6

.60 (m, 2H), 6.60–6.68 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.35–7.41 (m, 3H), 7.80–7.87 (m, 1H).

実施例 39

[0173] (E)-3-{1-[3-フルオロ-8-({2-[(メチルアミノ)メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン 一塩酸塩 (化合物4b)

参考例4Bで得られる(E)-tert-ブチル [1-({3-フルオロ-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル]メチル(メチル)カルバマート (45 mg, 0.075 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.17 mL, 2.26 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルム-メタノール (10/1) 混合溶媒で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 v/v) で精製した。得られた化合物に塩化水素 (4 mol/L 1,4-ジオキサン溶液, 0.38 mL) を加え、室温で30分間攪拌した後、混合物を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (1 mL) を加え、室温で30分間攪拌した後に、析出した結晶を吸引ろ取することにより標記化合物 (化合物4b) (17 mg, 43%) を得た。

ESIMS m/z: 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.17 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 4.58 (br s, 2H), 4.94 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.46–5.58 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 6.75–6.85 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14–7.38 (m, 5H), 7.47–7.54 (m, 1H), 7.66–7.74 (m, 1H), 9.44 (br s, 1H), 12.32 (br s, 1H).

実施例 40

[0174] (E)-3-[1-(8-{[2-(アゼチジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2

,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4c)

参考例4Cで得られる(E)-2-(8-{[2-(アゼチジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (56 mg, 0.12 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4c) (16 mg, 25%) を得た。

ESIMS m/z : 510 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 2.31-2.44 (m, 2H), 4.28-4.44 (m, 4H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.09-5.25 (m, 2H), 5.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 7.02-7.31 (m, 6H), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

実施例 41

[0175] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(ピロリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4d)

参考例4Dで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ピロリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (140 mg, 0.30 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4d) (37 mg, 23%) を得た。

ESIMS m/z : 524 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.85-1.98 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 3.47-3.58 (m, 4H), 4.71 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.51 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.90-7.21 (m, 7H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

実施例 42

[0176] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4e)

参考例4Eで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリ

デン)プロパンニトリル (123 mg, 0.26 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4e) (48 mg, 35%) を得た。

ESIMS m/z : 538 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.54-1.74 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 4H), 4.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 4H), 7.62 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

実施例 43

[0177] (E)-3-[1-(8-{[2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4f)

参考例4Fで得られる(E)-2-(8-{[2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (100 mg, 0.23 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4f) (56 mg, 50%) を得た。

ESIMS m/z : 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 4.77 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.18-5.36 (m, 2H), 5.66 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 10.4, 2.5 Hz, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 1H), 7.04-7.31 (m, 6H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

実施例 44

[0178] (E)-3-(シクロプロピル{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4g)

参考例4Gで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (132 mg, 0.29 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物(化合物4g) (88 mg, 59%) を得た。

ESIMS m/z : 523 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.53-1.00 (m, 7H)

), 1.59-1.69 (m, 2H), 2.05-2.14 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 2H), 4.64 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.48-6.52 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 7.07-7.08 (m, 1H), 7.23-7.40 (m, 4H), 7.48-7.53 (m, 1H), 7.83-7.86 (m, 1H).

実施例 45

[0179] (E)-3-(シクロプロピル{8-[(2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4h)

参考例4Hで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-{8-[(2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (133 mg, 0.29 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4h) (98 mg, 65%) を得た。

ESIMS m/z: 521 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ) : 0.47-1.04 (m, 8H), 1.74-1.81 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.32-5.47 (m, 3H), 6.45-6.49 (m, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 6.87 (br s, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H).

実施例 46

[0180] (E)-3-[シクロプロピル(8-{[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4i)

参考例4Iで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(8-{[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (152 mg, 0.297 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物(化合物4i) (66 mg, 39%) を得た。

ESIMS m/z: 571 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ) : 0.42-1.02 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.97-3.11 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 1H), 4.67 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.63-6.70 (m, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.12

-7.14 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.76-7.79 (m, 1H).

実施例 47

[0181] (E)-3-[シクロプロピル(3-フルオロ8-{[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)メチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4j)

参考例4Jで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-{[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (139 mg, 0.265 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4j) (62 mg, 40%) を得た。

ESIMS m/z : 583 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.41-0.97 (m, 4H), 1.69 (s, 6H), 2.00-2.06 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 4.62-4.70 (m, 2H), 4.84 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.48-5.65 (m, 3H), 6.49-6.54 (m, 1H), 6.62-6.64 (m, 1H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 4H).

実施例 48

[0182] (E)-3-({8-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}(シクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物4k)

参考例4Kで得られる(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (115 mg, 0.232 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4k) (52 mg, 40%) を得た。

ESIMS m/z : 555 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.40-1.05 (m, 8H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 1H), 4.65 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.42-5.48 (m, 3H), 6.51-6.56 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.91-6.92 (m,

1H), 7.07-7.21 (m, 5H), 7.40-7.46 (m, 1H).

実施例 49

[0183] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物4L)

参考例4Lで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)ブタンニトリル (171 mg, 0.377 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物4L) (100 mg, 51%) を得た。

ESIMS m/z: 513 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.07-1.21 (m, 3H), 2.57-2.86 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.55-4.74 (m, 3H), 5.35-5.58 (m, 3H), 6.47-6.56 (m, 1H), 6.58-6.75 (m, 1H), 6.95-7.15 (m, 4H), 7.17-7.32 (m, 3H), 7.67-7.85 (m, 1H).

実施例 50

[0184] (E)-3-(1-{1,3-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物5a)

参考例5Aで得られる(E)-2-{1,3-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (183 mg, 0.40 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物5a) (93 mg, 45%) を得た。

ESIMS m/z: 515 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.17 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.33-6.39 (m, 1H), 6.41-6.50 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.09-7.29 (m, 5H), 7.72-7.77 (m, 1H).

実施例 51

[0185] (E)-3-(1-{2,3-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イ

ル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物6a)

参考例6Aで得られる(E)-2-{2,3-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (132 mg, 0.29 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物6a) (36 mg, 24%) を得た。

ESIMS m/z : 515 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CD₃OD, δ): 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.59-1.76 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.90-3.01 (m, 2H), 4.64-4.79 (m, 1H), 5.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.52-5.62 (m, 2H), 6.57-6.67 (m, 1H), 7.01-7.11 (m, 3H), 7.12-7.18 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 1H).

実施例 52

[0186] (E)-3-(1-{3,4-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物7a)

参考例7Aで得られる(E)-2-{3,4-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (40 mg, 0.088 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物7a) (24 mg, 53%) を得た。

ESIMS m/z : 515 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.68-1.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.69-6.80 (m, 1H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 2H), 7.26-7.42 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

実施例 53

[0187] (E)-3-(1-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8a)

参考例8Aで得られる(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (170 mg, 0.362 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8a) (70 mg, 37%) を得た。

ESIMS m/z : 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-1.16 (m, 4H), 1.92-2.10 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 4.27-4.42 (m, 2H), 4.68 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.43-6.57 (m, 1H), 6.57-6.68 (m, 2H), 7.02-7.20 (m, 5H), 7.50-7.58 (m, 1H).

実施例 54

[0188] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8b)

参考例8Bで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (201 mg, 0.462 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8b) (62 mg, 27%) を得た。

ESIMS m/z : 495 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.93-1.07 (m, 2H), 1.07-1.21 (m, 2H), 1.95-2.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.29-4.47 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.47-6.58 (m, 1H), 6.59-6.75 (m, 2H), 7.01-7.25 (m, 5H), 7.44-7.54 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H).

実施例 55

[0189] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8c)

参考例8Cで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (52 mg, 0.119 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物

(化合物8c) (25 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 497 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.31–1.45 (m, 6H), 2.27 (s, 3H), 3.10–3.30 (m, 1H), 4.19–4.33 (m, 2H), 4.66 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.46–6.58 (m, 1H), 6.58–6.66 (m, 1H), 6.66–6.77 (m, 1H), 7.01–7.16 (m, 5H), 7.47–7.55 (m, 1H), 7.56–7.64 (m, 1H).

実施例 56

[0190] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8d)

参考例8Dで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (125 mg, 0.278 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8d) (30 mg, 21%) を得た。

ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.89–2.15 (m, 2H), 2.19–2.42 (m, 5H), 2.43–2.70 (m, 2H), 3.65–3.83 (m, 1H), 4.15–4.32 (m, 2H), 4.63 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.45–6.57 (m, 1H), 6.56–6.75 (m, 2H), 6.93–7.21 (m, 5H), 7.46–7.57 (m, 1H), 7.57–7.66 (m, 1H).

実施例 57

[0191] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロペンチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8e)

参考例8Eで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロペンチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (92 mg, 0.198 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8e) (30 mg, 29%) を得た。

ESIMS m/z : 523 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.18–2.12 (m, 8H),

2.29 (s, 3H), 3.13-3.39 (m, 1H), 4.26-4.40 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.49-6.58 (m, 1H), 6.60-6.78 (m, 2H), 6.98-7.29 (m, 5H), 7.53-7.68 (m, 2H).

実施例 58

[0192] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8f)

参考例8Fで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (84 mg, 0.19 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8f) (40 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z: 499 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ) : 2.29 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.76-4.80 (m, 3H), 5.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 7.04-7.22 (m, 5H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H), 8.11-8.14 (m, 1H).

実施例 59

[0193] (E)-3-{1-[3-フルオロ-8-({2-[(メトキシ-d₃)-メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8g)

参考例8Gで得られる(E)-2-[3-フルオロ-8-({2-[(メトキシ-d₃)-メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (110 mg, 0.25 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8g) (38 mg, 30%) を得た。

ESIMS m/z: 502 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ) : 2.15 (s, 3H), 4.32-4.44 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.87 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.70-6.90 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 60

[0194] (E)-3-(1-{8-[(8-クロロ-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8h)

参考例8Hで得られる(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (263 mg, 0.56 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8h) (159 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z : 531 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.19-1.29 (m, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.72-6.83 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 7.3, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 12.09 (br s, 1H).

実施例 61

[0195] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8i)

参考例8Iで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (148 mg, 0.338 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8i) (29 mg, 17%) を得た。

ESIMS m/z : 497 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, CD₃OD, δ): 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.77-1.89 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.60-6.79 (m, 2H), 7.00-7.19 (m, 5H), 7.75-7.64 (m, 2H).

実施例 62

[0196] (E)-3-(1-{8-[(8-クロロ-2-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8j)

参考例8Jで得られる(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (84 mg, 0.174 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物8j) (18 mg, 19%) を得た。

ESIMS m/z : 543 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.84-2.14 (m, 2H), 2.21-2.42 (m, 5H), 2.56-2.74 (m, 2H), 3.70-3.92 (m, 1H), 4.23-4.42 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 6.58-6.77 (m, 2H), 7.01-7.18 (m, 4H), 7.18-7.31 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H).

実施例 63

[0197] (E)-3-[1-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8k)

参考例8Kで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (100 mg, 0.211 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物8k) (48 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 531 (M - H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.15 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 4.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.9, 10.7 Hz, 1H), 6.71-6.89 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.12-7.32 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.10 (s, 1H).

実施例 64

[0198] (E)-3-({8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)

メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8l)

参考例8Lで得られる(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル(225 mg, 0.494 mmol)を用い、実施例1と同様にして標記化合物(化合物8l)(52 mg, 32%)を得た。

ESIMS m/z : 515 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.02-1.08 (m, 2H), 1.19-1.24 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.82 (br s, 1H), 5.44 (br s, 1H), 6.52-6.57 (m, 2H), 6.63-6.75 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 5H), 7.57 (d, J = 5.9 Hz, 1H).

実施例 65

[0199] (E)-3-({8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8m)

参考例8Mで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル(93 mg, 0.206 mmol)を用い、実施例1と同様にして標記化合物(化合物8m)(17 mg, 16%)を得た。

ESIMS m/z : 511 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.97-1.04 (m, 2H), 1.20-1.27 (m, 2H), 1.98-2.08 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.79 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51-6.57 (m, 2H), 6.61-6.74 (m, 2H), 7.16-7.37 (m, 5H).

実施例 66

[0200] (Z)-3-({8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}フルオロメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物8n)

参考例8Nで得られる(Z)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-

イリデン}-2-フルオロアセトニトリル (46 mg, 0.097 mmol) を用い、実施例 1と同様にして標記化合物 (化合物8n) (11 mg, 21%) を得た。

ESIMS m/z : 533 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.01-1.16 (m, 2H), 1.18-1.29 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.44-6.57 (m, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 6.90-7.01 (m, 1H), 7.01-7.14 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 2H), 7.62-7.77 (m, 1H).

実施例 67

[0201] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9a)

参考例9Aで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (100 mg, 0.215 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9a) (65 mg, 55%) を得た。

ESIMS m/z : 525 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.09-1.03 (m, 2H), 1.09-1.25 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.32 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.45-6.73 (m, 3H), 7.01-7.30 (m, 5H).

実施例 68

[0202] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-8-エトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9b)

参考例9Bで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-エトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (160 mg, 0.334 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9b) (60 mg, 33%) を得た。

ESIMS m/z : 539 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.90–1.00 (m, 2H), 1.09–1.19 (m, 2H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.94–2.06 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57–6.70 (m, 2H), 7.01–7.28 (m, 5H).

実施例 69

[0203] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9c)

参考例9cで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (205 mg, 0.409 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9c) (52 mg, 23%) を得た。

ESIMS m/z : 561 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.95–1.08 (m, 2H), 1.08–1.19 (m, 2H), 1.94–2.08 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.27–4.49 (m, 2H), 4.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50–6.59 (m, 1H), 6.63–6.74 (m, 2H), 6.84–6.99 (m, 1H), 7.05–7.23 (m, 4H), 7.35–7.61 (m, 2H).

実施例 70

[0204] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9d)

参考例9dで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (148 mg, 0.32 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9d) (68 mg, 41%) を得た。

ESIMS m/z : 527 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.36–1.50 (m, 6H),

2.27 (s, 3H), 3.12-3.28 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 4.23-4.37 (m, 2H), 4.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48-6.57 (m, 1H), 6.59-6.71 (m, 2H), 7.02-7.19 (m, 4H), 7.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 71

[0205] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9e)

参考例9Eで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (75 mg, 0.16 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物9e) (35 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.66 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.45-6.68 (m, 2H), 6.64 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.04-7.21 (m, 4H), 7.35 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 72

[0206] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9f)

参考例9Fで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (123 mg, 0.26 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9f) (57 mg, 41%) を得た。

ESIMS m/z: 530 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37-1.48 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.15-3.29 (m, 1H), 4.21-4.39 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.43-6.57 (m, 2H), 6.60-6.75 (m

, 2H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.21-7.27 (m, 1H).

実施例 73

[0207] (E)-3-[1-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9g)

参考例9Gで得られる(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (149 mg, 0.30 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9g) (65 mg, 39%) を得た。

ESIMS m/z : 563 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.34-1.44 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 1H), 4.25-4.39 (m, 2H), 4.77 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.10-7.18 (m, 3H), 7.44 (dd, J = 7.0, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H).

実施例 74

[0208] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9h)

参考例9Hで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (147 mg, 0.31 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9h) (51 mg, 31%) を得た。

ESIMS m/z : 528 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.91-1.01 (m, 2H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.28-4.44 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.57-6.69 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H).

実施例 75

[0209] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9i)

参考例9Iで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (155 mg, 0.342 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9i) (32 mg, 17%) を得た。

ESIMS m/z : 513 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.95-1.09 (m, 2H), 1.09-1.22 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.35 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 6.54-6.70 (m, 2H), 6.77-6.84 (m, 1H), 7.05-7.27 (m, 4H), 7.41 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 76

[0210] (E)-3-[1-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9j)

参考例9Jで得られる(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (48 mg, 0.089 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物9j) (19 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 565 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.36 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.75 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 2.6, 10.2 Hz, 1H), 6.66 (d t, J = 2.6, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.95-7.28 (m, 5H), 7.21 (t, J = 72.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 5.9 Hz, 1H).

実施例 77

[0211] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(8-メトキシ-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9k)

参考例9kで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(8-メトキシ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (74 mg, 0.158 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9k) (2.5 mg, 3%) を得た。

ESIMS m/z : 527 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.77-2.95 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.26 (s, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.73 (m, 1H), 6.78-6.93 (m, 2H), 6.94-7.21 (m, 4H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

実施例 78

[0212] (E)-3-[1-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物9l)

参考例9lで得られる(E)-2-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (135 mg, 0.28 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物9l) (78 mg, 51%) を得た。

ESIMS m/z : 536 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.29 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 4.65 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 5.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.64-6.76 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 79

[0213] (E)-3-(1-{8-[(7-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10a)

参考例10Aで得られる(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(83 mg, 0.177 mmol)を用い、実施例1と同様にして標記化合物(化合物10a)(42 mg, 44%)を得た。

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.82-0.99 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 4.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 6.84 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8, 1H), 7.16 (d, J = 7.8, 1H), 7.19-7.20 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.0, 1H), 8.09 (d, J = 7.8, 1H).

実施例 80

[0214] (E)-3-(1-{8-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物10b)

参考例10Bで得られる(E)-2-{8-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(88 mg, 0.187 mmol)を用い、実施例1と同様にして標記化合物(化合物10b)(37 mg, 36%)を得た。

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.95-1.20 (m, 4H), 1.94-2.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.80 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.50-6.73 (m, 2H), 7.00-7.30 (m, 5H), 7.45 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H).

実施例 81

[0215] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物10c)

参考例10Cで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1

,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (21 mg, 0.046 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物10c) (1.6 mg, 7%) を得た。

ESIMS m/z: 513 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.91-1.18 (m, 4H), 1.89-2.08 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.26-4.50 (m, 2H), 4.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.39-6.77 (m, 3H), 7.00-7.30 (m, 5H), 7.44-7.59 (m, 1H).

実施例 82

[0216] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10d)

参考例10Dで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (110 mg, 0.24 mmol) を用いて、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物10d) (48 mg, 39%) を得た。

ESIMS m/z: 513 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.96-1.16 (m, 4H), 1.94-2.07 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 6.97-7.11 (m, 2H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 10.1, 4.9 Hz, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H).

実施例 83

[0217] (E)-3-{1-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10e)

参考例10Eで得られる(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (72mg, 0.15 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物(化合物10e) (16 mg, 19%) を得た。

ESIMS m/z : 533 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.15 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.6, 10.8 Hz, 1H), 6.79 (d t, J = 2.7, 8.3 Hz, 1H), 6.81–6.96 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 12.08 (br s, 1H).

実施例 84

[0218] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10g)

参考例10Gで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (127 mg, 0.27 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物10g) (7.2 mg, 5%) を得た。

ESIMS m/z : 525 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.92–1.02 (m, 2H), 1.04–1.12 (m, 2H), 1.89–2.01 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.23–4.39 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.68 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02–7.22 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

実施例 85

[0219] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-メチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10h)

参考例10Hで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-メチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (74 mg, 0.16 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物10h) (9.5 mg, 11%) を得た。

ESIMS m/z : 537 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.21 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.19–4.40 (m, 3H), 5.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.6, 10.3 Hz, 1H), 6.63–6.74 (m, 2H), 6.85 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.11–7.21 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

実施例 86

[0220] (E)-3-(1-{8-[(8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10i)

参考例10Iで得られる(E)-2-{8-[(8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (72 mg, 0.14 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物10i) (30 mg, 38%) を得た。

ESIMS m/z : 573 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.90–1.29 (m, 4H), 1.89–2.08 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 4.21–4.36 (m, 2H), 4.68 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.49–6.60 (m, 1H), 6.66–6.75 (m, 1H), 6.95–7.20 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 87

[0221] (E)-3-[1-(8-{[7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10j)

参考例10Jで得られる(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (360 mg, 0.811 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物10j) (84 mg, 20%) を得た。

ESIMS m/z : 503 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.15 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 4.28 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.9

2 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.81–6.90 (m, 2H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01–7.29 (m, 3 H), 7.59 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.10 (br s, 1H).

実施例 88

[0222] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10k)

参考例10Kで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (180 mg, 0.40 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物10k) (85 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.94–1.24 (m, 4H), 1.95–2.10 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.29–4.44 (m, 2H), 4.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.55–6.69 (m, 2H), 6.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.00–7.18 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 89

[0223] (E)-3-(1-{8-[(7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物10l)

参考例10Lで得られる(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (200 mg, 0.437 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物10l) (112 mg, 50%) を得た。

ESIMS m/z: 517 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 1.21 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 2.7, 10.7 Hz, 1H), 6.79 (dt, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 2.2, 7.3 Hz,

z, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 2H), 7.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 90

[0224] (E)-3-(1-{8-[(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11a)

参考例11Aで得られる(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (329 mg, 0.741 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11a) (18 mg, 5%) を得た。

ESIMS m/z: 503 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.16 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 3.96-4.43 (m, 3H), 5.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.39-6.56 (m, 2H), 6.58-6.82 (m, 2H), 7.12-7.40 (m, 4H), 7.47-7.60 (m, 1H).

実施例 91

[0225] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11b)

参考例11Bで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (450 mg, 0.943 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物11b) (350 mg, 70%) を得た。

ESIMS m/z: 537 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.74-4.78 (m, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 7.03-7.16 (m, 5H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.73-7.74 (m, 1H).

実施例 92

[0226] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダ

ゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11c)

参考例11Cで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (240 mg, 0.49 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11c) (68 mg, 25%) を得た。

ESIMS m/z : 553 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.92-1.03 (m, 2H), 1.06-1.15 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 4.29-4.45 (m, 2H), 4.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.71 (m, 2H), 6.92-6.98 (m, 1H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

実施例 93

[0227] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11d)

参考例11Dで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (290 mg, 0.58 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11d) (149 mg, 46%) を得た。

ESIMS m/z : 563 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.90-0.95 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.11-2.24 (m, 1H), 4.35-4.54 (m, 2H), 4.92 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H), 6.74-6.82 (m, 1H), 6.91 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 12.10 (br s, 1H).

実施例 94

[0228] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11e)

参考例11Eで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (40 mg, 0.092 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物11e) (2.2 mg, 4.4%) を得た。

ESIMS m/z : 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.01-1.17 (m, 4H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.79 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 6.91-7.14 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 8.21-8.24 (m, 1H).

実施例 95

[0229] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11f)

参考例11Fで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (110 mg, 0.235 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11f) (6.8 mg, 5%) を得た。

ESIMS m/z : 528 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.46 (m, 6H), 2.17 (s, 3H), 3.02-3.20 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.09-4.27 (m, 2H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.14-6.29 (m, 1H), 6.46-6.57 (m, 1H), 6.57-6.67 (m, 1H), 6.94-7.20 (m, 3H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 1H).

実施例 96

[0230] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキ

サジアゾール-5(4H)-オン (化合物11g)

参考例11Gで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (28 mg, 0.177 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物11g) (8.9 mg, 28%) を得た。

ESIMS m/z : 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.82-1.09 (m, 4 H), 2.00-2.30 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.4, 2.4 Hz, 1H), 6.73-6.85 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14-7.36 (m, 3H), 7.77 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 97

[0231] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11h)

参考例11Hで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (91 mg, 0.180 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11h) (1.0 mg, 1%) を得た。

ESIMS m/z : 564 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.80-0.95 (m, 2H), 1.02-1.19 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.28-4.60 (m, 2H), 4.71-4.85 (m, 1H), 5.46-5.62 (m, 1H), 6.47-6.59 (m, 1H), 6.59-6.73 (m, 1H), 6.99-7.35 (m, 5H), 7.97-8.07 (m, 1H).

実施例 98

[0232] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11i)

参考例11Iで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1

,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (31 mg, 0.67 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11i) (9.0 mg, 26%) を得た。

ESIMS m/z : 526 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.10-1.48 (m, 4H), 1.95-2.12 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.25-4.48 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.46-6.77 (m, 2H), 6.98-7.41 (m, 6H).

実施例 99

[0233] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物11j)

参考例11Jで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (118 mg, 0.362 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物11j) (2.2 mg, 1.5%) を得た。

ESIMS m/z : 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.74-0.93 (m, 2H), 1.00-1.19 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.73 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.59-6.72 (m, 1H), 6.89-7.30 (m, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H), 7.96 (dd, J = 6.8, Hz, 1H), 8.37-8.48 (m, 1H).

実施例 100

[0234] (E)-3-({8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}(シクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12a)

参考例12Aで得られる(E)-2-({8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (260 mg, 0.524 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物12a) (34 mg, 12%) を得た。

ESIMS m/z : 555 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CD₃OH, δ): 0.27–0.95 (m, 8H), 1.92–2.07 (m, 2H), 4.32–4.43 (m, 2H), 4.69–4.72 (m, 1H), 5.44–5.47 (m, 1H), 6.42–6.46 (m, 1H), 6.58–6.63 (m, 1H), 6.99–7.01 (m, 2H), 7.06–7.10 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.80–7.86 (m, 1H).

実施例 101

[0235] (E)-3-(シクロプロピル{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12b)

参考例12Bで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-{8-[(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (260 mg, 0.524 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物12b) (20 mg, 10%) を得た。

ESIMS m/z : 523 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.46–0.99 (m, 4H), 1.24–1.30 (m, 6H), 1.98–2.09 (m, 1H), 3.20–3.32 (m, 1H), 4.18–4.31 (m, 2H), 4.57–4.61 (m, 1H), 5.57–5.61 (m, 1H), 6.61–6.67 (m, 1H), 6.79–6.91 (m, 1H), 7.03–7.08 (m, 2H), 7.17–7.22 (m, 2H), 7.39–7.50 (m, 2H), 7.61–7.68 (m, 1H), 7.80–7.83 (m, 1H).

実施例 102

[0236] (E)-3-(シクロプロピル{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12c)

参考例12Cで得られる (E)-2-シクロプロピル-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (152 mg, 0.329 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物12c) (25 mg, 15%) を得た。

ESIMS m/z : 521 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.45–1.14 (m, 8H), 1.94–2.08 (m, 1H), 3.61–3.67 (m, 1H), 4.20–4.30 (m, 2H), 4.52–4.56 (m, 1H), 5.48–5.52 (m, 1H), 6.39–6.43 (m, 1H), 6.61–6.66 (m, 3H), 6.9

2-7.03 (m, 3H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H).

実施例 103

[0237] (E)-3-(シクロプロピル{3-フルオロ-8-[(2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12d)

参考例12Dで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (150 mg, 0.322 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物12d) (61 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z: 525 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.52-1.18 (m, 4H), 2.03-2.15 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 4.28 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.23 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.62 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.06-7.20 (m, 3H), 7.42 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

実施例 104

[0238] (E)-3-({8-[(8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}(シクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12e)

参考例12Eで得られる(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (82 mg, 0.17 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物12e) (17 mg, 19%) を得た。

ESIMS m/z: 559 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.45-1.02 (m, 4H), 1.96-2.05 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 4.46-4.51 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 5.49-5.53 (m, 1H), 6.30-6.35 (m, 1H), 6.58-6.67 (m, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.75-7.77 (

m, 1H).

実施例 105

[0239] (E)-3-({8-[(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}(シクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12f)

参考例12Fで得られる(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (120 mg, 0.26 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物12f) (19 mg, 14%) を得た。

ESIMS m/z: 529 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.46-1.05 (m, 4H), 2.00-2.10 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 4.44 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 2.4, 7.8 Hz, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 6.95-7.08 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 1H).

実施例 106

[0240] (E)-3-({8-[(7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}(シクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12g)

参考例12Gで得られる(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (80 mg, 0.16 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物12g) (19 mg, 21%) を得た。

ESIMS m/z: 559 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.34-0.87 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 4.37-4.43 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.85-4.88 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 6.65-6.67 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 8.10-8.26 (m, 1H).

実施例 107

[0241] (E)-3-({3-フルオロ-8-[2-(メトキシ-d₃メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}(シクロプロピル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物12h)

参考例12Hで得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシ-d₃メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (92 mg, 0.20 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物12h) (17 mg, 16%) を得た。

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.44-1.00 (m, 4H), 1.99-2.07 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.65-4.86 (m, 3H), 5.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.26-6.31 (m, 1H), 6.57-6.64 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 7.18-7.21 (m, 3H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 7.84-8.00 (m, 2H).

実施例 108

[0242] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13a)

参考例13Aで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (100 mg, 0.245 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物13a) (65 mg, 57%) を得た。

ESIMS m/z: 468 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 4.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (td, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.00-7.14 (m, 4H), 7.26-7.36 (m, 4H), 7.86 (br s, 1H).

実施例 109

[0243] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-インドール-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13b)

参考例13Bで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-インドール-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (120 mg, 0.275 mmol) を用い、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物13b) (48 mg, 35%) を得た。

ESIMS m/z : 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.50-6.53 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 4H), 7.89 (br s, 1H).

実施例 110

[0244] (E)-3-(1-{8-[(4,5-ジクロロ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13c)

参考例13Cで得られる(E)-2-{8-[(4,5-ジクロロ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (150 mg, 0.329 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物13c) (100 mg, 59%) を得た。

ESIMS m/z : 515 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.03-1.35 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.73-2.98 (m, 1H), 4.77-4.94 (m, 1H), 5.05-5.26 (m, 2H), 5.50-5.67 (m, 1H), 6.48-6.77 (m, 2H), 7.02-7.38 (m, 4H).

実施例 111

[0245] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13d)

参考例13Dで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (165 mg, 0.37 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物13d) (47 mg, 25%) を得た。

ESIMS m/z : 505 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.17 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 4.96 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.61–6.72 (m, 1H), 6.72–6.90 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15–7.35 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 12.14 (br s, 1H).

実施例 112

[0246] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-1H-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[*b*,*e*]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13e)

参考例13Eで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-1H-チエノ[3,4-*d*]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[*b*,*e*]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (160 mg, 0.36 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物13e) (65 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 501 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.90–1.19 (m, 4H), 2.04–2.20 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 4.96 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 6.58–6.72 (m, 2H), 6.74–6.86 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19–7.29 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 1H), 12.16 (br s, 1H).

実施例 113

[0247] (E)-3-(1-{8-[(2-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[*b*,*e*]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13f)

参考例13Fで得られる(E)-2-{8-[(2-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[*b*,*e*]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (114 mg, 0.254 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物13f) (54 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.66 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.75 (d, *J* = 12.8 Hz,

1H), 5.11 (s, 2H), 5.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.49–6.59 (m, 1H), 6.59–6.70 (m, 1H), 6.93–7.28 (m, 6H), 7.29–7.41 (m, 2H), 7.67–7.83 (m, 2H).

実施例 114

[0248] (E)-3-[1-(8-{[4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-プロピルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13g)

参考例13Gで得られる(E)-2-(8-{[4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-プロピルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (143 mg, 0.305 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物13g) (36 mg, 12%) を得た。

ESIMS m/z: 528 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19–2.55 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 4.04–4.20 (m, 4H), 4.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.50–6.58 (m, 1H), 6.60–6.70 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.10–7.21 (m, 2H).

実施例 115

[0249] (E)-3-[1-(8-{[4-(ジメチルアミノ)-6-(メトキシメチル)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物13h)

参考例13Hで得られる(E)-2-(8-{[4-(ジメチルアミノ)-6-(メトキシメチル)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (93 mg, 0.202 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物13h) (23 mg, 22%) を得た。

ESIMS m/z: 518 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 4.14 (s, 2H), 4.21 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.50–6.70 (m, 2H), 7.05–7.15 (m, 4H).

実施例 116

[0250] (E)-3-(1-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物14a)

参考例14Aで得られる(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (90 mg, 0.20 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物14a) (23 mg, 22%) を得た。

ESIMS m/z : 510 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.99-1.08 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 4.30-4.46 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.12-7.23 (m, 3H), 7.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

実施例 117

[0251] (E)-2-シクロプロピル-3-({3-フルオロ-11(6H)-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]ジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボニトリル (化合物14b)

[工程1] 参考例14Bで得られる(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (1.6 g, 3.3 mmol) を用いて、実施例14と同様にして(E)-2-シクロプロピル-3-({3-フルオロ-11(6H)-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]ジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (0.21 g, 12%) を得た。

ESIMS m/z : 538 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.89-0.98 (m, 4H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 4.37-4.50 (m, 2H), 4.89 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1

H), 6.75–6.82 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14–7.30 (m, 4H), 7.46 (br s, 1H), 7.93–8.04 (m, 2H), 8.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-シクロプロピル-3-({3-フルオロ-11(6H)-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]ジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド (83 mg, 0.15 mmol) をTHF (0.77 mL) に懸濁し、トリエチルアミン (0.11 mL, 0.77 mmol) を加えた。氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 (0.11 mL, 0.77 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 90/10 v/v) で精製することにより標記化合物 (化合物14b) (41 mg, 51%) を得た。

ESIMS m/z : 520 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.91–1.02 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.16–2.26 (m, 1H), 4.40–4.56 (m, 2H), 4.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.74–6.83 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.14–7.26 (m, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 8.13–8.16 (m, 1H), 8.29 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

実施例 118

[0252] (E)-2-シクロプロピル-3-({3-フルオロ-11(6H)-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]ジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド (化合物14c)

参考例14Cで得られる(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド (0.62 g, 1.3 mmol) を用いて、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物14c) (0.25 g, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 538 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.92–1.03 (m, 4H

), 2.15 (s, 3H), 2.16-2.26 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.74-6.81 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 8.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.45 (d, J = 2.9 Hz, 1H).

実施例 119

[0253] (E)-3-(1-{3-フルオロ-8-[(8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物14d)

参考例14Dで得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.32 g, 0.71 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物14d) (0.14 g, 39%) を得た。

ESIMS m/z: 512 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.87 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.57-1.71 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.28-4.41 (m, 2H), 4.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.74-6.83 (m, 1H), 7.01 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.63 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 12.10 (br s, 1H).

実施例 120

[0254] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物14e)

参考例14Eで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (177 mg, 0.369 mmol) を用いて、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物14e) (25 mg, 13%) を得た。

ESIMS m/z: 539 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.83-0.94 (m, 4H)

), 2.06-2.15 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 3.40 (s, 6H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.74-6.83 (m, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11-7.29 (m, 4H), 7.42 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 121

[0255] (E)-3-[1-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物14f)

参考例14Fで得られる(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (94 mg, 0.20 mmol) を用いて、実施例14と同様にして標記化合物 (化合物14f) (29 mg, 28%) を得た。

ESIMS m/z: 538 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.90-1.00 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 3.15 (s, 6H), 4.27-4.43 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49-6.69 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 7.11-7.25 (m, 4H).

実施例 122

[0256] (E)-3-(1-{8-[7-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン (化合物14g)

参考例14Gで得られる(E)-2-{8-[7-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (280 mg, 0.62 mmol) を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物14g) (80 mg, 25%) を得た。

ESIMS m/z: 509 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.67-0.78 (m, 2H), 0.86-1.04 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.15-4.34 (m, 2H), 4.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.4 Hz, 1

H), 6.39-6.53 (m, 1H), 6.58-6.70 (m, 1H), 6.71-6.85 (m, 1H), 6.89-7.06 (m, 1H), 7.06-7.28 (m, 4H), 7.80-7.95 (m, 1H).

実施例 123

[0257] (E)-3-(1-{8-[(7-エチニル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物14h)

参考例14Hで得られる(E)-2-{8-[(7-エチニル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(152 mg, 0.35 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物(化合物14h)(8 mg, 5%)を得た。

ESIMS m/z: 493 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.15 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 4.29-4.42 (m, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.92 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.61-6.72 (m, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 6.90-7.06 (m, 1H), 7.07-7.30 (m, 2H), 7.66-7.80 (m, 1H), 8.14-8.26 (m, 1H), 8.54-8.65 (m, 1H).

実施例 124

[0258] (E)-3-(1-{8-[(2-シアノ-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物14i)

[工程1] 参考例14Iで得られる(E)-3-({11(6H)-[1-(シアノエチリデン)]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン}メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(330 mg, 0.73 mmol)を用いて、実施例1と同様にして(E)-7-フルオロ-3-({3-フルオロ-11-[1-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]ジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(98 mg, 26%)を得た。

ESIMS m/z: 516 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.16 (s, 3H), 4.67-4.84 (m, 2H), 4.89 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58-6.68 (m, 1H), 6.75-6.83 (m, 1H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.18-7.26

(m, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.39-7.54 (m, 2H), 7.71-7.79 (m, 1H), 8.28-8.36 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られる(E)-7-フルオロ-3-({3-フルオロ-11-[1-(5-オキソ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]ジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド(113 mg, 0.22 mmol)をTHF (2 mL)に溶解し、トリエチルアミン (67 mg, 0.66 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (138 mg, 0.66 mmol)を加え室温で2時間攪拌した。さらに、トリエチルアミン (89 mg, 0.88 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (184 mg, 0.88 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1 v/v)で精製し、標記化合物 (化合物14i) (15 mg, 14%)を得た。

ESIMS m/z : 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.16 (s, 3H), 4.40-4.60 (m, 2H), 4.93 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.58-6.71 (m, 1H), 6.71-6.89 (m, 1H), 6.99-7.37 (m, 5H), 7.49-7.66 (m, 1H), 8.30-8.47 (m, 1H), 12.11 (br s, 1H).

実施例 125

[0259] (E)-3-(1-{8-[7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物14j)

参考例14Jで得られる(E)-2-(8-{[7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (104 mg, 0.215 mmol)を用いて、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物14j) (25 mg, 21%)を得た。

ESIMS m/z : 543 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24-2.49 (m, 5H), 3.52-3.71 (m, 1H), 3.87-4.05 (m, 2H), 4.05-4.23 (m, 2H), 4.23-4.42 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.50-6.

72 (m, 3H), 7.04-7.20 (m, 4H), 7.20-7.35 (m, 1H), 7.50-7.64 (m, 1H).

実施例 126

[0260] (E)-3-(1-{8-[(2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}エチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物14k)

参考例14Kで得られる(E)-2-{8-[(2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (106 mg, 0.247 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物14k) (5.5 mg, 4.3%) を得た。

ESIMS m/z: 489 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.99 (s, 3H), 4.35 (s, 2H), 4.92 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.63-6.82 (m, 2H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.17-7.25 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 1H).

実施例 127

[0261] (E)-3-[1-(3-フルオロ-8-{[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン(化合物14l)

参考例14Lで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (220 mg, 0.446 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (化合物14l) (26 mg, 11%) を得た。

ESIMS m/z: 553 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.28 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.19-4.34 (m, 2H), 4.81 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.96-6.99 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.80-7.81 (m, 1H).

実施例 128

[0262] 錠剤 (化合物1a)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物1a (40g)、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり活性成分20mgを含有する）を得る。

処方	化合物1a	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		<hr/>	
		200	mg

実施例 129

[0263] 注射剤（化合物1a）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物1a (1g) を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分2mgを含有する）を得る。

処方	化合物1a	2	mg
	塩酸	適量	
	水酸化ナトリウム水溶液	適量	
	注射用蒸留水	適量	
		<hr/>	
		2.00	mL

[参考例1A]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (Synthetic Communication, 2002)

年, 32巻, p3703, 246 mg, 1.54 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (550 mg, 1.54 mmol) をDMF (7 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.06 g, 7.68 mmol) を加え終夜攪拌した。混合物に水 (20 mL) を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより標記化合物 (640 mg, 94%) を得た。ESIMS m/z: 438 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.77-1.97 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.32-5.48 (m, 3H), 6.51-6.58 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 1H), 6.94-7.07 (m, 3H), 7.11-7.29 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

[参考例1B]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル 2-メトキシメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (Journal of Organometallic Chemistry, 2008年, 26巻, p3889; 244 mg, 1.51 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (550 mg, 1.54 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (576 mg, 87%) を得た。

ESIMS m/z: 440 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 4.66-4.77 (m, 3H), 5.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.44-5.58 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H).

[参考例1C]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル 2-イソプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (Angewandte Chemie, International Edition, 2010年, 9巻, p1656; 89 mg, 0.56 mmol) および参考例1で

得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (200 mg, 0.56 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (240 mg, 98%) を得た。

ESIMS m/z : 438 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.33-1.46 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.04-3.20 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.31-5.46 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H).

[参考例1D]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (European Journal of Organic Chemistry, 2000年, p1229, 69 mg, 0.434 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (160 mg, 0.447 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (182 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 436 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.96-1.15 (m, 2H), 1.15-1.32 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.32-5.57 (m, 3H), 6.52-6.60 (m, 1H), 6.59-6.69 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H).

[参考例1E]

(E)-2-{8-[(2-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-シクロブチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (72 mg, 0.419 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(150 mg, 0.419 mmol) を用いて

、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (170 mg, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.88–2.12 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.25–2.41 (m, 2H), 2.48–2.72 (m, 2H), 3.54–3.73 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.49–6.73 (m, 2H), 6.89–7.31 (m, 6H), 7.36–7.49 (m, 1H), 7.77–7.88 (m, 1H).

[参考例1F]

(E)-2-{8-[2-シクロペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-シクロペンチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (62 mg, 0.335 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (148 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.53–1.76 (m, 2H), 1.78–2.16 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.03–3.27 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.27–5.47 (m, 3H), 6.46–6.74 (m, 2H), 6.92–7.10 (m, 2H), 7.10–7.32 (m, 4H), 7.38–7.50 (m, 1H), 7.75–7.86 (m, 1H).

[参考例1G]

(E)-2-(8-{[2-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

2-シクロプロピルメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (72 mg, 0.419 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (150 mg, 0.419 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (175 mg, 93%) を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.18–0.34 (m, 2H), 0.42–0.67 (m, 2H), 1.05–1.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.79 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.32–5.50 (m, 3H), 6.51–6.59 (m,

1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 2H), 7.08-7.34 (m, 4H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H).

[参考例1H]

(E)-2-{8-[2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-エチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (61 mg, 0.419 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(150 mg, 0.419 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (170 mg, 96%) を得た。

ESIMS m/z: 424 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.84 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.29-5.44 (m, 3H), 6.50-6.59 (m, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 6.90-7.07 (m, 2H), 7.11-7.30 (m, 4H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H).

[参考例1I]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (62 mg, 0.335 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (138 mg, 88%) を得た。

ESIMS m/z: 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.75 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 6.51-6.59 (m, 1H), 6.59-6.70 (m, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 2H), 7.33-7.49 (m, 3H), 7.86-7.98 (m, 1H).

[参考例1J]

(E)-2-(8-{2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパ

ンニトリル

[工程1] 3,3-ジフルオロシクロブタンカルボキシリック アシッド (500 mg, 3.67 mmol) をDMF (18 mL) に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (1.19 g, 7.35 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物に2-ニトロアニリン (1.02 g, 7.35 mmol) およびトリエチルアミン (1.02 mL, 7.35 mmol) を加え、80°Cで13時間攪拌した。混合物に5%クエン酸水溶液およびエタノール (5 mL) を加え、1時間攪拌し、析出した結晶を吸引ろ取することにより3,3-ジフルオロ-N-(2-ニトロフェニル)シクロブタンカルボキサミド (527 mg, 56%) を得た。

ESIMS m/z : 257 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.78-3.16 (m, 5H), 7.17-7.26 (m, 1H), 7.62-7.74 (m, 1H), 8.20-8.30 (m, 1H), 8.75-8.84 (m, 1H), 10.46 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた3,3-ジフルオロ-N-(2-ニトロフェニル)シクロブタンカルボキサミド (400 mg, 1.56 mmol) をエタノール (10 mL)、メタノール (40 mL)、酢酸エチル (40 mL) に溶解させ、10% Pd-C (120 mg) を加え、反応系内を水素ガスで置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライトを通じて濾過を行い、溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸 (2.2 mL, 38.4 mmol) を加え、80°Cで1時間攪拌した。氷冷下、混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 30/70 v/v) で精製することにより2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (135 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 209 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.91-3.16 (m, 4H), 3.52-3.68 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 12.37 (br s, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (57 mg, 0.27 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromo

メチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (100 mg, 0.28 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (127 mg, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 486 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 2.75-2.98 (m, 2H), 3.00-3.28 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 1H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.19-7.36 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 1H).

[参考例1L]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

2-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (58 mg, 0.335 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (60 mg, 40%) を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.78-0.89 (m, 2H), 1.10-1.19 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.55-5.61 (m, 2H), 6.50-6.62 (m, 1H), 6.62-6.71 (m, 1H), 6.96-7.11 (m, 3H), 7.12-7.30 (m, 3H), 7.39-7.51 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H).

[参考例1M]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(フラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

市販の2-(フラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (62 mg, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を

用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (146 mg, 94%) を得た。

ESIMS m/z : 462 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.67–5.79 (m, 2H), 6.52–6.67 (m, 3H), 6.99–7.07 (m, 2H), 7.11–7.13 (m, 1H), 7.25–7.34 (m, 4H), 7.43–7.45 (m, 1H), 7.56–7.57 (m, 1H), 7.82–7.85 (m, 1H).

[参考例1N]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル
市販の2-(ピリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (50 mg, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(120 mg, 0.335 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (123 mg, 86%) を得た。

ESIMS m/z : 473 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.21 (s, 3H), 4.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.19–6.24 (m, 2H), 6.50–6.55 (m, 1H), 6.58–6.65 (m, 1H), 6.97–7.02 (m, 1H), 7.14–7.15 (m, 1H), 7.29–7.39 (m, 6H), 7.79–7.89 (m, 2H), 8.45–8.48 (m, 1H), 8.60–8.62 (m, 1H).

[参考例2A]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(メトキシ-d₃)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 2-メトキシ-6-ニトロアニリン (4.0 g, 23.8 mmol) をDMA (24 mL) に溶解させ、0°Cでピリジン (5.8 mL, 71.4 mmol) および2-メトキシアセチルクロライド (6.5 mL, 71.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。氷冷下、混合物にメタノールおよびアンモニア水溶液を加え、室温で30分間攪拌した後に、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v

- 30/70 v/v) で精製することにより2-メトキシ-N-(2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アセトアミド(5.4 g, 95%) を得た。

ESIMS m/z: 241 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 3.54 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-メトキシ-N-(2-メトキシ-6-ニトロフェニル)アセトアミド(5.4 g, 22.5 mmol) をエタノール (45 mL) に溶解させ、塩化すず(II)・2水和物 (24.4 g, 108 mmol) を加え、還流下1時間攪拌した。室温まで放冷した後、混合物に4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、セライトを通じて濾過を行い、溶液を酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた茶色の油状物質 (3.7 g) をジイソプロピルエーテル (30 mL) およびイソプロピルアルコール (3 mL) に懸濁させ、室温で1時間攪拌した。懸濁液を吸引ろ過し、得られた固体を減圧乾燥し、4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.38 g, 32%) を得た。

ESIMS m/z: 193 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.49 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 3.98 (d, J = 14.7 Hz, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 9.60 (br s, 1H).

[工程3] 工程2で得られた4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (1.3 g, 6.8 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (2.5 g, 7.0 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-[[4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(1.7 g, 53%) を得た。

ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.65-4.78 (m, 3H), 5.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H),

5.41–5.56 (m, 2H), 6.55 (dd, $J = 10.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.59–6.68 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.97–7.06 (m, 2H), 7.13–7.23 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(1.0 g, 2.1 mmol)をジクロロメタン(11 mL)に溶解させ、0°Cで三臭化ホウ素(21.0 mL, 21.0 mmol, 1.0 mol/Lジクロロメタン溶液)を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 90/10 v/v)で精製することにより(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(0.7 g, 75%)を得た。

ESIMS m/z : 442 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.36–1.97 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.32–5.45 (m, 3H), 6.54 (dd, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.59–6.69 (m, 1H), 6.76–6.88 (m, 2H), 7.01 (dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 1H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.12–7.23 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(52 mg, 0.12 mmol)をTHF(1 mL)に溶解し、重メタノール(0.10 mL, 2.36 mmol)、トリフェニルホスフィン(118 mg, 0.35 mmol, ポリマーサポート)、(E)-ジ-tert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(54 mg, 0.24 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物にさらにトリフェニルホスフィン(118 mg, 0.35 mmol, ポリマーサポート)、(E)-ジ-tert-ブチルジアゼン-1,2-ジカルボキシレート(54 mg, 0.24 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。混合物をセライトに通して濾過を行い

、溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 v/v - 0/100 v/v）で精製することにより(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシ-d₃)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (29 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z: 459 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 5.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.38-5.50 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.59-6.67 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ヒドロキシメチル)-4-(メトキシ-d₃)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (29 mg, 0.063 mmol)をTHF (1 mL)に溶解し、水素化ナトリウム (3.3 mg, 0.082 mmol) およびヨードメタン (5.1 μL, 0.082 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムとメタノールの混合溶媒で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 99/1 v/v - 90/10 v/v）で精製することにより標記化合物 (25 mg, 84%) を得た。

ESIMS m/z: 473 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.67-4.76 (m, 3H), 5.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.41-5.57 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 2H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[参考例2B]

(E)-1-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-8-イル]メチル]-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキサミド

[工程1] メチル 2-アミノベンゾエート (3.0 g, 19.8 mmol) に酪酸無水物 (9.7 mL, 59.4 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に氷冷下、発煙硝酸 (3.2 mL) を滴下し0°Cで15分間攪拌した。混合物に水を加えた後、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を滴下し中和し、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 60/40 v/v) で精製することによりメチル 2-ブチルアミド-3-ニトロベンゾエート (3.0 g, 57%) を得た。ESIMS m/z: 267 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.67-1.86 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 7.24-7.36 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 10.39 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたメチル 2-ブチルアミド-3-ニトロベンゾエート (3.0 g, 11.3 mmol) をメタノール (42 mL) に溶解させ、10% Pd-C (750 mg) を加え、反応系内を水素ガスで置換し、室温で5時間攪拌した。反応終了後、セライトを通じて濾過を行い、溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸 (16 mL) を加え、80°Cで1時間攪拌した。氷冷下、混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 v/v - 40/60 v/v) で精製することによりメチル 2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (1.8 g, 73%) を得た。

ESIMS m/z: 219 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.93 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.85 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 10.17 (br s, 1H).

[工程3] 工程2で得られたメチル 2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (64 mg, 0.29 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロ

パンニトリル (110 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして(E)-メチル 1-[[11-(シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (120 mg, 83%) を得た。

ESIMS m/z: 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.81-1.97 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.80-2.95 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 4.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.31-5.48 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.83-6.91 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.09-7.16 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-メチル 1-[[11-(シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (115 mg, 0.23 mmol) をTHF (0.3 mL)およびエタノール (1.7 mL) に溶解させ、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 mL) を加え、50°Cで30分間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に1 mol/L 塩酸および水を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより(E)-1-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシリック アシッド (99 mg, 88%) を得た。

ESIMS m/z: 482 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.60-1.78 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 2H), 4.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.71-5.85 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 7.22-7.35 (m, 2H), 7.35-7.56 (m, 3H), 7.84-8.03 (m, 2H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-1-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-プロピル-1H-ベンゾ

[d]イミダゾール-4-カルボキシリック アシッド (97 mg, 0.20 mmol) をTHF (1.0 mL) に溶解させ、1,1'-カルボニルジイミダゾール (130 mg, 0.80 mmol) を加え、50°Cで4時間攪拌した。混合物を室温まで放冷した後、25% アンモニア水溶液 (55 μ L, 0.80 mmol) を加え、室温で17時間攪拌した。混合物に1 mol/L 塩酸および水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を飽和重曹水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 93/7 v/v) で精製することにより標記化合物 (97 mg, 100%) を得た。

ESIMS m/z: 481 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.71-1.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.91 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.59-5.68 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 10.5, 2.6 Hz, 1H), 6.76-6.87 (m, 1H), 7.14-7.36 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.76 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.23-9.33 (m, 1H).

[参考例2C]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[4-メトキシ-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

4-メトキシ-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(Journal of Pharmacy and Pharmacology; 1956年, 8巻, p661, 338 mg, 1.78 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(プロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (700 mg, 1.95 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (448 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z: 468 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.79-1.94 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.74-2.83 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.70 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.29-5.44 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.71 (m, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 6.90-6.94 (m, 1H)

), 7.02 (dd, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[参考例2D]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

参考例2A工程2で得られる4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (64 mg, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (70 mg, 45%) と(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-メトキシ-7-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル を得た。

ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.70-4.74 (m, 3H), 5.36-5.49 (m, 3H), 6.52-6.72 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 1H), 6.99-7.02 (m, 2H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H).

[参考例2E]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[7-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

参考例2A工程2で得られる4-メトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (64 mg, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用い、参考例2Dと同様にして標記化合物 (67 mg, 43%) を得た。

ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.3

9 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 6.52–6.57 (m, 1H), 6.60–6.67 (m, 1H), 6.70–6.73 (m, 1H), 6.99–7.05 (m, 2H), 7.15–7.21 (m, 2H), 7.38–7.41 (m, 2H).

[参考例2F]

(E)-2-(8-{[4-エトキシ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例2A工程4で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(201 mg, 0.46 mmol)を用い、重メタノールの代わりにエタノール(0.27 mL, 4.55 mmol)を用いて参考例2A工程5と同様にして(E)-2-(8-{[4-エトキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(107 mg, 50%)を得た。

ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.50–1.60 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41–5.49 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.68 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80–6.86 (m, 1H), 6.96–7.06 (m, 2H), 7.16–7.21 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られる(E)-2-(8-{[4-エトキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(105 mg, 0.22 mmol)を用いて、参考例2A工程6と同様にして標記化合物(86 mg, 80%)を得た。

ESIMS m/z: 484 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.52–1.59 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.30 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.66–4.75 (m, 3H), 5.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.43–5.56 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.60–6.67 (m, 1H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d,

J = 8.8 Hz, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[参考例2G]

(E)-2-(8-{[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例2A工程4で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(245 mg, 0.56 mmol) をジクロロメタン (2.8 mL) に溶解させ、氷冷下、2,6-ルチジン (0.22 mL, 1.89 mmol) およびtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.38 mL, 1.67 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を1 mol/L 塩酸および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣をメタノール(2.8 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (384 mg, 2.77 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 85/15 v/v) で精製することにより(E)-2-[8-({2-[tert-ブチルジメチルシロキシ]メチル}-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (203 mg, 66%) を得た。

ESIMS m/z: 556 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.01 (br s, 6H), 0.76-0.81 (m, 9H), 2.23 (s, 3H), 4.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.45-5.61 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.59-6.68 (m, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 6.78-6.85 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-[8-({2-[(tert-ブチルジメチルシロキシ)メチル]-4-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(200 mg, 0.36 mmol) をDMF (5.5 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (352 mg, 1.08 mmol) および2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (165 mg, 1.08 mmol) を加え、60°Cで1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 20/80 v/v) で精製することにより(E)-2-(8-{[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(55 mg, 31%) を得た。

ESIMS m/z: 492 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 5.39 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.43-5.54 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 6.97-7.09 (m, 4H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.29-7.62 (m, 2H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-(8-{[4-(ジフルオロメトキシ)-2-(ヒドロキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(55 mg, 0.11 mmol) を用い参考例2A工程6と同様にして標記化合物 (35 mg, 62%) を得た。

ESIMS m/z: 506 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43-5.58 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.98-7.12 (m, 4H), 7.16-7.22 (m, 2H), 7.33-7.61 (m, 2H).

[参考例2H]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(ヒドロキシメチル)-2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例2B工程2で得られるメチル 2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (350 mg, 1.6 mmol) をTHF (16 mL) に溶解させ、水素化アルミニウムリチウム (303 mg, 8.0 mmol) を加え、80°Cで3時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、混合物に飽和硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌し、セライトを通じて濾過を行い、溶液を減圧下濃縮することによって(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メタノール (304 mg) を定量的に得た。

ESIMS m/z : 191 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.81-1.95 (m, 2H), 2.87 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.99-7.09 (m, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メタノール (47 mg, 0.25 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (92 mg, 0.26 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (106 mg, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 468 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.77-1.93 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.74-2.84 (m, 2H), 4.18-4.35 (m, 1H), 4.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 5.32-5.46 (m, 3H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 4H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[参考例2I] (E)-2-(3-フルオロ-8-[[4-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] メチル 2-(2-メトキシアセトアミド)ベンゾエート (US5091403; 3.0 g, 13.4 mmol) を酪酸無水物 (12.7 mL, 134.0 mmol) に懸濁させ、氷冷下、発煙硝酸 (2.3 mL, 51.1 mmol) を滴下し、0°Cで40分間攪拌した。混合物に水を加えた後、4 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を滴下して中和し、酢酸

エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 60/40 v/v）で精製することによりメチル 2-(2-メトキシアセトアミド)-3-ニトロベンゾエート (1.9 g, 51%) を得た。

ESIMS m/z : 269 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.58 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 10.98 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたメチル 2-(2-メトキシアセトアミド)-3-ニトロベンゾエート (1.9 g, 6.9 mmol) をエタノール (14 mL) および酢酸 (14 mL) の混合溶媒に溶解させ、還元鉄 (2.3 g, 41.4 mmol) を加え、120°Cで3時間攪拌した。反応終了後、セライトを通じて濾過を行い、溶液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 20/80 v/v）で精製することによりメチル 2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (1.1 g, 71%) を得た。

ESIMS m/z : 221 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.52 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.79 (s, 2H), 7.31 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88-7.97 (m, 2H), 10.48 (br s, 1H).

[工程3] 工程2で得られたメチル 2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (370 mg, 1.7 mmol) を用い、参考例2H工程1と同様にして

[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル]メタノール (203 mg, 63%) を得た。

ESIMS m/z : 193 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.45 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43-7.58 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4

-イル]メタノール (203 mg, 1.06 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (386 mg, 1.08 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (451 mg, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.70-3.77 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.44-5.58 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 4H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[参考例2J]

(E)-2-(8-{[4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 3-クロロ-2-ニトロアニリン (2.0 g, 11.6 mmol) をジクロロメタンに溶解させ、トリエチルアミン (2.6 mL, 18.5 mmol) および2-メトキシアセチルクロライド (1.4 mL, 15.1 mmol) を加え、70°Cで18時間攪拌した。混合物に1 mol/L 塩酸を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 90/10 v/v - 50/50 v/v) で精製することによりN-(3-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-メトキシアセトアミド (1.7 g, 62%) を得た。

ESIMS m/z : 245 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.51 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 7.29 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたN-(3-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-メトキシアセトアミド (900 mg, 3.68 mmol) を用い、参考例2A工程2と同様にして4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (710 mg, 98%) を得た。

ESIMS m/z : 197 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.53 (s, 3H), 4.81

(s, 2H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25–7.30 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた4-クロロ-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (50 mg, 0.25 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (96 mg, 0.27 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (107 mg, 89%) を得た。

ESIMS m/z: 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.68–4.79 (m, 3H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.45–5.59 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61–6.69 (m, 1H), 6.98–7.06 (m, 2H), 7.11–7.22 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[参考例2K]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン) プロパンニトリル

[工程1] 参考例2I工程2で得られるメチル 2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (200 mg, 0.91 mmol) をTHF (0.14 mL) に溶解させ、0 °Cで3 mol/LメチルマグネシウムクロリドTHF溶液 (3.0 mL, 9.1 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応を飽和塩化ナトリウム水溶液で停止させ、酢酸エチルを用いて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルを用いて結晶化させ、2-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル]プロパン-2-オール (195 mg, 97%) を得た。

ESIMS m/z: 221 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.72 (s, 6H), 3.51 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 7.06–7.09 (m, 1H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.26–7.27 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール

-4-イル]プロパン-2-オール (74 mg, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (166 mg, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 498 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.70 (s, 6H), 2.22 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 5.35-5.45 (m, 3H), 6.54-6.67 (m, 2H), 7.01-7.22 (m, 6H), 7.42-7.44 (m, 1H).

[参考例2L]

(E)-2-(8-{[2,4-ビス(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

参考例2Iで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(150 mg, 0.32 mmol) を用い、参考例2A工程6と同様にして標記化合物 (153 mg, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 484 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 4.68-4.77 (m, 3H), 4.99 (s, 2H), 5.39 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.45-5.57 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.34 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[参考例2M]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル

[工程1] 市販の3-クロロ-2-ニトロアニリン (3.0 g, 17 mmol) をDMF (87 mL) に溶解させ、ナトリウムチオメトキシド (1.54 g, 21 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応を水で停止させ、酢酸エチルを用いて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。残渣をイソプロピ

ルエーテルを用いて結晶化させ、3-(メチルチオ)-2-ニトロアニリン (2.5 g, 78%) を得た。

ESIMS m/z : 185 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.42 (s, 3H), 5.92 (br s, 2H), 6.55 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.2 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた3-(メチルチオ)-2-ニトロアニリン (1.0 g, 5.4 mmol) をDMA (5.4 mL) に溶解させ、ピリジン (0.44 mL, 5.4 mmol) と2-メトキシアセチルクロリド (1.49 mL, 16 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液にメタノールとアンモニア水を加え、室温で30分攪拌した。水を加え、結晶をろ取、乾燥し、2-メトキシ-N-[3-(メチルチオ)-2-ニトロフェニル]アセトアミド (1.26 g, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 257 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.22-7.38 (m, 1H), 8.17-8.36 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-メトキシ-N-[3-(メチルチオ)-2-ニトロフェニル]アセトアミド (215 mg, 0.84 mmol) をTHF (4.2 mL) に溶解させ、0 °Cで水素化ナトリウム (60 mg, 2.5 mmol) と参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (300 mg, 0.84 mmol) を加え、5時間攪拌した。水で反応を終了させ、酢酸エチルを用いて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣にエタノール (4.5 mL) と還元鉄 (0.12 g, 2.1 mmol)、酢酸 (4.5 mL) を加え、130 °Cで1時間半攪拌した。さらに還元鉄 (0.12 g, 2.1 mmol) を加え、130 °Cで1時間攪拌し、セライトろ過した。得られたろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルを用いて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 95/5 v/v) で精製することにより(E)-2-(3-フルオロ-8-[[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル (320 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z : 486 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.73–4.75 (m, 2H), 5.32–5.44 (m, 2H), 5.50–5.51 (m, 2H), 6.54–6.57 (m, 1H), 6.60–6.72 (m, 2H), 6.97–7.11 (m, 5H), 7.40–7.43 (m, 1H).

[参考例2N]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル

参考例2Mで得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスチオ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル (120 mg, 0.25 mmol) を塩化メチレン (1.2 mL) に溶解させ、*m*-クロロ過安息香酸 (227 mg, 0.989 mmol) を 0 °C で加えて、室温で4時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止させ、クロロホルムを用いて抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 v/v) で精製することにより(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-4-(メチルスルホニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロピオニトリル (79 mg, 62 %) を得た。

ESIMS m/z : 518 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.62–4.73 (m, 3H), 5.47–5.58 (m, 3H), 6.43–6.50 (m, 1H), 6.62–6.67 (m, 1H), 7.08–7.18 (m, 4H), 7.30–7.39 (m, 1H), 7.51–7.54 (m, 1H), 7.88–7.89 (m, 1H).

[参考例2P]

(E)-2-{8-[4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(EP1988091; 64 mg

, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.34 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (105 mg, 67%) を得た。

ESIMS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.01-1.11 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42-5.55 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 6.97-7.06 (m, 2H), 7.06-7.13 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[参考例3A]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (135 mg, 0.838 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(300 mg, 0.838 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (50 mg, 14%) を得た。

ESIMS m/z : 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.82-2.03 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.84 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.34-5.48 (m, 3H), 6.50-6.61 (m, 1H), 6.61-6.71 (m, 1H), 6.96-7.09 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 8.38-8.52 (m, 1H), 8.59-8.69 (m, 1H).

[参考例3B]

(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3,4-ジアミノピリジン (2.0 g, 18.4 mmol) をポリリン酸 (20 g) と混合し、シクロブタンカルボン酸 (2.63 mL, 27.5 mmol) を加え、110°Cで3時間加熱攪拌した。混合物を、氷冷下5%アンモニア水溶液に滴下し、クロロ

ホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル (7 mL) を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより、2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (2.3 g, 73%) を得た。

ESIMS m/z : 174 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.87-2.28 (m, 2H), 2.34-2.75 (m, 4H), 3.76-3.99 (m, 1H), 7.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (500 mg, 2.89 mmol) をクロロホルム (10 mL) に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸 (860 mg, 3.76 mmol) を加え室温で2時間攪拌した。混合物にジクロロメタンを加え、水で2回洗浄した。併せた水層を酢酸エチルで3回洗浄し、減圧濃縮して残渣を得た。

[0264] 得られた残渣をオキシ塩化リン (2.5 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.42 mL) を加え、50 °Cで3時間加熱攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1 v/v) で精製することにより、4-クロロ-2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (120 mg, 20%) を得た。

ESIMS m/z : 208 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.84-2.19 (m, 2H), 2.31-2.74 (m, 4H), 3.83-4.06 (m, 1H), 7.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた4-クロロ-2-シクロブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン (41 mg, 0.196 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (70 mg, 0.196 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (87 mg, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 485 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.92-2.16 (m, 2H),

2.18–2.44 (m, 5H), 2.50–2.77 (m, 2H), 3.53–3.76 (m, 1H), 4.73 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.53–6.70 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.97–7.16 (m, 3H), 7.43–7.48 (m, 1H), 8.10–8.15 (m, 1H).

[参考例3C]

(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

7-クロロ-2-シクロプロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (EP1988091, 81 mg, 0.419 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (150 mg, 0.419 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (107 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z: 471 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.02–1.16 (m, 2H), 1.25–1.38 (m, 2H), 1.83–1.97 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.59–5.63 (m, 2H), 6.51–6.59 (m, 1H), 6.59–6.70 (m, 1H), 6.97–7.08 (m, 1H), 7.13–7.35 (m, 3H), 7.38–7.48 (m, 1H), 8.11–8.24 (m, 1H).

[参考例3D]

(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-シクロブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

7-クロロ-2-シクロブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (W02009/29592, 69 mg, 0.335 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.335 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (102 mg, 62%) を得た。

ESIMS m/z: 485 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.92–2.12 (m, 2H),

2.17-2.35 (m, 5H), 2.51-2.73 (m, 2H), 3.54-3.70 (m, 1H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.35-5.47 (m, 3H), 6.50-6.60 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.93-7.07 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 1H), 8.12-8.24 (m, 1H).

[参考例3E]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例1工程5で得られる(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (58 mg, 0.198 mmol) および2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン (Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 34巻, p2919, 35 mg, 0.217 mmol) をTHFに溶解し、トリフェニルホスフィンポリマーサポータィッド (3.02 mmol/g, 131 mg, 0.395 mmol)、ジアザジカルボン酸ジtert-ブチル (91 mg, 0.395 mmol) を加えて室温で4時間攪拌した。混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 v/v) で精製することにより、標記化合物 (44 mg, 51%) を得た。

ESIMS m/z: 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.74-1.96 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 6.48-6.57 (m, 1H), 6.57-6.69 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 1H), 7.96-8.09 (m, 1H), 8.27-8.38 (m, 1H).

[参考例3G]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(5-フルオロ-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 6-フルオロピリジン-3-アミン (800 mg, 7.14 mmol) を酪酸無水物 (3.5 mL, 21.4 mmol) に懸濁させ、氷冷下、発煙硝酸 (1.15 mL, 25.6 mmol)

を滴下し0 °Cで4時間攪拌した。さらに室温に昇温し、4時間攪拌した。混合物に水を加えた後、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を滴下し中和し、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 v/v）で精製することにより、N-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)ブチルアミド（800 mg, 49%）を得た。

ESIMS m/z : 228 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.71-1.90 (m, 2H), 2.51 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 8.8, 6.0 Hz, 1H), 10.13 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたN-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)ブチルアミド（170 mg, 0.748 mmol）をエタノール（1 mL）-酢酸エチル（1 mL）の混合溶媒に溶解させ、還元鉄（125 mg, 2.245 mmol）を加えて100°Cで終夜攪拌した。混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 v/v）で精製することにより、残渣（106 mg）を得た。得られた残渣（106 mg）を酢酸（2 mL）に溶解し、終夜加熱還流した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 v/v）で精製することにより、5-フルオロ-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（47 mg, 36%）を得た。

ESIMS m/z : 180 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.68-1.90 (m, 2H), 2.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.27 (dd, J = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた5-フルオロ-2-プロピル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン（47 mg, 0.262 mmol）および参考例1工程5で得られる(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル（70 mg, 0.238 mmol）を用い、参考例3Eと同様にして、標記化合物（46 mg, 42%）を得た。

ESIMS m/z : 457 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.99 (t, J = 7.6 Hz,

z, 3H), 1.80-1.91 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.76 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.35-5.51 (m, 3H), 6.50-6.59 (m, 1H), 6.59-6.70 (m, 1H), 6.80-6.91 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.98-8.12 (m, 1H).

[参考例3H]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(5-フルオロ-2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 参考例3G工程1で得られるN-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)ブチルアミド (274 mg, 1.21 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (360 mg, 1.01 mmol)を用い、参考例1Aと同様にして、(E)-N-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-N-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)ブチルアミド (390 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z: 505 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.78-0.95 (m, 3H), 1.59-1.73 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.84-4.02 (m, 1H), 4.71-4.91 (m, 1H), 5.29-5.51 (m, 1H), 5.69-5.85 (m, 1H), 6.54-6.63 (m, 1H), 6.63-6.72 (m, 1H), 7.00-7.16 (m, 4H), 7.24-7.35 (m, 1H), 7.38-7.51 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-N-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-N-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)ブチルアミド (70 mg, 0.139 mmol) をエタノール (2.5 mL) に溶解させ、還元鉄 (23 mg, 0.417 mmol) および酢酸 (0.5 mL) を加えて終夜加熱還流した。混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/2 v/v) で精製することにより、標記化合物 (12 mg, 19%) を得た。

ESIMS m/z: 457 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.6 Hz,

z, 3H), 1.79-2.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.85 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.71-4.79 (m, 1H), 5.35-5.48 (m, 3H), 6.53-6.62 (m, 1H), 6.60-6.71 (m, 1H), 6.71-6.83 (m, 1H), 6.92-6.98 (m, 1H), 6.98-7.09 (m, 1H), 7.09-7.17 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 2H).

[参考例3I]

(E)-2-{8-[(2-シクロブチル-5-フルオロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 6-フルオロピリジン-3-アミン (600 mg, 5.35 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.49 mL, 10.7 mmol)、シクロブタンカルボニルクロリド (0.67 mL, 5.89 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した結晶を吸引ろ取することにより、N-(6-フルオロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド (899 mg, 86%) を得た。

ESIMS m/z : 195 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.85-2.10 (m, 2H), 2.10-2.49 (m, 4H), 3.08-3.30 (m, 1H), 6.77-7.01 (m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 8.17-8.35 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られたN-(6-フルオロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド(800 mg, 4.12 mmol) を無水酢酸 (4 mL) に溶解させ、氷冷下、発煙硝酸 (0.7 mL, 15.7 mmol) を加えて室温で3時間攪拌した。氷冷下、混合物に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 v/v) で精製することにより、N-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド (348 mg, 35%) を得た。

ESIMS m/z : 240 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.80-2.17 (m, 2H), 2.17-2.54 (m, 4H), 3.22-3.44 (m, 1H), 7.30-7.43 (m, 1H), 9.34-9.58 (

m, 1H), 9.92-10.21 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られたN-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド (200 mg, 0.836 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (250 mg, 0.697 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして、(E)-N-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル]-N-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド(180 mg, 50%) を得た。

ESIMS m/z: 517 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.64-1.90 (m, 4H), 2.18-2.52 (m, 5H), 2.67-2.84 (m, 1H), 3.89-4.05 (m, 1H), 4.70-4.97 (m, 1H), 5.34-5.51 (m, 1H), 5.69-5.89 (m, 1H), 6.52-6.75 (m, 2H), 6.93-7.16 (m, 3H), 7.17-7.52 (m, 3H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-N-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル]-N-(6-フルオロ-2-ニトロピリジン-3-イル)シクロブタンカルボキサミド (180 mg, 0.349 mmol) を用いて、参考例3H工程2と同様にして、標記化合物 (100 mg, 61%) を得た。

ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.97-2.16 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.29-2.46 (m, 2H), 2.54-2.78 (m, 2H), 3.55-3.76 (m, 1H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.27-5.30 (m, 2H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50-6.61 (m, 1H), 6.61-6.71 (m, 1H), 6.71-6.81 (m, 1H), 6.87-6.94 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.39-7.55 (m, 2H)

.

[参考例3J]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3,4-ジアミノピリジンの代わりにピラジン-2,3-ジアミン (1.0 g, 9.1 mmol) を用い、シクロブタンカルボン酸の代わりに酪酸 (1.2 mL, 13.6 mmol) を用い、参考例3B工程1と同様にして2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピ

ラジン (0.9 g, 60%) を得た。

ESIMS m/z : 163 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.75–1.91 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 8.31 (s, 2H), 13.21 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-プロピル-1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン (68 mg, 0.42 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (153 mg, 0.43 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (136 mg, 74%) を得た。
ESIMS m/z : 440 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.84–1.98 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.79–2.89 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43–5.56 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.69 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.10–7.14 (m, 1H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H).

[参考例4A]

(E)-2-[8-({2-[(ジメチルアミノ)メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル

[工程1] 2-ニトロアニリン (0.7 g, 5.1 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解させ、2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]酢酸 (2.9 g, 15.2 mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (3.1 g, 15.2 mmol) および N,N-ジメチルアミノピリジン (0.6 g, 5.1 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。混合物をろ過することで白色固体を除去し、得られた溶液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 60/40 v/v) で精製することにより tert-ブチル メチル[2-(2-ニトロフェニルアミノ)-2-オキソエチル]カルバマート (1.1 g, 69%) を得た。

ESIMS m/z : 310 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37–1.65 (m, 9H), 3.05 (s, 3H), 4.01–4.17 (m, 2H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.78–8.90 (m, 1H), 10.94 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたtert-ブチル メチル[2-(2-ニトロフェニルアミノ)-2-オキソエチル]カルバマート (400 mg, 1.29 mmol) をTHF (7.6 mL) に溶解させ、氷冷下、水素化ナトリウム (62 mg, 1.55 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (468 mg, 1.31 mmol) を加え、室温で36時間攪拌した。混合物に水 (20 mL) を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 50/50 v/v) で精製することにより(E)-tert-ブチル 2-([11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}(2-ニトロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル(メチル)カルバマート (570 mg, 75%) を得た。

ESIMS m/z : 487 (M + H)⁺ (-Boc); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.34–1.50 (m, 9H), 2.24 (br s, 3H), 2.86–2.97 (m, 3H), 3.26–3.84 (m, 2H), 3.97–4.44 (m, 2H), 4.70–4.91 (m, 1H), 5.20–5.62 (m, 2H), 6.49–6.72 (m, 2H), 6.76–7.08 (m, 2H), 7.10–7.40 (m, 2H), 7.42–7.62 (m, 2H), 7.86–8.06 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-tert-ブチル 2-([11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}(2-ニトロフェニル)アミノ)-2-オキソエチル(メチル)カルバマート (570 mg, 0.97 mmol) を用い、参考例2I工程2と同様にして(E)-tert-ブチル (1-([11-(シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル(メチル)カルバマート (520 mg, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 539 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.15–1.27 (m, 9H), 2.22 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.61–4.93 (m, 3H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.46–5.71 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.58–6.68 (m, 1H), 6.90–6.96 (m, 1H), 6.97–7.11 (m, 2H), 7.14–7.33 (m, 3H), 7.34–7.44 (m, 1H), 7.76–7.83 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-tert-ブチル (1-{[11-(シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル(メチル)カルバマート (400 mg, 0.74 mmol) をジクロロメタン (3.7 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1.72 mL, 2.3 mol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 90/10 v/v) で精製することにより(E)-2-[3-フルオロ-8-({2-[(メチルアミノ)メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(311 mg, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.47–5.62 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.66 (m, 1H), 6.99–7.06 (m, 2H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.21–7.32 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76–7.82 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-[3-フルオロ-8-({2-[(メチルアミノ)メチル]-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(215 mg, 0.49 mmol) をアセトニトリル (9.8 mL) に溶解させ、ホルムアルデヒド (0.26 mL, 3.43 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (62 mg, 0.98 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 0/100 v/v）で精製することにより標記化合物（222 mg）を定量的に得た。

ESIMS m/z : 453 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 2.26 (s, 6H), 3.60-3.73 (m, 2H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.54-5.70 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.15-7.31 (m, 4H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H).

[参考例4B]

(E)-tert-ブチル [1-({3-フルオロ-11-[1-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)エチリデン]-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル]メチル(メチル)カルバマート

参考例4A工程3で得られる(E)-tert-ブチル (1-{{11-(シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル}メチル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル(メチル)カルバマート (80 mg, 0.15 mmol) を用い、実施例1と同様にして標記化合物 (48 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z : 598 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.21-1.41 (m, 9H), 2.27 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 3H), 4.63-4.80 (m, 3H), 5.42-5.71 (m, 3H), 6.52 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.93-7.01 (m, 1H), 7.02-7.16 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.78-7.87 (m, 1H).

[参考例4C]

(E)-2-(8-{{2-(アゼチジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル}メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (200 mg, 1.31 mmol) をTHF (1.9 mL) に溶解させ、アゼチジン (0.27 mL, 3.93 mmol) および水 (0.27 mL, 0.015 mmol) を加え、Emrys Optimizer マイクロウェーブ合成装置を用いて、180°Cで3時間加熱攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムで3

回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 90/10 v/v）で精製することにより2-(アゼチジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（40 mg, 18%）を得た。

ESIMS m/z : 174 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.28-2.43 (m, 2H), 3.98-4.07 (m, 4H), 6.81-6.99 (m, 2H), 7.08-7.24 (m, 2H), 11.28 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(アゼチジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（40 mg, 0.23 mmol）および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル（84 mg, 0.24 mmol）を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物（61 mg, 59%）を得た。

ESIMS m/z : 451 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 2.30-2.42 (m, 2H), 4.14 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 4.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.09-5.23 (m, 2H), 5.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.69 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 1H), 6.99-7.10 (m, 3H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[参考例4D]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ピロリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

市販の2-(ピロリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール（63 mg, 0.34 mmol）および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル（120 mg, 0.34 mmol）を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物（141 mg, 91%）を得た。

ESIMS m/z : 465 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.86-1.97 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 3.46-3.60 (m, 4H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.24-5.32

(m, 2H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.61–6.70 (m, 1H), 6.91–7.08 (m, 3H), 7.09–7.19 (m, 2H), 7.22–7.27 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

[参考例4E]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

市販の2-(ピペリジン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (67 mg, 0.34 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (120 mg, 0.34 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (125 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z: 479 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.49–1.73 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.12–3.24 (m, 4H), 4.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.12–5.29 (m, 2H), 5.42 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.61–6.69 (m, 1H), 6.94–7.11 (m, 3H), 7.12–7.22 (m, 2H), 7.23–7.30 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[参考例4F]

(E)-2-(8-{[2-(ジメチルアミノ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の2-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (250 mg, 1.64 mmol) をDMF (4.7 mL)に溶解させ、ジメチルアミン (50%水溶液, 0.50 mL, 4.92 mmol) を加え、Emrys Optimizer マイクロウェーブ合成装置を用いて、200°Cで30分間加熱攪拌した。混合物に水を加え、析出した結晶を吸引ろ取することによりN,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン (234 mg, 89%) を得た。

ESIMS m/z: 162 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 3.03 (s, 6H), 6.79–6.97 (m, 2H), 7.07–7.20 (m, 2H), 11.17 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたN,N-ジメチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン

(57 mg, 0.35 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (129 mg, 0.36 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (103 mg, 66%) を得た。

ESIMS m/z : 439 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 4.77 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.20–5.30 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.61–6.70 (m, 1H), 6.94–7.11 (m, 3H), 7.14–7.23 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 1H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60–7.65 (m, 1H).

[参考例4G]

(E)-2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (Synthetic Communication, 2002年, 32巻, p3703, 55 mg, 0.33 mmol) および参考例6で得られる (E)-2-(8-ブロモメチル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (120 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (132 mg, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.84–1.09 (m, 7H), 1.84–2.00 (m, 3H), 2.80 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.72 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.45 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.53–6.57 (m, 1H), 6.61–6.68 (m, 1H), 6.94–6.95 (m, 1H), 7.12–7.21 (m, 4H), 7.32–7.43 (m, 2H), 7.77–7.79 (m, 1H).

[参考例4H]

(E)-2-シクロプロピル-2-{8-[(2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (Europeane Journal of Org

anic Chemistry, 2000年, p1229, 58 mg, 0.33 mmol) および参考例6で得られる (E)-2-(8-ブロモメチル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (120 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (133 mg, 93%) を得た。

ESIMS m/z: 462 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-1.26 (m, 8H), 1.84-2.02 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.44-5.48 (m, 3H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.19-7.22 (m, 4H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.70-7.73 (m, 1H).

[参考例4I]

(E)-2-シクロプロピル-2-(8-{[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

参考例1J工程2で得られる2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (65 mg, 0.31 mmol) および参考例6で得られる (E)-2-(8-ブロモメチル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (120 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (152 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z: 512 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.31 (m, 4H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.78-2.96 (m, 2H), 3.05-3.24 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 4.72 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.45 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.93-6.94 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.23-7.43 (m, 5H), 7.80-7.84 (m, 1H).

[参考例4J]

(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-{[4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

参考例2K工程1で得られる2-[(2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル]プロパン-2-オール (65 mg, 0.31 mmol) および参考例6で得ら

れる (E)-2-(8-ブロモメチル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (120 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (164 mg, 85%) を得た。

ESIMS m/z: 524 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.09 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.92-2.00 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 4.68-4.78 (m, 3H), 5.43-5.49 (m, 3H), 6.33 (s, 1H), 6.53-6.68 (m, 2H), 7.08-7.24 (m, 4H), 7.32-7.42 (m, 2H).

[参考例4K]

(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル

4-クロロ-2-シクロプロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (EP1988091、60 mg, 0.31 mmol) および参考例6で得られる (E)-2-(8-ブロモメチル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (120 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (115 mg, 74%) を得た。

ESIMS m/z: 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.33 (m, 8H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 4.70 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 5.42-5.48 (m, 3H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.62-6.68 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.07-7.18 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 1H).

[参考例4L]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)ブタンニトリル

2-(メトキシメチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール (61 mg, 0.376 mmol) および参考例8で得られる (E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]ブタンニトリル (140 mg, 0.376 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (171 mg, 100%) を得た。

ESIMS m/z: 454 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.23-1.37 (m, 3H),

2.48–2.74 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 4.61–4.81 (m, 3H), 5.33–5.58 (m, 3H), 6.49–6.71 (m, 2H), 6.95–7.12 (m, 2H), 7.15–7.37 (m, 4H), 7.37–7.52 (m, 1H), 7.75–7.92 (m, 1H).

[参考例5A]

(E)-2-{1,3-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(Synthetic Communication, 2002年, 32巻, p3703; 67 mg, 0.42 mmol) および参考例2で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-1,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(160 mg, 0.43 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物(184 mg, 97%)を得た。

ESIMS m/z : 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.81–1.96 (m, 2H), 2.09 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 2.75–2.84 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.32–5.40 (m, 2H), 5.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.35–6.50 (m, 2H), 6.91–6.95 (m, 1H), 7.15–7.22 (m, 3H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75–7.81 (m, 1H).

[参考例6A]

(E)-2-{2,3-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(Synthetic Communication, 2002年, 32巻, p3703; 51 mg, 0.32 mmol) および参考例3で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-2,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(120 mg, 0.32 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物(132 mg, 91%)を得た。

ESIMS m/z : 456 (M + H)⁺

[参考例7A]

(E)-2-{3,4-ジフルオロ-8-[(2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-プロピル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(Synthetic Communication, 2002年, 32巻, p3703; 17 mg, 0.10 mmol) および参考例4で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3,4-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(40 mg, 0.12 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物(41 mg, 87%)を得た。

ESIMS m/z : 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 2H), 4.90 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.29-5.44 (m, 2H), 5.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.69-6.82 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.11-7.16 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H).

[参考例8A]

(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3-クロロピリジン-2-アミン(15 g, 117 mmol) をエタノール(117 mL) に溶解し、2-ブromo-1-シクロプロピルエタノン(22.8 g, 140 mmol) を加え、3時間加熱還流した。混合物を減圧濃縮し得られた残渣に酢酸エチル(60 mL) を加え、析出した沈殿物を吸引ろ取することにより、白色結晶(27.2 g) を得た。得られた結晶を水(300 mL) に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL) を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより、8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(16 g, 71.4%) を得た。

ESIMS m/z : 193 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.84-0.93 (m, 2H), 0.93-1.06 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 1H), 6.64 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.23 g, 11.6 mmol) をDMF(23 mL) に溶かし、N-ヨードスクシンイミド(2.36 g, 12.7 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に水(100 mL)

を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより、8-クロロ-2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.46 g, 94%) を得た。

ESIMS m/z : 319 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.97-1.12 (m, 2H), 1.12-1.26 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 1H), 6.72-6.88 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-クロロ-2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.0 g, 9.42 mmol) をTHF (18 mL) に溶解し、ドライアイス-アセトンバスで-70 °Cまで冷却後、2 mol/LイソプロピルマグネシウムクロリドTHF溶液 (4.93 mL, 9.89 mmol) を加え-50°Cまで徐々に昇温した。再びドライアイス-アセトンバスにて-70°Cまで冷却した後、参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.38 g, 4.71 mmol) のTHF溶液 (5 mL) を加え、徐々に昇温し-20°Cで1時間攪拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン (10 mL) -酢酸エチル (10 mL) の混合溶液を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.84 g, 80%) を得た。

ESIMS m/z : 486 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.77-1.07 (m, 4H), 2.06-2.24 (m, 4H), 4.92-5.09 (m, 1H), 5.42-5.61 (m, 1H), 6.37-6.54 (m, 2H), 6.61-6.89 (m, 3H), 7.20-7.72 (m, 4H), 8.16-8.26 (m, 1H).

[工程4] ヨウ化ナトリウム (4.63 g, 30.9 mmol) をジクロロメタン (15 mL) -アセトン (15 mL) 混合溶液で懸濁させ、氷冷下、ジクロロジメチルシラン (1.84 mL, 15.4 mmol) を加え15分間攪拌した。氷冷下、工程3で得られた(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.5 g, 3.09 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 mL) を加え

、室温で30分間攪拌した。混合物に10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にイソプロピルアルコール (15 mL) –ジイソプロピルエーテル (15 mL) を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより標記化合物 (1.4 g, 97%) を得た。

ESIMS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.92–1.09 (m, 2H), 1.09–1.28 (m, 2H), 1.93–2.10 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.24–4.52 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.45–6.73 (m, 3H), 6.95–7.31 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[参考例8B]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

2-アミノピリジン (136 mg, 1.44 mmol) をトルエン (7 mL) に溶解し、参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (500 mg, 1.73 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸銅 (36 mg, 0.101 mmol)、塩化第一銅 (10 mg, 0.101 mol) およびシクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.16 mL, 2.16 mmol) を加え、6時間加熱還流した。混合物をセライトろ過し、ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 1/3 v/v) で精製することにより、標記化合物 (205 mg, 32%) を得た。

ESIMS m/z : 436 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.92–1.08 (m, 2H), 1.08–1.18 (m, 2H), 1.91–2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.24–4.51 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50–6.70 (m, 3H), 6.94–7.15 (m, 3H), 7.21–7.30 (m, 1H), 7.35–7.46 (m, 1H), 7.49–

7.58 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 1H).

[参考例8C]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 2-アミノピリジン(517 mg, 5.51 mmol) および2-ブロモ-1-イソプロピルエタノン (1.0 g, 6.06 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様にして、2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (868 mg, 98%) を得た。

ESIMS m/z: 161 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.32-1.45 (m, 6H), 3.02-3.17 (m, 1H), 6.65-6.78 (m, 1H), 7.03-7.21 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.51-7.63 (m, 1H), 7.97-8.15 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (814 mg, 5.09 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、2-イソプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.05 g, 72%) を得た。

ESIMS m/z: 287 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.10-3.25 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 1H), 8.03-8.16 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-イソプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (366 mg, 1.28 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (250 mg, 0.853 mmol) を用いて、参考例8A工程3と同様にして、(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (175 mg, 45%) を得た。

ESIMS m/z: 454 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.18-1.52 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 3.06-3.31 (m, 1H), 4.73-4.91 (m, 1H), 5.40-5.53 (m, 1H), 6.40-6.48 (m, 1H), 6.48-6.78 (m, 3H), 6.98-7.15 (m, 2H), 7.36-7.57 (m, 4H), 7.87-8.11 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-イソプロピル

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(173 mg, 0.382 mmol)を用いて、参考例8A工程4と同様にして、標記化合物(108 mg, 31%)を得た。

ESIMS m/z : 438 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.30-1.48 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 3.12-3.30 (m, 1H), 4.20-4.39 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.48-6.69 (m, 3H), 6.94-7.22 (m, 4H), 7.35-7.46 (m, 1H), 7.56-7.66 (m, 2H).

[参考例8D]

(E)-2-{8-[(2-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロブタンカルボキシアルデヒド(0.127 mg, 1.51 mmol)および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(320 mg, 1.11 mmol)を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物(130 mg, 29%)を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.92-2.14 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.27-2.42 (m, 2H), 2.52-2.71 (m, 2H), 3.64-3.85 (m, 1H), 4.17-4.34 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.51-6.72 (m, 3H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.08-7.22 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H).

[参考例8E]

(E)-2-{8-[(2-シクロペンチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロペンタンカルボキシアルデヒド(106 mg, 1.08 mmol)および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(250 mg, 0.864 mmol)を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物(94 mg, 28%)を得た。

ESIMS m/z : 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.58-2.13 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 3.11-3.35 (m, 1H), 4.20-4.40 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.

8 Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.44–6.71 (m, 3H), 6.95–7.22 (m, 4H), 7.32–7.44 (m, 1H), 7.56–7.67 (m, 2H).

[参考例8F]

(E)-2-(3-フルオロ8-{[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の2-アミノピリジン (5.0 g, 53 mmol) にジメトキシエタン (14 mL) と1,3-ジクロロプロパノン (7.4 g, 58 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。得られた白色結晶をろ取し、エタノール (140 mL) を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応を飽和重曹水で停止させ、クロロホルムを用いて抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (5.5 g, 62%) を得た。

ESIMS m/z : 167 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.78 (s, 2H), 6.78–6.82 (m, 1H), 7.17–7.21 (m, 1H), 7.57–7.62 (m, 2H), 8.07–8.09 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (4.04 g, 24 mmol) にメタノール (121 mL) とナトリウムメトキシド (3.93 g, 73 mmol) を加え、50 °Cで6時間攪拌した。反応を水で停止させ、クロロホルムを用いて抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.45 g, 88%) を得た。

ESIMS m/z : 163 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.49 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.74–6.84 (m, 1H), 7.13–7.18 (m, 1H), 7.55–7.62 (m, 2H), 8.08–8.10 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた、2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.8 g, 11 mmol) にDMF (22 mL) とN-ヨードスクシンイミド(2.75 g, 12 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で停止させ、酢酸エチルを用いて抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 v/v) で精製し、3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[

1,2-a]ピリジン (3.1 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 289 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.47 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.92–6.95 (m, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.58–7.60 (m, 1H), 8.12–8.14 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg, 1.74 mmol) をTHF (1 mL) に溶解させ、-78 °Cに冷却し、イソプロピルマグネシウムクロリド (0.87 mL, 1.7 mmol) を加え、-50 °Cで30分間攪拌した。再度-78 °Cに冷却し、参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (255 mg, 0.868 mmol) をTHF (2.4 mL) に溶解させ、滴下し、-20 °Cまで昇温させ、1時間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水で停止させ、クロロホルムを用いて抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 10/1 v/v) で精製し、(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (395 mg, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.54–4.73 (m, 2H), 4.81 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 5.42–5.46 (m, 1H), 6.39–6.42 (m, 1H), 6.54–6.59 (m, 1H), 6.62–6.72 (m, 2H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.15–7.20 (m, 1H), 7.40–7.46 (m, 3H), 7.57–7.59 (m, 1H), 7.91–7.98 (m, 1H).

[工程5] ヨウ化ナトリウム (197 mg, 1.32 mmol) にトリメチルクロロシラン (165 mL, 1.32 mmol) とアセトニトリル (69 mL, 1.3 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。反応混合物に、ヘキサン (0.22 mL) を加え、さらに工程4で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (100 mg, 0.22 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応を水で停止させ、クロロホルムを用いて抽出し、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液

で洗浄後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、得られた反応残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 10/1 v/v）を用いて精製し、標記化合物（60 mg, 62%）を得た。

ESIMS m/z : 440 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.32-4.44 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 3H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.61-6.65 (m, 1H), 6.70-6.74 (m, 1H), 7.00-7.04 (m, 1H), 7.12-7.31 (m, 3H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H).

[参考例8G]

(E)-2-[3-フルオロ-8-({2-[(メトキシ-d₃)-メチル]イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル

[工程1] 氷冷下、水素化ナトリウム（1.46 g, 36.6 mmol）を重メタノール（24 mL）に懸濁させ、室温で30分間攪拌した。混合物に参考例8F工程1で得られる2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.22 g, 7.32 mmol）を加え、室温で24時間攪拌した。混合物に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 0/100 v/v）で精製することにより2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.10 g, 91%）を得た。

ESIMS m/z : 166 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.65 (s, 2H), 6.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.1 g, 6.66 mmol）を用い、参考例8A工程2と同様にして3-ヨード-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン（1.5 g, 77%）を得た。

ESIMS m/z : 292 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.65 (s, 2H), 6.88-6.97 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H)

).

[工程3] 工程2で得られた3-ヨード-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg, 1.72 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(252 mg, 0.86 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (354 mg, 79%) を得た。

ESIMS m/z: 459 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.41-4.67 (m, 3H), 4.80 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.38-5.48 (m, 1H), 6.33-6.43 (m, 1H), 6.50-6.80 (m, 3H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.37-7.61 (m, 4H), 7.91-8.11 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (200 mg, 0.44 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物 (110 mg, 65%) を得た。

ESIMS m/z: 443 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.29-4.46 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.09-7.26 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59-7.64 (m, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H).

[参考例8H]

(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 8-クロロ-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (W02009086123; 1.02 g, 5.24 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして8-クロロ-3-ヨード-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.58 g, 94%) を得た。

ESIMS m/z : 321 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.14–3.30 (m, 1H), 6.77–6.86 (m, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H), 8.02–8.09 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-クロロ-3-ヨード-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (393 mg, 1.23 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (300 mg, 1.02 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-{8-[(8-クロロ2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (254 mg, 51%) を得た。

ESIMS m/z : 488 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.38–1.51 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.19–3.34 (m, 1H), 4.75–4.86 (m, 1H), 5.39–5.49 (m, 1H), 6.36–6.43 (m, 1H), 6.47–6.69 (m, 3H), 7.00–7.08 (m, 1H), 7.15–7.23 (m, 1H), 7.29–7.47 (m, 4H), 7.87–8.95 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-{8-[(8-クロロ2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (150 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物(131 mg, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 472 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37–1.49 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.18–3.30 (m, 1H), 4.23–4.39 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.51–6.69 (m, 3H), 6.98–7.06 (m, 2H), 7.12–7.22 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.51–7.57 (m, 1H)

.

[参考例8I]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] ピリジン-2-アミン (0.985 g, 10.2 mmol) と1-ブロモペンタ-2-オン (2.00 g, 7.27 mmol) を用い、参考例8A工程1と同様にして2-プロピルイ

ミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.650 g, 56%) を得た。

ESIMS m/z : 161 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.74–1.85 (m, 2H), 2.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.08–7.13 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8, 1H), 8.04 (d, J = 6.8, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.650 g, 4.06 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして3-ヨード-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.07 g, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 287 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.75–1.88 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.81 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17–7.23 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8, 1H), 8.08 (d, J = 6.8, 1H).

[工程3] 工程2で得られた3-ヨード-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (585 mg, mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (250mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z : 454 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.61–1.75 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.64 (td, J = 7.3, 4.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 6.25–6.36 (m, 2H), 6.64–6.86 (m, 3H), 7.11–7.18 (m, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.33–7.64 (m, 4H), 8.15–8.22 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (75 mg, 0.165 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物 (60 mg, 83%) を得た。

ESIMS m/z : 438 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.89–2.02 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.6

Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.52-6.70 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.19-7.22 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.82 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

[参考例8J]

(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロブチルカルボキシアルデヒド (153 mg, 1.12 mmol)、3-クロロピリジン-2-アミン (171 mg, 1.33 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (350 mg, 1.21 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (84 mg, 14%) を得た。

ESIMS m/z: 484 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.87-2.13 (m, 2H), 2.13-2.45 (m, 5H), 2.48-2.77 (m, 2H), 3.65-3.89 (m, 1H), 4.14-4.39 (m, 2H), 4.63-4.81 (m, 1H), 5.31-5.48 (m, 1H), 6.49-6.70 (m, 3H), 6.93-7.09 (m, 2H), 7.11-7.23 (m, 1H), 7.35-7.58 (m, 2H), 7.93-8.06 (m, 1H).

[参考例8K]

(E)-2-(8-{8-クロロ-[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の3-クロロ-2-アミノピリジン (2.5 g, 19 mmol) を用いて、参考例8F工程1と同様にして、8-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.25 g, 83%) を得た。

ESIMS m/z: 201 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.78 (s, 2H), 6.78-6.82 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 1H), 7.57-7.62 (m, 1H), 8.07-8.09 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジ

ン(1.79 g, 8.9 mmol) を用いて、参考例8F工程2と同様にして、8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.6 g, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 197 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.50 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 6.71-6.78 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた、8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.6 g, 8.2 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、8-クロロ-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.8 g, 69%) を得た。

ESIMS m/z : 322 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.47 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.87-6.91 (m, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 8.08-8.14 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた8-クロロ-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg, 1.55 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (227 mg, 0.775 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (205 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z : 490 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.64-4.74 (m, 2H), 4.82 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.42-5.47 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.63-6.67 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.41-7.52 (m, 3H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (200 mg, 0.408 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (100 mg, 52%) を得た。

ESIMS m/z : 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.33-4.46 (m, 2H), 4.76 (s, 3H), 5.39 (d, J = 12.7 Hz, 1H)

, 6.53–6.57 (m, 1H), 6.62–6.68 (m, 2H), 7.00–7.04 (m, 1H), 7.10–7.11 (m, 1H), 7.23–7.30 (m, 2H), 7.39–7.41 (m, 1H), 7.62–7.64 (m, 1H).

[参考例8L]

(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル

参考例11で得られる(E)-2-(8-エチニル-3-フルオロ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (270 mg, 0.981 mmol) と3-クロロピリジン-2-アミン (126 mg, 0.981 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (225 mg, 50%) を得た。

ESIMS m/z : 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.99–1.06 (m, 2H), 1.17–1.24 (m, 2H), 1.99–2.09 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.54–6.74 (m, 3H), 7.09–7.11 (m, 1H), 7.15–7.19 (m, 1H), 7.25–7.31 (m, 2H), 7.49–7.59 (m, 2H).

[参考例8M]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル

参考例11で得られる(E)-2-(8-エチニル-3-フルオロ-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (270 mg, 0.981 mmol) と3-メトキシピリジン-2-アミン (122 mg, 0.981 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (132 mg, 30%) を得た。

ESIMS m/z : 452 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.14–1.22 (m, 2H), 1.32–1.44 (m, 2H), 1.98–2.07 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.43 (br s, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.81 (s, 1H), 6.54–6.59 (m, 1H), 6.62–6.74 (m, 2H), 6.78–6.84 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.21–7.32 (m, 3H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[参考例8N]

(Z)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-フルオロアセトニトリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (93 mg, 1.33 mmol)、3-クロロピリジン-2-アミン (125 mg, 0.975 mmol) および参考例12で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセトニトリル (260 mg, 0.887 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (44 mg, 11%) を得た。

ESIMS m/z : 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.90-1.08 (m, 2H), 1.09-1.23 (m, 2H), 1.87-2.08 (m, 1H), 4.25-4.47 (m, 2H), 4.75-5.46 (m, 2H), 6.45-6.78 (m, 3H), 7.04-7.59 (m, 6H).

[参考例9A]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (330 mg, 4.71 mmol)、3-メトキシピリジン-2-アミン (390 mg, 3.14 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.0 g, 3.46 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (240 mg, 16%) を得た。

ESIMS m/z : 466 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.93-1.06 (m, 2H), 1.13-1.24 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.25-4.46 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.35-6.43 (m, 1H), 6.50-6.68 (m, 3H), 6.98-7.15 (m, 2H), 7.16-7.27 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H).

[参考例9B]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-エトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニ

トリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.2 mL, 2.66 mmol)、3-エトキシピリジン-2-アミン (220 mg, 1.77 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (564 mg, 1.95 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (120 mg, 9%) を得た。

ESIMS m/z : 480 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85-1.00 (m, 2H), 1.08-1.25 (m, 2H), 1.50-1.61 (m, 3H), 1.83-2.13 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.14-4.48 (m, 4H), 4.63-4.82 (m, 1H), 5.29-5.46 (m, 1H), 6.33-6.42 (m, 1H), 6.49-6.69 (m, 3H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 1H).

[参考例9C]

(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 2-ニトロピリジン-3-オール (600 mg, 4.28 mmol) をDMF (50 mL) に溶解し、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム (1.96 g, 12.9 mmol)、炭酸セシウム (4.2 g, 12.9 mmol) を加えて、60 °Cで4時間加熱攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/3) で精製することにより、3-(ジフルオロメトキシ)-2-ニトロピリジン (452 mg, 56%) を得た。

ESIMS m/z : 191 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.65 (t, J = 71.5 Hz, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 1H), 8.38-8.53 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた3-(ジフルオロメトキシ)-2-ニトロピリジン (450 mg, 2.37 mmol) をエタノール (2 mL) - 酢酸 (2 mL) に溶解し、還元鉄 (397 mg, 7.10 mmol) を加え、100 °Cで終夜攪拌した。原料が消失しなかった

ため、還元鉄 (397 mg, 7.10 mmol) を加え、さらに100°Cで終夜攪拌した。混合物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1 v/v) で精製することにより、3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン (250 mg, 66%) を得た。

ESIMS m/z : 161 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.79 (br s, 2H), 6.14–6.80 (m, 2H), 7.19–7.35 (m, 1H), 7.85–7.98 (m, 1H).

[工程3] シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.216 mL, 2.12 mmol)、工程2で得られた3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン (250 mg, 1.56 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (410 mg, 1.42 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (440 mg, 29%) を得た。

ESIMS m/z : 502 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.96–1.08 (m, 2H), 1.09–1.21 (m, 2H), 1.95–2.12 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 4.24–4.49 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.48–6.72 (m, 3H), 6.81–6.90 (m, 1H), 6.97–7.08 (m, 1H), 7.08–7.14 (m, 1H), 7.19–7.88 (m, 4H).

[参考例9D]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 市販の3-メトキシピリジン-2-アミン (1.0 g, 8.06 mmol) をエタノール (8.1 mL) に溶解させ、1-ブロモ-3-メチルブタン-2-オン (Organic Syntheses, 1976年, 55巻, p24; 1.46 g, 8.86 mmol) を加え、110°Cで13時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 30/70 v

/v) で精製することにより2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (746 mg, 49%) を得た。

ESIMS m/z : 191 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.05–3.20 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 6.35–6.41 (m, 1H), 6.56–6.65 (m, 1H), 7.26–7.31 (m, 1H), 7.64–7.72 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (745 mg, 3.92 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして3-ヨード-2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.19 g, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 317 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.10–3.27 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 6.47–6.53 (m, 1H), 6.75–6.82 (m, 1H), 7.73–7.78 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた3-ヨード-2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (600 mg, 1.90 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (278 mg, 0.95 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (159 mg, 35%) を得た。

ESIMS m/z : 484 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.36–1.49 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.11–3.30 (m, 1H), 3.92–3.99 (m, 3H), 4.74–4.84 (m, 1H), 5.37–5.49 (m, 1H), 6.35–6.69 (m, 5H), 6.99–7.07 (m, 1H), 7.28–7.46 (m, 3H), 7.51–7.57 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-イソプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (152 mg, 0.31 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物 (112 mg, 76%) を得た。

ESIMS m/z : 468 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.36–1.47 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.10–3.26 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.20–4.36 (m, 2H), 4.

71 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.36–6.43 (m, 1H), 6.51–6.68 (m, 3H), 6.96–7.06 (m, 2H), 7.12–7.19 (m, 1H), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[参考例9E]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の3-メトキシ-2-アミノピリジン (1.0 g, 8.1 mmol) を用いて、参考例8F工程1と同様にして、2-(クロロメチル)-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.5 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 197 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.01 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69–6.72 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.71–7.72 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られる2-(クロロメチル)-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.58 g, 8.1 mmol) を用いて、参考例8F工程2と同様にして、8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.79 g, 51%) を得た。

ESIMS m/z : 193 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.47 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 6.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.65–6.69 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.71–7.73 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた、8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.786 g, 4.1 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、8-メトキシ-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.24 g, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 318 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.43 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.83–6.88 (m, 1H), 7.77–7.80 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた、8-メトキシ-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg, 1.57 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-

-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (230 mg, 0.786 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (250 mg, 66%) を得た。

ESIMS m/z : 486 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 4.53-4.82 (m, 4H), 5.41-5.45 (m, 1H), 6.33-6.47 (m, 2H), 6.54-6.67 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.37-7.60 (m, 3H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[8-メトキシ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (180 mg, 0.37 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (77 mg, 44%) を得た。

ESIMS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.30-4.43 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 3H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.42-6.44 (m, 1H), 6.53-6.66 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 7.09-7.10 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H).

[参考例9F]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の2-ニトロピリジン-3-オール (2.7 g, 19.3 mmol) を用い、参考例2A工程5と同様にして3-(メトキシ-d₃)-2-ニトロピリジン (2.7 g, 88%) を得た。

ESIMS m/z : 158 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 7.47-7.59 (m, 2H), 8.05-8.14 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた3-(メトキシ-d₃)-2-ニトロピリジン (2.7 g, 16.9 m

mol) をエタノール (46 mL) に溶解させ、10% Pd-C (359 mg) を加え、反応系内を水素ガスで置換し、室温で3時間攪拌した。反応終了後、セライトを通じて濾過を行い、溶液を減圧濃縮することにより3-(メトキシ-d₃)-ピリジン-2-アミン (2.14 g) を定量的に得た。

ESIMS m/z: 128 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 4.29-4.84 (m, 2H), 6.62 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた3-(メトキシ-d₃)-ピリジン-2-アミン (700 mg, 5.5 mmol) を用い、参考例9D工程1と同様にして2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (776 mg, 73%) を得た。

ESIMS m/z: 194 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.05-3.21 (m, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 6.57-6.65 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (745 mg, 3.85 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして3-ヨード-2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.13 g, 92%) を得た。

ESIMS m/z: 320 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.39 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.11-3.24 (m, 1H), 6.48-6.53 (m, 1H), 6.75-6.82 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた3-ヨード-2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン (653 mg, 2.05 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(300 mg, 1.02 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (228 mg, 46%) を得た。

ESIMS m/z: 487 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.38-1.49 (m, 6H),

2.23 (s, 3H), 3.11-3.30 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 5.38-5.49 (m, 1H), 6.35-6.70 (m, 5H), 6.98-7.07 (m, 1H), 7.29-7.47 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 1H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-イソプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (220 mg, 0.45 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物(129 mg, 61%) を得た。

ESIMS m/z: 471 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37-1.46 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.13-3.25 (m, 1H), 4.20-4.35 (m, 2H), 4.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.37-6.42 (m, 1H), 6.51-6.67 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[参考例9G]

(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例9C工程2で得られるた3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン (700 mg, 4.37 mmol) を用い、参考例9D工程1と同様にして8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (766 mg, 77%) を得た。

ESIMS m/z: 227 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.04-3.20 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.39 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (745 mg, 3.29 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして8-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.1 g, 95%) を得た。

ESIMS m/z: 353 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.37 (d, J = 7.0 Hz

, 6H), 3.10-3.26 (m, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 1H), 7.47 (t, J = 74.6 Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (600 mg, 1.71 mmol) および参考例5で得られるた(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(250 mg, 0.85 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (426 mg, 96%) を得た。

ESIMS m/z: 520 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.33-1.45 (m, 6H), 2.19-2.27 (m, 3H), 3.13-3.29 (m, 1H), 4.71-4.90 (m, 1H), 5.40-5.51 (m, 1H), 6.40-6.71 (m, 4H), 6.84-6.93 (m, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.19-7.72 (m, 4H), 7.74-7.82 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (200 mg, 0.39 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物(151 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z: 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.32-1.45 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 1H), 4.22-4.37 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.51-6.69 (m, 3H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.56 (d, J = 74.6 Hz, 1H).

[参考例9H]

(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(メトキシ-d₃)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(400 mg, 1.38 mmol, E/Z=1/1)、参考例9F

工程2で得られる3-(メトキシ-d₃)-ピリジン-2-アミン (193 mg, 1.52 mmol) およびシクロプロパンカルボアルデヒド (0.16 mL, 2.07 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (220 mg, 34%) を得た。

ESIMS m/z: 469 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.90-1.01 (m, 2H), 1.15-1.22 (m, 2H), 1.93-2.05 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.25-4.43 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.35-6.41 (m, 1H), 6.51-6.59 (m, 2H), 6.59-6.67 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[参考例9I]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.156 mL, 2.07 mmol)、3-フルオロピリジン-2-アミン (171 mg, 1.52 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (400 mg, 1.38 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (179 mg, 29%) を得た。

ESIMS m/z: 454 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.90-1.09 (m, 2H), 1.13-1.32 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.26-4.50 (m, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.47-6.70 (m, 3H), 6.74-6.88 (m, 1H), 6.99-7.18 (m, 2H), 7.22-7.33 (m, 1H), 7.37-7.56 (m, 2H).

[参考例9J]

(E)-2-(8-{8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例9C工程2で得られる3-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-2-アミン (1.0 g, 6.3 mmol) を用いて、参考例8F工程1と同様にして、2-(クロロメ

チル)-8-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.5 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 233 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.78 (s, 2H), 6.24-7.05 (m, 4H), 7.92-7.97 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(クロロメチル)-8-(ジフルオロメトキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.45 g, 6.25 mmol) を用いて、参考例8F工程2と同様にして、8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.33 g, 93%) を得た。

ESIMS m/z : 229(M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.49 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.24-7.06 (m, 4H), 7.92-7.97 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた、8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.33 g, 5.8 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、8-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.66 g, 80%) を得た。

ESIMS m/z : 355 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.46 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 6.24-7.06 (m, 3H), 7.92-7.97 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた8-(ジフルオロメトキシ)-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 1.98 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (290 mg, 0.988 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (400 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z : 522 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 4.61-4.83 (m, 3H), 5.43-5.46 (m, 1H), 6.41-6.43 (m, 1H), 6.56-6.65 (m, 3H), 6.95-7.03 (m, 3H), 7.42-7.45 (m, 3H), 7.76-7.83 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-(8-{[8-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシ

メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (193 mg, 0.37 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (60 mg, 32%) を得た。

ESIMS m/z : 506 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.33-4.44 (m, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 5.39-5.42 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.62-6.69 (m, 2H), 6.93-7.04 (m, 3H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.30-7.33 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H).

[参考例9K]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(8-メトキシ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (200 mg, 0.691 mmol, E/Z = 1/1) と2-アミノ-3-メトキシピリジン (112 mg, 0.899 mmol) とブチルアルデヒド (100 mg, 1.38 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (75 mg, 15%) を得た。

ESIMS m/z : 468 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.79-2.02 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.23 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.42-6.46 (m, 1H), 6.53-6.67 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[参考例9L]

(E)-2-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例8K工程1で得られる8-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンを用いて、参考例8G工程1、工程2に準じて合成した8-クロロ-3-ヨード-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (496 mg, 1.52 mmol)

および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(223 mg, 0.76 mmol)を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (334 mg, 89%)を得た。

ESIMS m/z: 493 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.16 (s, 3H), 4.59-4.64 (m, 2H), 4.93-5.04 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 6.40-6.54 (m, 2H), 6.76-6.91 (m, 3H), 7.23-7.31 (m, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 1H), 8.23-8.28 (m, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-(8-{[8-クロロ-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (323 mg, 0.66 mmol)を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物(137 mg, 44%)を得た。

ESIMS m/z: 477 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.31-4.48 (m, 2H), 4.69-4.78 (m, 3H), 5.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.70 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 1H).

[参考例10A]

(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (350 mg, 1.21 mmol, E/Z = 1/1) と2-アミノ-4-クロロピリジン (156 mg, 1.21 mmol)を用い、参考例8Bと同様にし

て標記化合物 (73 mg, 13%) を得た。

ESIMS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.98-1.05 (m, 2H), 1.08-1.15 (m, 2H), 1.94-2.03 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H).

[参考例10B]

(E)-2-{8-[(6-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (400 mg, 1.38 mmol) と2-アミノ-5-クロロピリジン (178 mg, 1.38 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (88 mg, 14%) を得た。

ESIMS m/z : 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.99-1.04 (m, 2H), 1.09-1.15 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.30-4.35 (m, 2H), 4.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.54-6.58 (m, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 7.01-7.07 (m, 2H), 7.11 (br s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[参考例10C]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.129 mL, 1.77 mmol)、4-フルオロピリジン-2-アミン (141 mg, 1.26 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニ

トリル (330 mg, 1.14 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (25 mg, 5%) を得た。

ESIMS m/z : 454 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.90–1.18 (m, 4H), 1.92–2.07 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.21–4.44 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.43–6.74 (m, 3H), 6.99–7.31 (m, 4H), 7.33–7.62 (m, 2H).

[参考例10D]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-6-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(400 mg, 1.38 mmol, E/Z = 1/1)、市販の5-フルオロピリジン-2-アミン(155 mg, 1.38 mmol) およびシクロプロパンカルボアルデヒド (0.16 mL, 2.07 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (151 mg, 24%) を得た。

ESIMS m/z : 454 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.95–1.14 (m, 4H), 1.96–2.07 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.27–4.39 (m, 2H), 4.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61–6.68 (m, 1H), 6.96–7.06 (m, 2H), 7.08–7.14 (m, 1H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45–7.51 (m, 1H), 7.52–7.57 (m, 1H).

[参考例10E]

(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の4-クロロ-2-アミノピリジン (2.5 g, 19 mmol) を用いて、参考例8F工程1と同様にして、7-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.9 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 201 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.74 (s, 2H), 6.78–6.81 (m, 1H), 7.57–7.60 (m, 2H), 7.99–8.02 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた7-クロロ-2-(クロロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.9 g, 19 mmol) を用いて、参考例8F工程2と同様にして、7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.8 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 197(M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.49 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 6.76–6.78 (m, 1H), 7.54–7.56 (m, 2H), 8.00–8.02 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた、7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.8 g, 19 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、7-クロロ-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (5.1 g, 81%) を得た。

ESIMS m/z : 323 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.46 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.90–6.92 (m, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H), 8.04–8.06 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた7-クロロ-3-ヨード-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.17 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (318 mg, 1.09 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (400 mg, 75%) を得た。

ESIMS m/z : 490 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 4.55–4.70 (m, 2H), 4.78–4.82 (m, 1H), 5.42–5.46 (m, 1H), 6.39–6.42 (m, 1H), 6.54–6.59 (m, 1H), 6.62–6.68 (m, 2H), 7.01–7.05 (m, 1H), 7.35–7.46 (m, 3H), 7.53–7.55 (m, 1H), 7.85–7.89 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (200 mg, 0.41 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (72 mg, 37%) を得た。

ESIMS m/z : 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.35–4.37 (m, 1H), 4.63–4.76 (m, 4H), 5.38–5.42 (m, 1H), 6.53–6.71 (m, 3H), 7.00–7.10 (m, 2H), 7.20–7.24 (m, 2H), 7.39–7.42 (m, 1H), 7.58–7.60 (m, 1H).

[参考例10G]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(400 mg, 1.38 mmol, E/Z=1/1)、市販の4-メトキシピリジン-2-アミン(172 mg, 1.38 mmol) およびシクロプロパンカルボアルデヒド (0.16 mL, 2.07 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (172 mg, 27%) を得た。

ESIMS m/z : 466 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.93–1.17 (m, 4H), 1.89–2.03 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.22–4.41 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.59–6.68 (m, 1H), 6.81–6.91 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.02–7.12 (m, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.35–7.53 (m, 2H).

[参考例10H]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-メチル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の3-トリフルオロメチル-2-アミノピリジン (2.0 g, 12 mmol) を用いて、参考例8F工程1と同様にして、2-(クロロメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.78 g, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 235 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 4.78 (s, 2H), 6.72–6.75 (m, 1H), 7.52–7.67 (m, 1H), 7.70–8.76 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた2-(クロロメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.78 g, 12 mmol) を用いて、参考例8F工程2と同様にして、2-(メトキシメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.25 g, 82%) を得た。

ESIMS m/z : 231 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.57 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 6.71-6.87 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた、2-(メトキシメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.25 g, 9.8 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、3-ヨード-2-(メトキシメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.32 g, 38%) を得た。

ESIMS m/z : 357 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.47 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 7.00 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた3-ヨード-2-(メトキシメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 1.97 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (288 mg, 0.98 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にしてと同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (420 mg, 82%) を得た。

ESIMS m/z : 524 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.62-4.83 (m, 3H), 5.41-5.47 (m, 1H), 6.43-6.87 (m, 4H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.41-7.53 (m, 4H), 8.07-8.26 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシメチル)-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (400 mg, 0.76 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (74 mg, 20%) を得た

。

ESIMS m/z : 478 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.26 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.29–4.31 (m, 2H), 4.73–4.77 (m, 1H), 5.38–5.42 (m, 1H), 6.53–6.77 (m, 3H), 7.00–7.06 (m, 2H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.40–7.49 (m, 2H), 7.77–7.79 (m, 1H).

[参考例10I]

(E)-2-{8-[(8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(1.5 g, 5.18 mmol, E/Z=1/1)、市販の3-ブromoピリジン-2-アミン (0.9 g, 5.18 mmol) およびシクロプロパンカルボアルデヒド (0.6 mL, 7.78 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (332 mg, 12%) を得た。

ESIMS m/z : 514 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.97–1.05 (m, 2H), 1.13–1.22 (m, 2H), 1.98–2.08 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.28–4.44 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52–6.58 (m, 2H), 6.60–6.67 (m, 1H), 6.99–7.09 (m, 2H), 7.20–7.25 (m, 1H), 7.35–7.43 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 1H).

[参考例10J]

(E)-2-(8-{7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の4-クロロ-2-アミノピリジン (2.0 g, 16 mmol) と1-クロロ-2-プロパノン (1.37 mL, 17 mmol) を用いて、参考例8F工程1と同様にして、7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.59 g, 41%) を得た。

ESIMS m/z : 167 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.51 (s, 3H), 6.92 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.06 g, 6.4 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、7-クロロ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.71 g, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 293 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.53 (s, 3H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた7-クロロ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.39 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (351 mg, 1.20 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (471 mg, 86%) を得た。

ESIMS m/z : 460 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 4.77-4.85 (m, 2H), 5.38-5.46 (m, 1H), 6.52-6.66 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.29-7.63 (m, 4H), 8.09-8.14 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]}(ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (470 mg, 0.76 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (368mg, 71%) を得た。

ESIMS m/z : 444 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.74-4.77 (m, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.63-6.66 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 8.31-8.32 (m, 1H).

[参考例10K]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(400 mg, 1.38 mmol, E/Z=1/1)、市販の3-メチルピリジン-2-アミン (150 mg, 1.38 mmol) およびシクロプロパンカルボアルデヒド (0.16 mL, 2.07 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (189 mg, 30%) を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.94-1.03 (m, 2H), 1.05-1.13 (m, 2H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 4.24-4.44 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.51-6.67 (m, 3H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H).

[参考例10L]

(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 4-クロロピリジン-2-アミン (2.0 g, 15.6 mmol) および1-ブロモブタン-2-オン (1.75 mL, 17.1 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様にして、7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.08 g, 38%) を得た。

ESIMS m/z : 182 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.34 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.66-6.77 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.46-7.60 (m, 1H), 7.90-8.01 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.08 g, 5.94 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、7-クロロ-2-エチル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.58 g, 87%) を得た。

ESIMS m/z : 308 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.78 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた7-クロロ-2-エチル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.28 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (335

mg, 1.14 mmol) を用いて、参考例8A工程3と同様にして、(E)-2-{3-フルオロ-8-[(7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (480 mg, 89%) を得た。

ESIMS m/z : 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 1.13-1.30 (m, 3H), 2.10-2.26 (m, 3H), 2.65-2.82 (m, 2H), 4.95-5.09 (m, 1H), 5.38-5.54 (m, 1H), 6.28-6.39 (m, 2H), 6.60-6.78 (m, 1H), 6.78-6.93 (m, 2H), 7.22-7.67 (m, 4H), 8.12-8.26 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[(7-クロロ-2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(478 mg, 1.01 mmol) を用いて、参考例8A工程4と同様にして、標記化合物(462 mg, 100%) を得た。

ESIMS m/z : 458 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.36 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.82 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.16-4.36 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 6.61-6.69 (m, 2H), 6.99-7.07 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H).

[参考例11A]

(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3-クロロピリジン-2-アミン (1.0 g, 7.78 mmol) および1-クロロプロパン-2-オン (2.0 g, 21.6 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様にして、8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 54%) を得た。

ESIMS m/z : 167 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 2.50 (s, 3H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (600 mg, 3.60 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、8-クロロ-2-メチル

-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.01 g, 97%) を得た。

ESIMS m/z : 293 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.54 (s, 3H), 6.83 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-クロロ-2-メチル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (598 mg, 2.05 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (300 mg, 1.02 mmol) を用いて、参考例8A工程3と同様にして、(E)-2-{3-フルオロ-8-[(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (430 mg, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 474 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-d₆, δ): 2.16 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 4.89-5.10 (m, 1H), 5.40-5.53 (m, 1H), 6.26-6.43 (m, 2H), 6.58-6.92 (m, 3H), 7.20-7.65 (m, 4H), 8.10-8.28 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[(8-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(430 mg, 0.935 mmol) を用いて、参考例8A工程4と同様にして、標記化合物 (329 mg, 79%) を得た。

ESIMS m/z : 444 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.26 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 4.13-4.41 (m, 2H), 4.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.50-6.68 (m, 3H), 6.93-7.07 (m, 2H), 7.14-7.34 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.49-7.64 (m, 1H).

[参考例11B]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 市販の4-(トリフルオロメチル)-2-アミノピリジン (1.0 g, 6.2 mmol) と1-クロロ-2-プロパノン (0.54 mL, 6.8 mmol) を用いて、参考例8F工程

1と同様にして、2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.0 g, 81%) を得た。

ESIMS m/z : 201 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.48 (s, 3H), 6.90-6.92 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.09-8.16 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.0 g, 5.0 mmol) を用いて、参考例8F工程3と同様にして、3-ヨード-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.75 g, 46%) を得た。

ESIMS m/z : 327 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.54 (s, 3H), 7.06 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた3-ヨード-2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (730 mg, 2.24 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (328 mg, 1.12 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (550 mg, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 494 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 4.80-4.84 (m, 1H), 5.43-5.47 (m, 1H), 6.39 (br s, 1H), 6.54-6.67 (m, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.79-7.80 (m, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-メチル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (550 mg, 1.12 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (464mg, 84%) を得た。

ESIMS m/z : 478 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 4.25-4.36 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 1H), 5.39-5.42 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 1H), 6.62-6.67 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.00-7.04 (m,

2H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.73-7.74 (m, 1H), 7.84-7.85 (m, 1H).

[参考例11C]

(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 参考例10Iで得られる(E)-2-{8-[8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.0 g, 1.94 mmol) をDMF (5.3 mL) とn-プロパノール (5.3 mL) の混合溶媒に溶解させ、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド-ジクロロメタン錯体 (318 mg, 0.39 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(431 mg, 0.78 mmol) およびトリエチルアミン (2.7 mL, 19.44 mmol) を加え、真空ラインを用いて窒素置換した後に、COガス置換を行い、COガス存在下、80°Cで5時間攪拌した。反応終了後、セライトを通じて濾過を行い、溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 60/40 v/v) で精製することにより(E)-プロピル3-{[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキシレート (847 mg, 84%) を得た。

ESIMS m/z: 522 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.97-1.04 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.18-1.29 (m, 2H), 1.79-1.93 (m, 2H), 1.99-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.29-4.48 (m, 4H), 4.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.68-6.75 (m, 1H), 6.98-7.07 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (d

d, $J = 7.1, 1.3$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-プロピル3-[[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル]-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキシレート (350 mg, 0.55 mmol) を THF (4.1 mL) に溶解させ、 -30°C でメチルマグネシウムクロリド (3 mol/L THF溶液, 0.73 mL, 2.20 mmol) を加え、 -20°C で2時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 70/30v/v) で精製することにより標記化合物 (244 mg, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 494 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.93-1.02 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.25-4.43 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.51-6.68 (m, 3H), 6.89-6.98 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 1H).

[参考例11D]

(E)-2-(8-[[2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (700 mg, 4.32 mmol) を用い、参考例8A工程1と同様にして2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (710 mg, 73%) を得た。

ESIMS m/z : 227 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.83-0.95 (m, 2H), 0.95-1.07 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 6.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40-7.47 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (710 mg, 3.14 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして2-シクロプロピル-3-ヨード-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリ

ジン (1.06 g, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 353 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.88–1.27 (m, 4H), 1.95–2.15 (m, 1H), 6.88 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 6.9 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-シクロプロピル-3-ヨード-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (480 mg, 1.36 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(200 mg, 0.68 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(356 mg) を定量的に得た。

ESIMS m/z : 520 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.79–1.09 (m, 4H), 1.65–1.82 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.77–4.88 (m, 1H), 5.38–5.50 (m, 1H), 6.41–6.49 (m, 1H), 6.50–6.70 (m, 3H), 6.98–7.07 (m, 1H), 7.36–7.50 (m, 4H), 8.08–8.15 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (345 mg, 0.66 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物(305 mg, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.96–1.06 (m, 2H), 1.11–1.21 (m, 2H), 1.98–2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.29–4.48 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.60–6.73 (m, 2H), 6.99–7.06 (m, 1H), 7.06–7.11 (m, 1H), 7.21–7.26 (m, 1H), 7.37–7.44 (m, 2H), 7.70–7.76 (m, 1H).

[参考例11E]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] ピリダジン-3-アミン (300 mg, 3.15 mmol) を用い、参考例8A工程1と同様にして2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (157 mg, 31%) を得た。

ESIMS m/z : 160 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.95-1.05 (m, 4H), 2.05-2.12 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (120 mg, 0.754 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (164 mg, 76%) を得た。

ESIMS m/z : 286 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.03-1.17 (m, 4H), 2.09-2.19 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 9.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (164 mg, 0.575 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (65 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 453 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.94-1.13 (m, 4H), 1.87-2.02 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.25 (dd, $J = 18.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 12.7, 1H$), 5.46 (dd, $J = 12.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.47-6.67 (m, 3H), 6.94-7.05 (m, 2H), 7.40-7.53 (m, 3H), 8.17-8.21 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (65 mg, 0.144 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物 (40 mg, 64%) を得た。

ESIMS m/z : 437 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.99-1.08 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.78 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.51-6.66 (m, 2H)

, 6.90–7.05 (m, 2H), 7.26–7.28 (m, 1H), 7.31–7.40 (m, 2H), 7.78–7.83 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H).

[参考例11F]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 4-クロロピリミジン-2-アミン (200 mg, 1.54 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、マイクロウェーブ合成装置において110°Cで1時間加熱攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、4-メトキシピリミジン-2-アミン (140 mg, 73%) を得た。

ESIMS m/z : 126 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 3.88 (s, 3H), 4.96 (br s, 2H), 6.04–6.17 (m, 1H), 7.93–8.10 (m, 1H).

[工程2] 4-メトキシピリミジン-2-アミン (100 mg, 0.799 mmol) および1-ブromo-3-メチルブタン-2-オン (158 mg, 0.959 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様にして、2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (67 mg, 44%) を得た。

ESIMS m/z : 192 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.30–1.37 (m, 6H), 2.94–3.10 (m, 1H), 4.01–4.03 (m, 3H), 6.26–6.39 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 8.03–8.09 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (67 mg, 0.35 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、3-ヨード-2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (66 mg, 59%) を得た。

ESIMS m/z : 318 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 2.85–3.18 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 6.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られる3-ヨード-2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2

-a]ピリミジン (649 mg, 2.05 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (300 mg, 1.02 mmol) を用いて、参考例8A工程3と同様にして、(E)-2-{3-フルオロ-8-[(ヒドロキシ)(2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (310 mg, 63%) を得た。

ESIMS m/z : 485 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.31-1.47 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 3.05-3.25 (m, 1H), 3.91-4.09 (m, 3H), 4.75-4.88 (m, 1H), 5.35-5.51 (m, 1H), 6.13-6.22 (m, 1H), 6.32-6.41 (m, 1H), 6.49-6.72 (m, 2H), 6.94-7.09 (m, 1H), 7.22-7.55 (m, 3H), 7.83-8.02 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[(ヒドロキシ)(2-イソプロピル-7-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (310 mg, 0.64 mmol) を用いて、参考例8A工程4と同様にして、標記化合物(300 mg, 100%) を得た。

ESIMS m/z : 469 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.34-1.53 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 3.00-3.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.17-4.35 (m, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.26-6.42 (m, 1H), 6.48-6.72 (m, 2H), 6.90-7.12 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 1H), 7.67-7.80 (m, 1H).

[参考例11G]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.00 g, 3.46 mmol, E/Z = 1/1) と2-アミノピラジン (493 mg, 5.18 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (28 mg, 1.9%) を得た。

ESIMS m/z : 437 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.01-1.20 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.34 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d

, J = 17.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 1.1, 1H).

[参考例11H]

(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.586 mL, 7.74 mmol)、4-トリフルオロメチルピリミジン-2-アミン (930 mg, 5.7 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.5 g, 5.18 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、標記化合物 (150 mg, 6%) を得た。

ESIMS m/z: 505 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.02-1.39 (m, 4H), 1.97-2.12 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 3H), 4.30-4.56 (m, 2H), 4.69-5.00 (m, 1H), 5.31-5.55 (m, 1H), 6.46-6.81 (m, 3H), 6.98-7.18 (m, 1H), 7.26-7.62 (m, 3H), 7.97-8.11 (m, 1H).

[参考例11I]

(E)-2-{8-[2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

シクロプロパンカルボキシアルデヒド (0.586 mL, 7.74 mmol)、3-クロロピラジン-2-アミン (739 mg, 5.7 mmol) および参考例9で得られる2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.5 g, 5.18 mmol) を用いて、参考例8Bと同様にして、2-{8-[8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリルを得た。続いて、得られた2-{8-[8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-

イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリルをメタノール (1 mL) に溶解し、28%ナトリウムメトキシド (0.3 mL, 0.425 mmol) を加え、60°Cで加熱攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 v/v) で精製することにより、標記化合物 (25 mg, 1%) を得た。

ESIMS m/z : 467 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.89-1.05 (m, 2H), 1.11-1.30 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.51-6.61 (m, 1H), 6.60-6.71 (m, 1H), 6.96-7.11 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.37-7.47 (m, 1H).

[参考例11J]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル
[工程1] ピリミジン-2-アミン (500 mg, 5.26 mmol) を用い、参考例8A工程1と同様にして2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (294 mg, 35%) を得た。

ESIMS m/z : 160 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.96-1.11 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (280 mg, 1.76 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (366 mg, 73%) を得た。

ESIMS m/z : 286 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.02-1.09 (m, 2H), 1.21-1.27 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリミジン (350 mg, 1.23 mmol) を用い、参考例8A工程3と同様にして(E)-2-{8-[(

2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (168 mg, 61%) を得た。

ESIMS m/z : 453 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.55-1.01 (m, 4H), 1.72-1.83 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.83 (dd, J = 12.7, 3.9 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 12.7, 4.9, 1H), 5.78 (br s, 1H), 6.51-6.68 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.8, 6.8, 1H), 7.40-7.55 (m, 3H), 8.26-8.37 (m, 2H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (147 mg, 0.325 mmol) を用い、参考例8A工程4と同様にして標記化合物 (118 mg, 83%) を得た。

ESIMS m/z : 437 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.00-1.07 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.98-2.06 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.53-6.73 (m, 3H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.09-7.11 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.2, 2.0 Hz, 1H).

[参考例12A]

(E)-2-({8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イル)メチル]3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル

参考例10で得られる2-シクロプロピル-2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (300 mg, 0.95 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (66 mg, 17%) を得た。

ESIMS m/z : 496 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-1.26 (m, 8H), 1.96-2.05 (m, 2H), 4.30-4.42 (m, 2H), 4.73-4.76 (m, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 6.54-6.67 (m, 4H), 7.06-7.23 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H).

[参考例12B]

(E)-2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(2-イソプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル

参考例10で得られる2-シクロプロピル-2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (250 mg, 0.793 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (75 mg, 25%) を得た。

ESIMS m/z : 464 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.84-1.06 (m, 4H), 1.39-1.43 (m, 6H), 1.92-2.05 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.71-4.75 (m, 1H), 5.43-5.49 (m, 1H), 6.53-6.69 (m, 4H), 7.03-7.19 (m, 3H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H).

[参考例12C]

(E)-2-シクロプロピル-2-{8-[(2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル

参考例10で得られる2-シクロプロピル-2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (300 mg, 0.951 mmol) を用い、参考例8Bと同様にして標記化合物 (51 mg, 14%) を得た。

ESIMS m/z : 462 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.69-1.28 (m, 8H), 1.97-2.05 (m, 2H), 4.35-4.37 (m, 2H), 4.74-4.80 (m, 1H), 5.44-5.50 (m, 1H), 6.49-6.69 (m, 3H), 7.06-7.25 (m, 3H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H).

[参考例12D]

(E)-2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル

[工程1] 参考例8F工程3で得られる3-ヨード-2-メトキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.43 mmol) および参考例7で得られる(E)-2-シクロプロ

ロピル-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (388 mg, 1.22 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (360 mg, 62%) を得た。

ESIMS m/z: 482 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.89-1.14 (m, 4H), 1.97-2.01 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 4.53-4.72 (m, 2H), 4.79-4.82 (m, 1H), 5.48-5.51 (m, 1H), 6.39-6.71 (m, 4H), 7.15-7.25 (m, 1H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (114 mg, 0.24 mmol) を用い参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (75 mg, 68%) を得た。

ESIMS m/z: 466 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-1.30 (m, 4H), 1.91-2.00 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 4.31-4.37 (m, 2H), 4.66-4.74 (m, 3H), 5.38-5.46 (m, 1H), 6.529-6.77 (m, 3H), 7.10-7.36 (m, 5H), 7.55-7.69 (m, 2H).

[参考例12E]

(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル

[工程1] 参考例8K工程3で得られる8-クロロ-3-ヨード-2-メトキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.17 mmol) および参考例7で得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (347 mg, 1.09 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (470 mg, 84%) を得た。

ESIMS m/z : 516 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.71–1.10 (m, 4H), 1.89–2.05 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.55–4.72 (m, 2H), 4.79–4.82 (m, 1H), 5.47–5.54 (m, 1H), 6.41–6.43 (m, 1H), 6.54–6.74 (m, 3H), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.34–7.63 (m, 3H), 7.89–8.14 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (269 mg, 0.52 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (39 mg, 15%) を得た。

ESIMS m/z : 500 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85–1.09 (m, 4H), 1.91–2.05 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.31–4.47 (m, 2H), 4.71–4.75 (m, 3H), 5.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.53–6.68 (m, 3H), 7.09–7.10 (m, 1H), 7.20–7.27 (m, 2H), 7.32–7.39 (m, 2H), 7.61–7.64 (m, 1H).

[参考例12F]

(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル

[工程1] 参考例10J工程2で得られる7-クロロ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.39 mmol) および参考例7で得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (382 mg, 1.20 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (550 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 486 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.85–1.04 (m, 4H), 1.92–2.02 (m, 1H), 2.52 (s, 1.5H), 2.57 (s, 1.5H), 4.78–4.84 (m, 1H), 5.45–5.53 (m, 1H), 6.38 (br s, 1H), 6.53–6.66 (m, 2H), 6.84–6.85 (m, 1H), 7.27–7.35 (m, 2H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.50–7.53 (m, 1H), 8.10–

8.14 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (550 mg, 1.13 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (424 mg, 80%) を得た。

ESIMS m/z: 470 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.81-1.08 (m, 4H), 1.94-2.02 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 4.19-4.30 (m, 2H), 4.76 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 3H), 7.86-8.18 (m, 2H).

[参考例12G]

(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル

[工程1] 参考例10E工程3で得られる7-クロロ-3-ヨード-2-メトキシメチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.17 mmol) および参考例7で得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (347 mg, 1.09 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-{8-[(7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}-2-シクロプロピルアセトニトリル (203 mg, 36%) を得た。

ESIMS m/z: 516 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.84-1.09 (m, 4H), 1.93-2.03 (m, 1H), 3.44-3.51 (m, 3H), 4.69-5.01 (m, 3H), 5.43-5.52 (m, 1H), 6.52-6.66 (m, 3H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.30-7.64 (m, 4H), 7.83-7.93 (m, 1H), 8.27-8.30 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-(8-{[7-クロロ-2-(メトキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (200 mg, 0.39 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (81 mg, 42%) を得

た。

ESIMS m/z : 500 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.86–1.08 (m, 4H), 1.93–2.02 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 4.07–4.13 (m, 2H), 4.28–4.50 (m, 2H), 4.70–4.77 (m, 1H), 5.41–5.47 (m, 1H), 6.52–6.67 (m, 2H), 6.98–7.16 (m, 2H), 7.28–7.44 (m, 3H), 7.80–7.88 (m, 1H), 8.31–8.32 (m, 1H).

[参考例12H]

(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシ-d₃メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

[工程1] 参考例8G工程2で得られる3-ヨード-2-(メトキシ-d₃-メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (700 mg, 2.41 mmol) および参考例7で得られる(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (384 mg, 1.20 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-シクロプロピル-2-(8-ヒドロキシ{[2-(メトキシ-d₃メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (580 mg, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 485 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.86–1.08 (m, 4H), 1.95–2.04 (m, 1H), 4.45–4.67 (m, 2H), 4.72–4.82 (m, 1H), 5.47–5.51 (m, 1H), 6.38–6.41 (m, 1H), 6.53–6.70 (m, 2H), 6.75–6.79 (m, 1H), 7.13–7.17 (m, 1H), 7.34–7.47 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 2H), 7.95–8.00 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-シクロプロピル-2-(8-ヒドロキシ{[2-(メトキシ-d₃メチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (200 mg, 0.39 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (81 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 469 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.83–1.26 (m, 4H), 1.93–2.05 (m, 1H), 4.31–4.42 (m, 2H), 4.65–4.79 (m, 3H), 5.44–5.47 (m, 1H), 6.53–6.57 (m, 3H), 7.10–7.17 (m, 3H), 7.33–7.38 (m, 2H), 7.59

-7.69 (m, 2H).

[参考例13A]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

市販の2-メチル-1H-インドール (100 mg, 0.76 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (246 mg, 0.84 mmol) を塩化メチレン (3.8 mL) に溶解させ、0 °Cで、TFA (88 mL, 1.1 mmol)、トリエチルシラン (365 mL, 2.29 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合溶液を2 mol/L水酸化ナトリウム溶液でpH = 8に調整し、クロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過を行い、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 v/v) で精製し、標的化合物 (107 mg, 34%) を得た。

ESIMS m/z: 409 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 4.08 (s, 2H), 4.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 7.21-7.39 (m, 4H), 7.83 (br s, 1H).

[参考例13B]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-プロピル-1H-インドール-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 市販の2-ニトロフェノール (1.0 g, 7.2 mmol) を塩化メチレン (36 mL) に溶解させ、0 °Cに冷却し、トリエチルアミン (1.2 mL, 8.6 mmol) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.2 mL, 8.6 mmol) を加え、0 °Cで30分間攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水で停止させ、クロロホルムを用いて抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、2-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルフォナート (1.71 g, 88%) を得た。

ESIMS m/z: 272 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.39-7.52 (m, 1H)

, 7.58–7.62 (m, 1H), 7.75–7.79 (m, 1H), 8.17–8.20 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られる2-ニトロフェニルトリフルオロメタンスルフォナート (3.0 g, 11 mmol) と1-ペンチン (2.15 mL, 22 mmol) を用いて、参考例10工程1と同様にして、1-ニトロ-2-(ペント-1-イニル)ベンゼン (2.01 g, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 190 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.08 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.60–1.74 (m, 2H), 2.46 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36–7.42 (m, 1H), 7.49–7.60 (m, 2H), 7.95–7.98 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた1-ニトロ-2-(ペント-1-イニル)ベンゼン (1.0 g, 5.3 mmol) をピロリジン (8.68 mL, 106 mmol) に溶解させ、室温で2時間攪拌した。0 °Cに冷却し、反応を1 mmol/L塩酸で停止させ、クロロホルムを用いて抽出し、硫酸ナトリウムを用いて乾燥した。ろ過、減圧濃縮を行い、1-(2-ニトロフェニル)ペンタン-2-オン (0.61 g, 56%) を得た。

ESIMS m/z : 208 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.64–1.72 (m, 2H), 2.59 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 7.26–7.30 (m, 1H), 7.44–7.47 (m, 1H), 7.57–7.61 (m, 1H), 8.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた1-(2-ニトロフェニル)ペンタン-2-オン (0.31 g, 1.5 mmol) をエタノール (3.0 mL) に溶解させ、10% パラジウム炭素 (0.032 mg, 0.30 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた反応残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 v/v) で精製し、2-プロピル-1H-インドール (100 mg, 42%) を得た。

ESIMS m/z : 160 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.71–1.80 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.21 (br s, 1H), 7.04–7.12 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H).

[工程5] 工程4で得られた2-プロピル-1H-インドール (100 mg, 0.64 mmol)

および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (153 mg, 0.52 mmol) を用いて、参考例13Aと同様にして標的化合物 (125 mg, 55%) を得た。

ESIMS m/z : 437 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.69-2.72 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.59-6.64 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 4H), 7.85 (br s, 1H).

[参考例13C]

(E)-2-{8-[(4,5-ジクロロ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 2-イソプロピル-1H-イミダゾール (600 mg, 5.45 mmol) を1,4-ジオキサン (6 mL)-2-メトキシエタノール (6 mL) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (1.0 g, 7.51 mmol) を加え室温で30分間加熱した。さらにN-クロロスクシンイミド (450 mg, 3.38 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物に水を加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより、4,5-ジクロロ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール (477 mg, 49%) を得た。

ESIMS m/z : 179 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 6H), 2.89-3.11 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた4,5-ジクロロ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール (68 mg, 0.381 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(130 mg, 0.363 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物 (150 mg, 91%) を得た。

ESIMS m/z : 456 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.12-1.31 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.77-2.93 (m, 1H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.06-5.17 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.48-6.74 (m, 2H), 6.94-7.17 (m, 3H), 7.40-7.53 (m, 1H).

[参考例13D]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-(メトキシメチル)-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-1-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 3,4-ジアミノチオフェン二塩酸塩 (300 mg, 1.60 mmol) をエタノール (12 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.21 mmol) およびエチル 2-メトキシアセトイミデート塩酸塩 (Journal of Medicinal Chemistry, 1991年, 34巻, p2468; 906 mg, 4.01 mmol) を加え、室温で70時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 0/100 v/v) で精製することにより2-(メトキシメチル)-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール (156 mg, 58%) を得た。

ESIMS m/z: 169 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 3.49 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 6.33-7.16 (m, 2H), 8.89 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(メトキシメチル)-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール (65 mg, 0.39 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (141 mg, 0.39 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (167 mg, 97%) を得た。

ESIMS m/z: 446 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.19-5.35 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 10.3, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H).

[参考例13E]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-1-イル)メチル

ル]-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3,4-ジアミノチオフェン二塩酸塩 (300 mg, 1.60 mmol) をエタノール (12 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.45 mL, 3.21 mmol) およびエチル シクロプロパンカルボイミデートー塩酸塩 (W02009/70485; 528 mg, 3.53 mmol) を加え、室温で70時間攪拌した。混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 0/100 v/v) で精製することにより2-シクロプロピル-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール (84 mg, 32%) を得た。

ESIMS m/z : 165 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.94-1.08 (m, 4H), 1.87-2.00 (m, 1H), 6.61-6.91 (m, 2H), 11.46 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロプロピル-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール (65 mg, 0.40 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (145 mg, 0.40 mmol) を用い、参考例1Aと同様にして標記化合物 (166 mg, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 442 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.00-1.09 (m, 2H), 1.18-1.26 (m, 2H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.19-5.35 (m, 2H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[参考例13F]

(E)-2-{8-[(2-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル
2-エチル-4-フェニル-1H-イミダゾール [テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters,) 1967年, p265] (47 mg, 0.273 mmol) および参考例1で得ら

れる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(90 mg, 0.273 mmol) を用いて、参考例1Aと同様にして、標記化合物(114 mg, 92%)を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.70 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.52-6.61 (m, 1H), 6.61-6.73 (m, 1H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.14-7.30 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.38-7.51 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H).

[参考例13G]

(E)-2-(8-{[4-(アゼチジン-1-イル)-2-メチル-6-プロピルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] エチル 3-オキソヘキサノアート (883 mg, 5.58 mmol) をTHF (9 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60% w/w, 190 mg, 4.75 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。混合物に参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブロモメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (1.0 g, 2.79 mmol) のテトラヒドラフラン溶液 (9 mL) を滴下し、室温で終夜攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 v/v) で精製することにより、(E)-エチル 2-{[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-3-オキソヘキサノアート (1.19 g, 98%) を得た。

ESIMS m/z : 436 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.75-0.89 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49-1.62 (m, 2H), 2.16-2.43 (m, 4H), 2.43-2.62 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.70-3.82 (m, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.54-6.69 (m, 2H), 6.96-7.08 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.33-7.45 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-エチル 2-{[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-3-オキソヘキサノアート (1.18 g, 2.71 mmol) をメタノール (14 mL) に溶解し、アセトイミダミド塩酸塩 (640 mg, 6.77 mmol) および28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1.83 mL, 9.48 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し得られた残渣にメタノールを加え、析出した結晶を吸引ろ取することにより、(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-メチル-6-オキソ-4-プロピル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(960 mg, 82%) を得た。

ESIMS m/z : 430 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.83-0.98 (m, 3H), 1.43-1.76 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.28-2.42 (m, 3H), 2.50-2.59 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.81 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.44-6.70 (m, 2H), 6.95-7.12 (m, 1H), 7.23-7.44 (m, 3H), 12.92 (s, 1H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[(2-メチル-6-オキソ-4-プロピル-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (960 mg, 2.23 mmol) をオキシ塩化リン (2.5 mL, 26.8 mmol) に溶解し、100°Cで2時間攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 v/v) で精製することにより、(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-メチル-6-プロピルピリミジン-5-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(970 mg, 97%) を得た。

ESIMS m/z : 448 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.74-0.98 (m, 3H), 1.48-1.77 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 5H), 4.03-4.25 (m, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.51-6.70 (m, 2H), 6.94-7.10 (m, 2H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(4-クロロ-2-メチル-6-プロピルピリミジン-5-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン

プロパンニトリル (140 mg, 3.13 mmol) をエタノール (3 mL) に溶解し、アゼチジン (0.148 mL, 2.19 mmol) を加え、50 °C で2時間加熱攪拌した。混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 v/v) で精製することにより、標記化合物 (145 mg, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 469 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.77-0.97 (m, 3H), 1.49-1.76 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 5H), 2.38-2.58 (m, 5H), 3.79-4.00 (m, 2H), 4.02-4.18 (m, 4H), 4.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.51-6.61 (m, 1H), 6.61-6.72 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 1H), 7.34-7.46 (m, 1H).

[参考例13H]

(E)-2-(8-{[4-(ジメチルアミノ)-6-(メトキシメチル)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] メチル 4-メトキシ-3-オキソブタノアート (816 mg, 5.58 mmol) および参考例1で得られる(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(1.0 g, 2.79 mmol) を用いて参考例13G工程1と同様にして、(E)-メチル 2-{[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-4-メトキシ-3-オキソブタノアート (977 mg, 83%) を得た。

ESIMS m/z : 424 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.27 (s, 3H), 3.04-3.43 (m, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.83-4.15 (m, 3H), 4.83 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.40-6.72 (m, 2H), 6.97-7.12 (m, 1H), 7.17-7.48 (m, 3H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-メチル 2-{[11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-4-メトキシ-3-オキソブタノアート (977 mg, 2.31 mmol) を用い、参考例13G工程2と同様にして、(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(メトキシメチル)-2-メチル-6-オキソ-1,

6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(926 mg, 93%)を得た。

ESIMS m/z: 432 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.46-6.71 (m, 2H), 6.93-7.07 (m, 1H), 7.18-7.45 (m, 3H), 12.66 (s, 1H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{[4-(メトキシメチル)-2-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-5-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (924 mg, 2.14 mmol) を用い、参考例13G工程3と同様にして、(E)-2-(8-{[4-クロロ-6-(メトキシメチル)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(487 mg, 51%)を得た。

ESIMS m/z: 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.19-2.27 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(8-{[4-クロロ-6-(メトキシメチル)-2-メチルピリミジン-5-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (164 mg, 0.365 mmol) および2 mol/Lジメチルアミンメタノール溶液 (1.28 mL, 2.55 mmol) を用い、参考例13G工程4と同様にして、標記化合物 (96 mg, 56%)を得た。

ESIMS m/z: 459 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 3.30 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.77 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.43 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.98-7.08 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H).

[参考例14A]

(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3-メチルピラジン-2-アミン (16 g, 147 mmol) を1,2-ジメトキシエタン (122 mL) とTHF (61 mL) に溶解し、2-ブロモ-1-シクロプロピルエタノン (36 g, 220 mmol) を加え、室温で70時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 85/15 v/v) で精製することにより2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (11 g, 43%) を得た。

ESIMS m/z : 174 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.87-0.95 (m, 2H), 0.96-1.08 (m, 2H), 2.04-2.17 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (11 g, 66 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、2-シクロプロピル-3-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (17 g, 85%) を得た。

ESIMS m/z : 300 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.00-1.18 (m, 4H), 2.02-2.14 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 7.79 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-シクロプロピル-3-ヨード-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (14 g, 45 mmol) をTHF (100 mL) に懸濁し、ドライアイス-アセトンバスで-20±10°Cまで冷却後、1.3 mol/L イソプロピルマグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体THF溶液 (39 mL, 51 mmol) を滴下し、-10±10°Cで1時間攪拌した。参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (8.3 g, 28 mmol) のTHF溶液 (40 mL) を加え、-10±10°Cで1.5時間攪拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫

酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 85/15 v/v）で精製することにより(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (21 g, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 467 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.86-1.06 (m, 3H), 1.16-1.27 (m, 1H), 1.75-1.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.72-2.81 (m, 3H), 3.76-3.93 (m, 1H), 4.75-4.89 (m, 1H), 5.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.50-6.61 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.39-7.53 (m, 3H), 7.72-7.29 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(18 g, 39 mmol) をトリフルオロ酢酸 (181 mL, 2.3 mol) に溶解させ、トリエチルシラン (31 mL, 0.19 mol) を加え、60°Cで1時間加熱攪拌した。混合物を減圧濃縮した後に、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にイソプロピルアルコール (133 mL) を加え、室温で4時間攪拌し、さらに氷冷下で1時間攪拌した後に、析出した結晶を吸引ろ取することにより標記化合物 (13 g, 72%) を得た。

ESIMS m/z : 451 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.97-1.08 (m, 2H), 1.08-1.18 (m, 2H), 1.97-2.09 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 4.27-4.44 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[参考例14B]

(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド

[工程1] 4-ブロモピリジン-2-アミン (10 g, 58 mmol) をエタノール (58 mL) に溶解し、2-ブロモ-1-シクロプロピルエタノン (14 g, 87 mmol) を加え、5.5時間加熱還流した。混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 10/90 v/v) で精製することにより7-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (5.6 g, 41%) を得た。

ESIMS m/z : 237 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.87-1.02 (m, 4H), 1.94-2.06 (m, 1H), 6.81 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた7-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.1 g, 13 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、7-ブロモ-2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (4.6 g, 95%) を得た。

ESIMS m/z : 363 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.96-1.14 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた7-ブロモ-2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (4.6 g, 13 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (2.3 g, 7.9 mmol) を用いて、参考例14A工程3と同様にして、(E)-2-{8-[(7-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (4.1 g, 98%) を得た。

ESIMS m/z : 530 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.78-1.00 (m, 4H), 2.05-2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 4.97-5.07 (m, 1H), 5.48 (d, J = 1

2.7 Hz, 1H), 6.40–6.51 (m, 2H), 6.66–6.76 (m, 1H), 6.78–6.86 (m, 1H), 6.88–6.95 (m, 1H), 7.22–7.32 (m, 1H), 7.34–7.52 (m, 2H), 7.53–7.67 (m, 1H), 7.69–7.78 (m, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(7-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (4.1 g, 7.7 mmol) を用いて、参考例14A工程4と同様にして、(E)-2-{8-[(7-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (3.3 g, 83%) を得た。

ESIMS m/z: 514 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.89–0.98 (m, 4H), 2.13–2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 4.39–4.52 (m, 2H), 4.94 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.67–6.73 (m, 1H), 6.77–6.85 (m, 1H), 6.92–6.98 (m, 1H), 7.21–7.30 (m, 2H), 7.34–7.40 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.8 Hz, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-{8-[(7-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (2.5 g, 4.8 mmol) をDMF (26 mL) に溶解し、水 (6.8 mL)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (0.60 g, 1.5 mmol)、炭酸カリウム (0.80 g, 5.8 mmol) および酢酸パラジウム (0.33 g, 1.5 mmol) を加え、一酸化炭素で3回減圧置換した後に、80°Cで7時間加熱攪拌した。反応液をセライトろ過した後に、得られたろ液に活性炭 (0.75 g) を加え、60°Cで1.5時間加熱攪拌した。混合物を再びセライトろ過し、ろ液に2 mol/L 塩酸を加え、クロロホルム-メタノール混合溶媒で3回抽出した。併せた有機層を水で3回洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣にイソプロピルアルコール (25 mL) およびエタノール (20 mL) を加え、80°Cで1時間攪拌し、さらに室温で1時間攪拌した後に、析出した結晶を吸引ろ取することにより(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミ

ダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸 (2.4 g, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 480 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.90-1.01 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H), 4.94 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.76-6.85 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボン酸 (2.4 g, 5.1 mmol) をTHF (25 mL) に懸濁し、1,1'-カルボニルジイミダゾール (4.1 g, 25 mmol) を加え、60°Cで1.5時間加熱攪拌した。反応液に25%アンモニア水溶液 (4.4 mL, 51 mmol) を加え、室温で15分間攪拌した。混合物に2 mol/L 塩酸を加え、室温で1.5時間攪拌した後に、析出した結晶を吸引ろ取し、減圧下、50°Cで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 10/90 v/v) で精製することにより標記化合物 (2.1 g, 86%) を得た。

ESIMS m/z : 479 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.90-1.03 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.16-2.25 (m, 1H), 4.47-4.54 (m, 2H), 4.94 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.77-6.85 (m, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 1H), 7.98-8.08 (m, 2H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[参考例14C]

(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボキサミド

[工程1] 3-ブromoピリジン-2-アミン (2.0 g, 12 mmol) と2-ブromo-1-シクロプロピルエタノン (2.6 g, 16 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様にし、8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.4 g, 89%) を

得た。

ESIMS m/z : 237 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.82–0.91 (m, 2H), 0.92–1.05 (m, 2H), 2.05–2.18 (m, 1H), 6.57 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31–7.38 (m, 2H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.4 g, 10 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、8-ブロモ-2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.4 g, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 363 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.95–1.07 (m, 2H), 1.10–1.20 (m, 2H), 1.97–2.11 (m, 1H), 6.66–6.77 (m, 1H), 7.38–7.46 (m, 1H), 8.00–8.09 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-ブロモ-2-シクロプロピル-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.2 g, 5.9 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.1 g, 3.7 mmol) を用いて、参考例14A工程3と同様にして、(E)-2-{8-[(8-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.6 g, 80%) を得た。

ESIMS m/z : 530 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.84–1.05 (m, 4H), 2.13–2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 4.97–5.06 (m, 1H), 5.45–5.53 (m, 1H), 6.40–6.52 (m, 2H), 6.63–6.77 (m, 2H), 6.77–6.88 (m, 1H), 7.24–7.31 (m, 1H), 7.38–7.65 (m, 4H), 8.23 (d, J = 5.9 Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(8-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.6 g, 3.0 mmol) を用いて、参考例14A工程4と同様にして、(E)-2-{8-[(8-ブロモ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.4 g, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 514 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.96–1.95 (m, 2H),

1.12-1.21 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.26-4.45 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.49-6.58 (m, 2H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 6.9, 1.0 Hz, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-{8-[(8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.3 g, 2.5 mmol) を用いて、参考例14B工程5と同様にして、(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸 (1.0 g, 83%) を得た。

ESIMS m/z: 480 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.02-1.19 (m, 4H), 1.98-2.09 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.78 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 6.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-3-{[11(6H)-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-イル]メチル}-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-カルボン酸(0.80 g, 1.7 mmol) を用いて、参考例14B工程6と同様にして、標記化合物 (0.62 g, 77%) を得た。

ESIMS m/z: 479 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.99-1.08 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.89-5.97 (m, 1H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 6.82 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 10.05 (br s, 1H).

[参考例14D]

(E)-2-{3-フルオロ-8-[(8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 3-メチルピラジン-2-アミン (1.0 g, 9.2 mmol) と1-ブロモペンタン-2-オン (3.9 g, 18 mmol) を用いて、参考例14A工程1と同様にして、8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (1.2 g, 73%) を得た。

ESIMS m/z : 176 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 3.9 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (1.2 g, 6.7 mmol) を用いて、参考例8A工程2と同様にして、3-ヨード-8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (1.7 g, 85%) を得た。

ESIMS m/z : 302 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.74-1.86 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 7.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた3-ヨード-8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン (0.5 g, 1.7 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (0.3 g, 1.0 mmol) を用いて、参考例14A工程3と同様にして、(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.51 g, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 469 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 0.89-1.03 (m, 3H), 1.68-1.84 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.64-2.75 (m, 2H), 2.80-2.87 (m, 3H), 3.15-3.34 (m, 1H), 4.74-4.87 (m, 1H), 5.45 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.34 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.50-6.70 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.39-7.49 (m, 2H), 7.52 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(8-メチル-2-プロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(0.5 g, 1.1 mmol)を用いて、参考例14A工程4と同様にして、標記化合物(0.35 g, 73%)を得た。

ESIMS m/z : 453 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.00 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.73-1.85 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.83 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 4.21-4.35 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.68 (m, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

[参考例14E]

(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 3-メトキシピラジン-2-アミン(9.7 g, 78 mmol)と2-ブromo-1-シクロプロピルエタノン(16 g, 101 mmol)を用いて、参考例14A工程1と同様にして、2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン(7.4 g, 50%)を得た。

ESIMS m/z : 190 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.94-1.04 (m, 4H), 1.99-2.10 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 7.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン(7.1 g, 37 mmol)を用いて、参考例8A工程2と同様にして、2-シクロプロピル-3-ヨード-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン(9.2 g, 78%)を得た。

ESIMS m/z : 316 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.96-1.08 (m, 2H), 1.13-1.21 (m, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 7.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた2-シクロプロピル-3-ヨード-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン (9.2 g, 29 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (5.3 g, 18 mmol) を用いて、参考例14A工程3と同様にして、(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (9.1 g, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 483 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.77-1.00 (m, 4H), 2.10-2.21 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.96-5.05 (m, 1H), 5.44-5.53 (m, 1H), 6.41-6.53 (m, 2H), 6.65-6.76 (m, 1H), 6.77-6.87 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.39-7.53 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-メトキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (9.1 g, 19 mmol) を用いて、参考例8A工程4と同様にして、(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (8.9 g, 定量的) を得た。

ESIMS m/z : 453 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0.93-1.07 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 4.41-4.54 (m, 2H), 4.94 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.46-7.53 (m, 1H), 11.90-12.13 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-{8-[(2-シクロプロピル-8-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (3.8 g, 8.3 mmol) にオキシ塩化リン (19 mL, 207 mmol) を加え、110°Cで4時間加熱攪拌した。混合物を減圧濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併

せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することにより(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (3.7 g, 96%) を得た。

ESIMS m/z : 471 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 1.04-1.11 (m, 2H), 1.17-1.25 (m, 2H), 2.00-2.09 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.77 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-{8-[(8-クロロ-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.2 g, 0.43 mmol) をTHF (1.4 mL) に溶解し、2 mol/L ジメチルアミンTHF溶液 (1.7 mL, 3.4 mmol) を加え、Emrys Optimizer マイクロウェーブ合成装置を用いて、100°Cで1.5時間加熱攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 50/50 v/v) で精製することにより標記化合物 (0.18 g, 87%) を得た。

ESIMS m/z : 480 (M + H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, δ): 0.91-0.99 (m, 2H), 1.01-1.11 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.51 (s, 6H), 4.15-4.36 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 6.97 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H).

[参考例14F]

(E)-2-(8-{[2-シクロプロピル-8-(ジメチルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロ

ロパンニトリル

参考例14C工程4で得られる(E)-2-{8-[(8-ブromo-2-シクロプロピルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(0.36 g, 0.69 mmol)をトルエン(14 mL)に溶解し、Pd₂(dba)₃(0.13 g, 0.14 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(0.04 g, 0.14 mmol)、ナトリウム tert-ブトキシド(0.13 g, 1.4 mmol)及び2 mol/L ジメチルアミンTHF溶液(4.5 mL, 9.0 mmol)を加え、Emrys Optimizer マイクロウェーブ合成装置を用いて、120°Cで2.5時間加熱攪拌した。混合物をセライトろ過した後に、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 70/30 v/v)で精製することにより標記化合物(0.10 g, 29%)を得た。

ESIMS m/z: 479 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.87-0.98 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 2H), 1.91-2.03 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.15 (s, 6H), 4.22-4.40 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.48-6.58 (m, 2H), 6.58-6.67 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

[参考例14G]

(E)-2-{8-[(7-シクロプロピル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 2-アミノ-4-ブromoピリジン(1.5 g, 8.7 mmol)およびブromoアセトン(1.58 g, 10 mmol)を用いて、参考例8A工程1と同様にして、7-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(1.5 g, 82%)を得た。

ESIMS m/z: 211 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.45 (s, 3H), 6.84 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られる7-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.0 g, 9.5 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして7-ブロモ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.2 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 337 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.51 (s, 3H), 6.80-7.11 (m, 1H), 7.58-7.82 (m, 1H), 7.83-8.02 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた7-ブロモ-3-ヨード-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン (3.2 g, 9.5 mmol) と参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (1.7 g, 5.9 mmol) を用い、参考例14A工程3と同様にして(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(7-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (3.0 g, 99%) を得た。

ESIMS m/z : 504 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 2.35-2.44 (m, 3H), 4.76-4.87 (m, 1H), 5.39-5.51 (m, 1H), 6.27-6.39 (m, 1H), 6.48-6.79 (m, 3H), 6.95-7.07 (m, 1H), 7.29-7.53 (m, 3H), 7.62-7.72 (m, 1H), 7.76-7.92 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[ヒドロキシ(7-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (3.0 g, 5.9 mmol) を用い、参考例14A工程4と同様にして(E)-2-{3-フルオロ-8-[(7-ブロモ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (2.2 g, 75%) を得た。

ESIMS m/z : 488 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.13-4.36 (m, 2H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.52-6.60 (m, 1H), 6.60-6.70 (m, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.11-7.21 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[(7-ブロモ-2-メチルイミダ

ゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (350 mg, 0.72 mmol) をトルエン (4.0 mL) に溶解し、シクロプロピルボロン酸 (123 mg, 1.4 mmol)、トリシクロヘキシルフォスフィン (80mg, 0.29 mmol)、酢酸パラジウム (32 mg, 0.14 mmol)、リン酸カリウム (532 mg, 2.5 mmol) および水 (13 mg, 0.72 mmol) を加え100°Cで3時間加熱攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 19/1v/v) で精製し、標記化合物 (280 mg, 87%) を得た。

ESIMS m/z : 450 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.66-0.75 (m, 2H), 0.87-1.07 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.15-4.32 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.35-6.43 (m, 1H), 6.49-6.72 (m, 2H), 6.97-7.10 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 1H).

[参考例14H]

(E)-2-{8-[(7-エチニル-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 参考例14G工程4で得られる(E)-2-{3-フルオロ-8-[(7-ブromo-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (400 mg, 0.82 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.23 mL, 1.6 mmol)、トリエチルアミン (0.34 mL, 2.5 mmol)、ビス(トリフェニルフォスフィン)ジクロロパラジウム(II) (29 mg, 0.04 mmol) およびトリフェニルフォスフィン (54 mg, 0.21 mmol) の混合物にTHF (4.0 mL) を加え、ヨウ化銅(I) (1.6 mg, 0.008 mmol) を加え60°Cで3時間加熱攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 1/2 v/v) で精製することにより、(E)-2-{8-[(2-メチル-7-トリメチルシリルエチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (340 mg, 82%) を得た。

ESIMS m/z : 506 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.23 (s, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 4.19–4.36 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.49–6.77 (m, 3H), 6.96–7.09 (m, 2H), 7.14–7.23 (m, 1H), 7.36–7.45 (m, 1H), 7.49–7.60 (m, 1H), 7.62–7.70 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた(E)-2-{8-[(2-メチル-7-トリメチルシリルエチニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (340 mg, 0.62 mmol) をTHF (3 ml) に溶解し、1 mmol/L テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液 (0.81 ml, 0.81 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 1/2 v/v) で精製することにより、標記化合物(152 mg, 53%) を得た。

ESIMS m/z : 434 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 3.16–3.24 (m, 1H), 4.17–4.40 (m, 2H), 4.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.50–6.80 (m, 3H), 6.96–7.08 (m, 2H), 7.13–7.23 (m, 1H), 7.36–7.47 (m, 1H), 7.51–7.63 (m, 1H), 7.63–7.78 (m, 1H).

[参考例14I]

(E)-3-({11(6H)-[1-(シアノエチリデン)]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン}メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキサミド

[工程1] 2-アミノ-4-フルオロピリジン (3.2 g, 28.5 mmol) およびエチルブロモピルベート (4.3 ml, 34.3 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様に、エチル7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート (3.5 g, 59%) を得た。

ESIMS m/z : 209 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.44 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.46 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.74–6.86 (m, 1H), 7.21–7.36 (m, 1H)

), 8.06-8.14 (m, 1H), 8.18 (s, 1H).

[工程2] 工程1で得られたエチル 7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート (2.8 g, 13.5 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にしてエチル 7-フルオロ-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート (2.6 g, 57%) を得た。

ESIMS m/z : 335 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 4.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 6.83-7.00 (m, 1H), 7.23-7.43 (m, 1H), 8.11-8.35 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られるエチル 7-フルオロ-3-ヨード-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキシラート (4.5 g, 13.5 mmol) と参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (2.5 g, 8.4 mmol) を用い、参考例14A工程3と同様にして(E)-エチル 3-({11(6H)-[1-(シアノエチリデン)]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン}(ヒドロキシ)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキラルート (1.8 g, 76%) を得た。

ESIMS m/z : 502 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 4.48 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.73-4.86 (m, 1H), 5.28-5.49 (m, 1H), 6.47-6.72 (m, 3H), 6.94-7.13 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 1H), 7.36-7.55 (m, 3H), 8.03-8.20 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られる(E)-エチル 3-({11(6H)-[1-(シアノエチリデン)]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン}(ヒドロキシ)メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキラルート (2.0 g, 8.9 mmol) を用い、参考例14A工程4と同様にして(E)-エチル 3-({11(6H)-[1-(シアノエチリデン)]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン}メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキラルート (1.4 g, 74%) を得た。

ESIMS m/z : 486 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.49 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.62-4.88 (m, 3H), 5.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 6.39-6.78 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 7.22-

7.34 (m, 2H), 7.37-7.44 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-エチル 3-({11(6H)-[1-(シアノエチリデン)]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン}メチル)-7-フルオロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルボキレート(350 mg, 0.72 mmol) をTHF (5 mL)-エタノール (2.5 mL) に溶解し、水酸化リチウム (26 mg, 1.1 mmol) を加え室温で7時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸 (1.5 mL) を加え、析出した結晶を吸引ろ取した。

[0265] 得られた結晶 (330mg) をTHF (5 mL) に溶解し、カルボニルジイミダゾール (585 mg, 3.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に25%アンモニア水溶液 (0.63 mL, 7.2 mmol) を加え、さらに1時間攪拌した。反応液に5%クエン酸水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 9/1 v/v) により精製し、標記化合物 (253 mg, 77%) を得た。

ESIMS m/z : 457 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.22 (s, 3H), 4.67-4.85 (m, 3H), 5.39 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.49-5.57 (m, 1H), 6.49-6.59 (m, 1H), 6.59-6.73 (m, 2H), 6.95-7.07 (m, 1H), 7.16-7.24 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.72-7.82 (m, 1H).

[参考例14J]

(E)-2-(8-{[7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] 2-アミノ-4-フルオロピリジン (294 mg, 2.6 mmol) および3-ブロモアセチルテトラヒドロフラン (W02002/046198, 607 mg, 3.1 mmol) を用いて、参考例8A工程1と同様にして、7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (150 mg, 27%) を得た。

ESIMS m/z : 207 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.12-2.27 (m, 1H), 2.31-2.47 (m, 1H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 2H), 3.99-4.11

(m, 1H), 4.12-4.23 (m, 1H), 6.56-6.70 (m, 1H), 7.13-7.25 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.86-8.07 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (150 mg, 0.73 mmol) を用い、参考例8A工程2と同様にして7-フルオロ-3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (180 mg, 75%) を得た。

ESIMS m/z : 333 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25-2.47 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.83-4.07 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 2H), 6.71-6.84 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 1H), 8.00-8.17 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた7-フルオロ-3-ヨード-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(180 mg, 0.54 mmol) と参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (99 mg, 0.34 mmol) を用い、参考例14A工程3と同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{[7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)(ヒドロキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (137 mg, 81%) を得た。

ESIMS m/z : 500 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.20-2.48 (m, 5H), 3.46-3.70 (m, 1H), 3.83-4.01 (m, 2H), 4.01-4.23 (m, 2H), 4.73-4.89 (m, 1H), 5.37-5.54 (m, 1H), 6.33-6.45 (m, 1H), 6.45-6.71 (m, 3H), 6.97-7.10 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 1H), 7.32-7.54 (m, 3H), 7.86-8.02 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{[7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)(ヒドロキシ)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (137 mg, 0.27 mmol) を用い、参考例14A工程4と同様にして(E)-2-(3-フルオロ-8-{[7-フルオロ-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (104 mg, 78%) を得た。

ESIMS m/z : 484 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.16–2.52 (m, 5H), 3.50–3.69 (m, 1H), 3.88–4.05 (m, 2H), 4.07–4.22 (m, 2H), 4.22–4.37 (m, 2H), 4.63–4.83 (m, 1H), 5.33–5.50 (m, 1H), 6.52–6.72 (m, 3H), 6.98–7.11 (m, 2H), 7.10–7.18 (m, 1H), 7.21–7.32 (m, 1H), 7.39–7.47 (m, 1H), 7.51–7.63 (m, 1H).

[参考例14K]

(E)-2-{8-[(2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル

[工程1] 2-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 2003, 46, 1449–1455を参考に、ピリジン-2-アミン (2.5 g, 26 mmol) を用いて、3工程を経て2-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.3g, 33%) を得た。

ESIMS m/z : 279 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 6.95–7.00 (m, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.51–7.55 (m, 1H), 8.04–8.08 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-クロロ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン (500 mg, 1.80 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (263 mg, 0.90 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-{8-[(2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル(179 mg, 45%) を得た。

ESIMS m/z : 446 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 4.81–4.85 (m, 1H), 5.41–5.47 (m, 1H), 6.46–6.72 (m, 4H), 7.00–7.05 (m, 1H), 7.19–7.23 (m, 1H), 7.40–7.56 (m, 4H), 8.01–8.03 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-{8-[(2-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (170 mg, 0.38 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (66 mg, 40%) を得た。

ESIMS m/z : 430 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.23 (s, 3H), 4.29–4.34 (m, 2H), 4.73–4.97 (m, 1H), 5.38–5.54 (m, 1H), 6.52–6.79 (m, 4H), 6.99–7.05 (m, 1H), 7.39–7.42 (m, 1H), 7.52–7.62 (m, 2H), 7.65–7.73 (m, 1H), 7.77–7.82 (m, 1H).

[参考例14L]

(E)-2-(3-フルオロ-8-{[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}-ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

[工程1] ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.) 2003, 46, 1449–1455を参考に、4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-アミン (0.81 g, 8.6 mmol) を用いて、3工程を経て2-クロロ-3-ヨード-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (0.5 g, 16%) を得た。

ESIMS m/z : 347 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 7.14–7.17 (m, 1H), 7.84–7.85 (m, 1H), 8.17–8.19 (m, 1H).

[工程2] 工程1で得られる2-クロロ-3-ヨード-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.81 g, 5.22 mmol) および参考例5で得られる(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (0.77 g, 2.6 mmol) を用い、参考例8F工程4と同様にして(E)-2-{8-[(2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (1.21 g, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 514 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25 (s, 3H), 4.82–4.86 (m, 1H), 5.41–5.48 (m, 1H), 6.43–6.68 (m, 3H), 6.88–6.92 (m, 1H), 7.01–7.06 (m, 1H), 7.38–7.56 (m, 3H), 7.80–7.82 (m, 1H), 8.23–8.30 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-{8-[(2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.985 g, 1.92 mmol) を

塩化メチレン (9.6 mL) に溶解させ、0 °C でデス・マーチン・ペルヨージナン (0.976 g, 2.30 mmol) を加え、30分間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を用いて反応を停止後、クロロホルムを用いて3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロピルエーテルを用いてリソラリーすることで、(E)-2-{8-[2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.98 g, 100%) を得た。

ESIMS m/z : 512 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.29 (s, 3H), 4.94-4.99 (m, 1H), 5.51-5.56 (m, 1H), 6.60-6.74 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.81-8.00 (m, 2H), 7.99-8.01 (m, 1H), 9.48-9.51 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた(E)-2-{8-[2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル]-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.300 g, 0.59 mmol) を28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.93 mL, 4.7 mmol) に溶解させ、加熱還流下、3時間攪拌した。混合物に水を加え、ろ取した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 70/30 v/v) で精製することにより(E)-2-{3-フルオロ-8-[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.21 g, 71%) を得た。

ESIMS m/z : 508 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.29 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.93-4.97 (m, 1H), 5.51-5.55 (m, 1H), 6.60-6.72 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 4H), 9.80-9.82 (m, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}プロパンニトリル (0.100 g, 0.197 mmol) をエタノール

(0.985 mL)とTHF (0.985 mL)に溶解させ、水素化ホウ素リチウム (0.44 g, 1.2 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に水を加え、反応を停止後、クロロホルムを用いて3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (100 mg, 100%) を得た。ESIMS m/z : 510 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.81-4.86 (m, 1H), 5.42-5.48 (m, 1H), 6.38-6.42 (m, 1H), 6.52-6.68 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 1H), 7.40-7.53 (m, 3H), 7.74-7.76 (m, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-(3-フルオロ-8-{ヒドロキシ[2-メトキシ-7-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]メチル}ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (100 mg, 0.20 mmol) を用い、参考例8F工程5と同様にして標記化合物 (89 mg, 92%) を得た。

ESIMS m/z : 494 (M + H)⁺; ¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.24 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 4.23-4.25 (m, 2H), 4.75-4.79 (m, 1H), 5.39-5.43 (m, 1H), 6.53-6.67 (m, 2H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.69-7.79 (m, 2H).

[参考例1]

(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル

[工程1] 5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン (18.0 g, 84.5 mmol) をDMF (18 mL) に溶解し、3-フルオロフェノール (11.5 mL, 126.8 mmol) およびナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、24 g, 126.8 mmol) を加え、エバポレーターのトラップ球を接続し窒素風船をつけ、130°Cで10時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷し、水 (100 mL)、4 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた後に、ジエチルエーテル (200 mL)、トルエン (550 mL) で一回ずつ洗浄した。水層にpH1~2になるまで4 mol/L塩酸 (約20 mL) を

加えた後、黒褐色の水溶液にエタノール (70 mL) を加え室温で終夜攪拌した。析出した結晶を桐山ロートで吸引ろ取し、エタノール/水 =1/1 (20mL) の混合溶媒で2回洗浄することにより、4-ブromo-2-[(3-フルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド (20.5 g, 75%) を得た。

ESIMS m/z : 323, 325 (M - H)⁻; ¹H NMR (270MHz, CDCl₃, δ): 5.48 (s, 2H), 6.66-6.86 (m, 3H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた4-ブromo-2-[(3-フルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド(18.8 g, 57.8 mmol) をジクロロメタン (193 mL) に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 (16.0 mL, 115.6 mmol) およびトリフルオロボランジエチルエーテル錯体 (7.3 mL, 57.8 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (150 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、ジクロロメタン (200 mL) で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた褐色固体 (18.7 g) をクロロホルム (100 mL) に懸濁させ、室温で1時間攪拌した。懸濁液を吸引ろ過し、1番晶 (9.42 g) を取得した。ろ液を減圧濃縮して得られた残渣にクロロホルム (50 mL) を加えて1時間攪拌し、再び吸引ろ取することにより2番晶 (2.47 g) を取得した。1番晶と2番晶を併せ、減圧乾燥し、8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (11.9 g, 67%) を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃, δ): 5.16 (s, 2H), 6.76 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 6.83-6.93 (m, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 10.8, 8.1 Hz, 1H).

[工程3] 市販のジエチル 1-シアノエチルホスホナート (38.0 g, 199 mmol) をTHF (170 mL) に溶解させ、0 °CでLDA (99.0 mL, 199 mmol, 2.0 mol/L ヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液) を滴下し、0 °Cで1時間攪拌した。THF (120 mL) に溶解させた工程2で得られる8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (30.5 g, 99.0 mmol) を反応系内に加え、室温で1時間

攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 80/20 v/v) で精製することにより2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (31.4 g, 92%, E/Z = 1/1) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.01 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5H), 4.74-4.88 (m, 1H), 5.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 6.62-6.74 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H).

[工程4] 工程3で得られた2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (5.0 g, 14.5 mmol, E/Z=1/1) をDMF (37 mL)とn-プロパノール (19 mL) に溶解させ、炭酸セシウム (5.7 g, 17.4 mmol) を加えて窒素気流下、50 °Cで45分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、酢酸パラジウム(II) (163 mg, 0.73 mmol) と1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン (300 mg, 0.73 mmol) を加え、COガス存在下、70 °Cで3時間攪拌した。混合物をセライト濾過し、ろ液に水 (50 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を水で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 70/30 v/v) で精製することによりプロピル 11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート(4.2 g, 83%, E/Z = 1/1) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96-1.09 (m, 3H), 1.72-1.87 (m, 2H), 2.02 (s, 1.5H), 2.27 (s, 1.5H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.87-5.00 (m, 1H), 5.49 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.50-6.63 (m, 1H), 6.63-6.75 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 0.5H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 7.50 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 0.5H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.5H), 8.00-8.16 (m, 2H).

[工程5] 工程4で得られるプロピル 11-(1-シアノエチリデン)-3-フルオロ-6,

11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-8-カルボキシラート (15.5 g, 44.1 mmol, E/Z = 1/1) をTHF (220 mL) に溶解させ、水素化ホウ素リチウム (4.8 g, 221 mmol) を加え、60 °Cで3時間攪拌した。氷冷下、2 mol/L 塩酸に混合物を滴下し、クロロホルムで3回 (550 mL) 抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 100/0 v/v - 40/60 v/v) で3回精製することにより(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (6.06 g, 47%) を得た。

ESIMS m/z: 296 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.71 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 10.8, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.69 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H).

[工程6] 工程5で得られる(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(13.3 g, 45.0 mmol) をTHF (450 mL) に溶解させ、メタンスルホン酸無水物 (19.6 g, 112.6 mmol)、臭化リチウム (23.5 g, 270.2 mmol)、2,6-ルチジン (31.5 mL, 270.2 mmol) を加え、室温で13時間攪拌した。混合物に水 (200 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を1 mol/L 塩酸 (100 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和食塩水(100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 100/0 v/v - 97/3 v/v) で精製することにより標記化合物 (13.4 g, 83%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.86 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 6.61-6.70 (m, 1H), 7.04 (dd, J = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 7.39-7.49 (m, 3H).

[参考例2]

(E)-2-[8-(ブロモメチル)-1,3-ジフルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-

イリデン]プロパンニトリル

[工程1] 5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン (10.0 g, 46.9 mmol) と3,5-ジフルオロフェノール (18.3 g, 140.7 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして4-ブロモ-2-[(3,5-ジフルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド(14.4 g, 90%) を得た。

ESIMS m/z : 341, 343 (M - H)⁻; ¹H NMR (270 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 5.45 (s, 2H), 6.75-6.88 (m, 3H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.83 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた4-ブロモ-2-[(3,5-ジフルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド(11.4 g, 33.2 mmol) をジクロロメタン (111 mL) に溶解し、無水トリフルオロ酢酸 (9.4 mL, 66.4 mmol) およびトリフルオロボランジエチルエーテル錯体(4.2 mL, 33.2 mmol) を加え、室温で4時間攪拌した。混合物に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、ジクロロメタン (300 mL) で3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた褐色固体 (12.6 g) をイソプロピルアルコール (100 mL) に懸濁させ、室温で13時間攪拌した。懸濁液を吸引ろ過し、得られた固体を減圧乾燥し、8-ブロモ-1,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (9.3 g, 86%) を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃, δ): 5.17 (s, 2H), 6.56-6.69 (m, 2H), 7.48 (br d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-ブロモ-1,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (8.3 g, 25.4 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして2-(8-ブロモ-1,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

(4.6 g, 50%, E/Z = 1/1) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.02 (s, 1.5H), 2.11 (d, $J = 4.3$ Hz, 1.5H)

, 4.76–4.88 (m, 1H), 5.49 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.34–6.46 (m, 1H), 6.46–6.58 (m, 1H), 7.11 (d, J = 8.9 Hz, 0.5H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H), 7.48–7.63 (m, 2H).

[工程4] 工程3で得られた2-(8-ブロモ-1,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(4.2 g, 11.5 mmol) を用い、参考例1工程4と同様にして(E)-プロピル 11-(1-シアノエチリデン)-1,3-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート (1.3 g, 31%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.72–1.87 (m, 2H), 2.13 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 4.30 (td, J = 6.7, 1.0 Hz, 2H), 4.96 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.38–6.52 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H).

[工程5] 工程4で得られた(E)-プロピル 11-(1-シアノエチリデン)-1,3-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート (1.3 g, 3.5 mmol) を用い、参考例1工程5と同様にして(E)-2-[1,3-ジフルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (0.85 g, 77%) を得た。

ESIMS m/z : 314 (M + H)⁺; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.72 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 4.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.89 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.36–6.52 (m, 2H), 7.37–7.50 (m, 3H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-[1,3-ジフルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (0.85 g, 2.7 mmol) を用い、参考例1工程6と同様にして標記化合物(0.78 g, 76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.11 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 4.43–4.53 (m, 2H), 4.88 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.37–6.52 (m, 2H), 7.38–7.50 (m, 3H).

[参考例3]

(E)-2-[8-(ブロモメチル)-2,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル

[工程1] 5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン (15.0 g, 70.4 mmol) と3,4-ジフルオロフェノール (27.5 g, 211 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして4-ブロモ-2-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド (18.8 g, 78%) を得た。

ESIMS m/z: 341, 343 (M - H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.42 (s, 2H), 6.79-6.89 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 1H), 7.31-7.45 (m, 1H), 7.68 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (br d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 13.31 (br s, 1H).

[工程2] 工程1で得られた4-ブロモ-2-[(3,4-ジフルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド(18.8 g, 54.9 mmol) を用い、参考例2工程2と同様にして8-ブロモ-2,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (13.2 g, 74%) を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 5.15 (s, 2H), 6.89 (dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 1H), 7.54 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 11.5, 9.3 Hz, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-ブロモ-2,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (9.3 g, 28.6 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして2-(8-ブロモ-2,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

(9.8 g, 95%, E/Z = 1/1) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.01 (s, 1.5H), 2.26 (s, 1.5H), 4.72-4.87 (m, 1H), 5.38 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.60-6.75 (m, 1H), 6.89 (dd, J = 10.6, 8.8 Hz, 0.5H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.29-7.38 (m, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H).

[工程4] 工程3で得られた2-(8-ブロモ-2,3-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセ

ピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(9.8 g, 27.0 mmol) を用い、参考例1工程4と同様にしてプロピル 11-(1-シアノエチリデン)-2,3-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート (7.6 g, 76%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.97-1.09 (m, 3H), 1.71-1.87 (m, 2H), 2.02 (s, 1.5H), 2.28 (s, 1.5H), 4.24-4.36 (m, 2H), 4.86-4.99 (m, 1H), 5.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.60-6.75 (m, 1H), 6.92 (dd, $J = 10.6, 8.6$ Hz, 0.5H), 7.22-7.28 (m, 0.5H), 7.31-7.42 (m, 0.5H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 8.01-8.18 (m, 2H).

[工程5] 工程4で得られたプロピル 11-(1-シアノエチリデン)-2,3-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート(7.6 g, 20.6 mmol) を用い、参考例1工程5と同様にして(E)-2-[2,3-ジフルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (2.7 g, 41%) を得た。

ESIMS m/z : 314 ($M + H$) $^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1.83 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 4.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 10.8, 8.6$ Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H).

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-[2,3-ジフルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (2.1 g, 6.8 mmol) を用い、参考例1工程6と同様にして標記化合物 (2.2 g, 84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2.26 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 11.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 10.6, 8.4$ Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H).

[参考例4]

(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3,4-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル

[工程1] 5-ブromoisobenzofuran-1(3H)-オン (20.0 g, 93.9 mmol) と2,3

-ジフルオロフェノール (36.6 g, 282 mmol) を用い、参考例1工程1と同様にして4-ブロモ-2-[(2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド (6.6 g, 20%) を得た。

ESIMS m/z: 341, 343 (M - H)⁻; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 5.54 (s, 2H), 7.00-7.09 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られた4-ブロモ-2-[(2,3-ジフルオロフェノキシ)メチル]ベンゾイックアシッド (6.5 g, 18.9 mmol) を用い、参考例2工程2と同様にして8-ブロモ-3,4-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (4.4 g, 72%) を得た。

¹H NMR (300MHz, CDCl₃, δ): 5.26 (s, 2H), 6.91-7.02 (m, 1H), 7.57 (br d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H).

[工程3] 工程2で得られた8-ブロモ-3,4-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (4.0 g, 12.4 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして2-(8-ブロモ-3,4-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(4.3 g, 96%, E/Z = 1/1) を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 2.03 (s, 1.5H), 2.24 (s, 1.5H), 4.93-5.03 (m, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.70-6.87 (m, 1.5H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.19-7.26 (m, 0.5H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 0.5H), 7.54-7.66 (m, 2H).

[工程4] 工程3で得られた2-(8-ブロモ-3,4-ジフルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル(4.3 g, 11.8 mmol) を用い、参考例1工程4と同様にしてプロピル 11-(1-シアノエチリデン)-3,4-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート (3.0 g, 69%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 0.98-1.08 (m, 3H), 1.71-1.88 (m, 2H), 2.03 (s, 1.5H), 2.27 (s, 1.5H), 4.22-4.36 (m, 2H), 5.04-5.17 (m, 1H), 5.5

4 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 6.70–6.87 (m, 1.5H), 7.22–7.26 (m, 0.5H), 7.26–7.30 (m, 0.5H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.5H), 8.06–8.17 (m, 2H).

[工程5] 工程4で得られたプロピル 11-(1-シアノエチリデン)-3,4-ジフルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート (3.0 g, 8.1 mmol) を用い、参考例1工程5と同様にして(E)-2-[3,4-ジフルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (1.0 g, 40%) を得た。

ESIMS m/z : 314 (M + H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ): 1.76 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.04 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.67–6.85 (m, 2H), 7.40–7.50 (m, 3H)

[工程6] 工程5で得られた(E)-2-[3,4-ジフルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル (1.0 g, 3.2 mmol) を用い、参考例1工程6と同様にして標記化合物 (1.1 g, 88%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃, δ): 2.25 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.68–6.85 (m, 2H), 7.42–7.51 (m, 3H).

[参考例5]

(E)-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

参考例1工程5で得られる(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]プロパンニトリル(6.2 g, 21.0 mmol) をジクロロメタン (93 mL) に溶解し、氷冷下、デスマーティン-ペルヨーゼナン (10.7 g, 25.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (300 mL) を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。併せた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られるアモルファス (6.9 g) をジイソプロピルエーテルに懸濁させ、析出した結晶を吸引ろ取し、固体

を減圧乾燥し、標記化合物 (5.5 g, 90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 2.28 (s, 3H), 4.99 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.65–6.72 (m, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90–7.98 (m, 2H), 10.04 (s, 1H).

[参考例6]

(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]-2-シクロプロピルアセトニトリル

[工程1] LDA (65 mL, 130 mmol, 2.0 mol/L ヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液)をTHF (300 mL) に溶解させ、 -78°C とした。THF (50 mL) に溶解させた市販の2-シクロプロピルアセトニトリル (6.0 mL, 65 mmol) を加え、 -78°C で30分間攪拌した。THF (50 mL) に溶解させたクロロギ酸リン酸ジエチル (9.3 mL, 78 mmol) を加え、 -78°C で30分間攪拌した。 0°C で1 mol/L 塩酸を加え反応を停止させ、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することにより、ジエチルシアノ(シクロプロピル)メチルホスホナート(14 g, 99%)を得た。

ESIMS m/z : 218 ($M + H$) $^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.53–1.29 (m, 4H), 1.35–1.44 (m, 6H), 2.61–2.82 (m, 1H), 4.05–4.17 (m, 1H), 4.21–4.33 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られたジエチルシアノ(シクロプロピル)メチルホスホナート (2.8 g, 13 mmol) をTHF (20 mL) に溶解させ、 0°C でLDA (6.5 mL, 13 mmol, 2.0 mol/L ヘプタン/THF/エチルベンゼン溶液) を滴下し、室温で1時間攪拌した。参考例1工程2で得られる8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (2.0 g, 6.5 mmol) のDMF (6.5 mL) 溶液を反応系内に加え、 80°C で2時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 v/v) で精製すること

により2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (1.96 g, 82%, E/Z = 1/1) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.73-1.13 (m, 4H), 1.94-2.04 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.52-6.61 (m, 1H), 6.63-6.72 (m, 1H), 7.21-7.47 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 2H).

[工程3] 工程2で得られる2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (3.0 g, 8.1 mmol, E/Z = 1/1) を用いて、参考例1工程4と同様にして、プロピル 11-[1-シアノ(シクロプロピル)メチレン]-3-フルオロ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-8-カルボキシラート (1.3 g, 43%, E/Z = 1/1) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90-1.27 (m, 7H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 2H), 4.95 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.52-6.70 (m, 2H), 7.34-7.55 (m, 2H), 8.07-8.11 (m, 2H).

[工程4] 工程3で得られるプロピル 11-[1-シアノ(シクロプロピル)メチレン]-3-フルオロ-6, 11-ジヒドロジベンゾ[b, e]オキセピン-8-カルボキシラート (5.22 g, 13.8 mmol, E/Z = 1/1) を用いて、参考例1工程5と同様にして、(E)-2-シクロプロピル-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]アセトニトリル (1.6 g, 36%) を得た。

ESIMS m/z : 322 ($M + H$) $^+$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.90-1.28 (m, 4H), 1.73 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.88 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 6.56-6.59 (m, 1H), 6.63-6.68 (m, 1H), 7.35-7.52 (m, 4H).

[工程5] 工程4で得られる(E)-2-シクロプロピル-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b, e]オキセピン-11(6H)-イリデン]アセトニトリル (1.62 g, 5.07 mmol) を用いて、参考例1工程6と同様にして、標記化合物 (1.6 g, 84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 0.87-1.08 (m, 4H), 1.95-2.04 (m, 1H), 4.42

(s, 2H), 4.87 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.56-6.69 (m, 2H), 7.33-7.44 (m, 4H).

[参考例7]

(E)-2-シクロプロピル-2-(3-フルオロ-8-ホルミルジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

参考例6工程4で得られる(E)-2-シクロプロピル-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]アセトニトリル (1.0 g, 3.11 mmol) を用いて参考例5と同様の方法で、標記化合物 (680 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.96-1.14 (m, 4H), 2.01-2.04 (m, 1H), 4.99 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.59-6.71 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.64-7.65 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 10.0 (s, 1H)

[参考例8]

(E)-2-[8-(ブromoメチル)-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]ブタンニトリル

[工程1] 参考例1工程2で得られる8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (5.0 g, 16 mmol) を用いて、参考例1工程3と同様にして、2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)ブタンニトリル(3.5 g, 60%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.13-1.23 (m, 1.5H), 1.23-1.35 (m, 1.5H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.49-2.65 (m, 1H), 4.71-4.88 (m, 1H), 5.34-5.49 (m, 1H), 6.50-6.61 (m, 1H), 6.62-6.74 (m, 1H), 6.96-7.06 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 0.5H), 7.43-7.49 (m, 0.5H), 7.51-7.60 (m, 2H).

[工程2] 工程1で得られる(E)-2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)ブタンニトリル (20 g, 57 mmol) を用いて、参考例1工程4と同様にして、プロピル11-(1-シアノプロピリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラートを得た。得られたプ

ロピル 11-(1-シアノプロピリデン)-3-フルオロ-6,11-ジヒドロジベンゾ[b,e]オキセピン-8-カルボキシラート (14 g, 38 mmol) を用いて、参考例1工程5と同様にして、(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]ブタンニトリル (800 mg, 4.5%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.20-1.37 (m, 3H), 1.66-1.85 (m, 1H), 2.43-2.68 (m, 2H), 4.68-4.76 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.54-6.60 (m, 1H), 6.60-6.68 (m, 1H), 6.91-7.06 (m, 1H), 7.36-7.53 (m, 3H).

[工程3] 工程2で得られる(E)-2-[3-フルオロ-8-(ヒドロキシメチル)ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン]ブタンニトリル (940 mg, 3.04 mmol) を用いて、参考例1工程6と同様にして、標記化合物 (960 mg, 85%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.21-1.40 (m, 3H), 2.49-2.71 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.50-6.75 (m, 2H), 6.94-7.11 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H).

[参考例9]

2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル

参考例1工程3で得られる2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)プロパンニトリル (5.0 g, 14.5 mmol) をDMF (41 mL) に溶解し、ビストリフェニルホスフィンジクロロパラジウム (1.02 g, 1.45 mmol)、ヨウ化銅 (280 mg, 1.45 mmol)、トリエチルアミン (8.1 mL, 58.1 mmol) およびトリメチルシリルアセチレン (4.1 mL, 29.1 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1 v/v) で精製し、白色アモルファス (4.08 g) を得た。得られたアモルファスをメタノール (80 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1.56 g, 11.3 mmol) を加え室温で5時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層

を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1 v/v）で精製することにより、標記化合物（2.5 g, 59%）を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 2.01 (s, 1.2H), 2.27 (s, 1.8H), 3.06-3.19 (m, 1H), 4.74-4.92 (m, 1H), 5.33-5.52 (m, 1H), 6.47-6.77 (m, 2H), 6.98-7.18 (m, 1H), 7.36-7.60 (m, 3H).

[参考例10]

2-シクロプロピル-2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル

[工程1] 参考例6工程2で得られる2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-シクロプロピルアセトニトリル (1.0 g, 2.7 mmol) をDMF (7.7 mL) に溶解させ、ヨウ化銅(I) (0.051 g, 0.27 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (0.76 mL, 5.4 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (0.19 g, 0.27 mmol)、トリエチルアミン (1.5 mL, 10 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応を水で停止させ、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 v/v）で精製することにより2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(トリメチルシリル)エチニル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (1.04 g, 99%, E/Z = 1/1) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.24 (s, 9H), 0.70-1.08 (m, 4H), 1.92-2.05 (m, 1H), 4.82 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.50-6.68 (m, 2H), 7.30-7.53 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られる2-シクロプロピル-2-{3-フルオロ-8-[(トリメチルシリル)エチニル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (1.0 g, 2.6 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.35 g, 2.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応を水で停止させ、酢酸

エチルで3回抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルを用いて結晶化させ、ろ取することにより標記化合物 (600 mg, 74%, E/Z = 1/1) を得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0.74-1.16 (m, 4H), 1.97-2.02 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 6.52-6.70 (m, 2H), 7.30-7.57 (m, 4H).

[参考例11]

(E)-2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)イリデン)アセトニトリル

[工程1] 参考例1工程2で得られる8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (5.00 g, 16.3 mmol) とシアノメチルリン酸ジエチル (5.77 g, 32.6 mmol) を用い、参考例1工程3と同様にして2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (3.39 g, 63%, E/Z = 10/1) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 5.10 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.58-6.62 (m, 1H), 6.69-6.75 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57-7.58 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H).

[工程2] 工程1で得られた2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)アセトニトリル (1.00 g, 3.03 mmol) を用い、参考例10工程1と同様にして(E)-2-{3-フルオロ-8-[(トリフルオロメチルシリル)エチニル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (799 mg, 76%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 0.26 (s, 9H), 5.10 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.59 (dd, $J = 9.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 3H)

[工程3] 工程2で得られた(E)-2-{3-フルオロ-8-[(トリフルオロメチルシリル)エチニル]ジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン}アセトニトリル (799

mg, 2.30 mmol)を用い、参考例10工程2と同様にして標記化合物 (540 mg, 85%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): 3.18 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.82 (s, 1H), 6.60 (dd, $J = 9.8, 2.9$ Hz, 1H), 6.68–6.75 (m, 1H), 7.26–7.32 (m, 1H), 7.51–7.61 (m, 3H).

[参考例12]

2-(8-エチニル-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセトニトリル

[工程1] エチル 2-(ジエトキシホスホリル)-2-フルオロアセテート (315 mg, 1.3 mmol) をTHF (2 mL) に溶解し、リチウムジイソプロピルアミド (2 mol/L THF溶液、0.65 mL, 1.3 mmol) を加えて、0 °Cで30分間攪拌した。参考例1工程2で得られる8-ブロモ-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-オン (200 mg, 0.651 mmol) をTHF (2 mL) に溶解し、反応系内に滴下し、室温で2時間攪拌した。混合物に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 v/v) で精製することにより、エチル 2-(8-ブロモ-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセテート (217 mg, 84%)を得た。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3 , δ): 1.10–1.33 (m, 3H), 4.05–4.38 (m, 2H), 4.67–4.95 (m, 1H), 5.43–5.68 (m, 1H), 6.47–6.77 (m, 2H), 6.97–7.61 (m, 4H).

[工程2] 工程1で得られるエチル 2-(8-ブロモ-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセテート (1.6 g, 4.05 mmol) をTHF (14 mL) に溶解し、2 mol/Lアンモニアメタノール溶液 (20 mL, 40.5 mmol) を加え、55 °Cで終夜攪拌した。混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 v/v) で精製することにより、2-(8-ブロモ-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-

イリデン)-2-フルオロアセタミド (910 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 4.59–4.89 (m, 1H), 5.30–5.64 (m, 1H), 6.10–6.72 (m, 4H), 6.98–7.64 (m, 4H).

[工程3] 工程2で得られた2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセタミド (910 mg, 2.49 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.04 mL, 7.46 mmol) およびトリフルオロ酢酸無水物 (0.70 mL, 4.97 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。併せた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 v/v) で精製することにより、2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセトニトリル (750 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 5.16 (br s, 2H), 6.54–6.80 (m, 2H), 7.17–7.52 (m, 2H), 7.52–7.71 (m, 2H).

[工程4] 工程3で得られた2-(8-ブromo-3-フルオロジベンゾ[b,e]オキセピン-11(6H)-イリデン)-2-フルオロアセトニトリル (400 mg, 1.15 mmol) を用いて、参考例9と同様にして、標記化合物 (260 mg, 77%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (270 MHz, CDCl_3 , δ): 3.06–3.24 (m, 1H), 4.94–5.40 (m, 2H), 6.53–6.67 (m, 1H), 6.67–6.81 (m, 1H), 7.17–7.61 (m, 4H).

産業上の利用可能性

[0266] 本発明により、PPAR γ 活性化作用を有し、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、高トリグリセリド血症、炎症性皮膚疾患(例えば、乾癬、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、日光性皮膚炎など)、炎症性疾患(例えば、リウマチ性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、子宮内膜炎など)、炎症性神経精神疾患(例えば、多発性硬化症など)、神経変性性神経精神疾患(例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、動脈硬化、心臓病、脳卒中、腎疾患などの循環器疾患など、の治療および/または予防剤などとして有

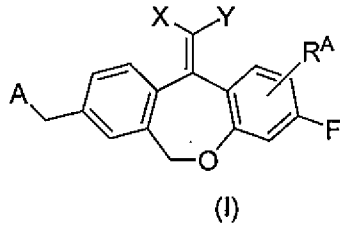
用なジベンゾオキセピン誘導体またはその薬学的に許容される塩などを提供することができる。

請求の範囲

[請求項1]

一般式 (I)

[化26]

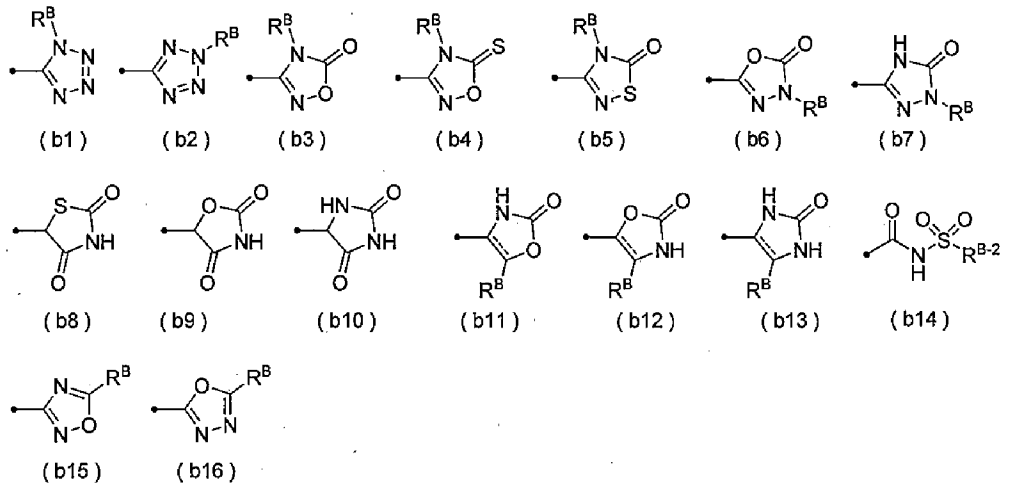


[式中、Yは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたはハロゲンを表し、

R^Aは、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、または低級アルキルを表し、

Xは、式 (b1) ~ (b16)

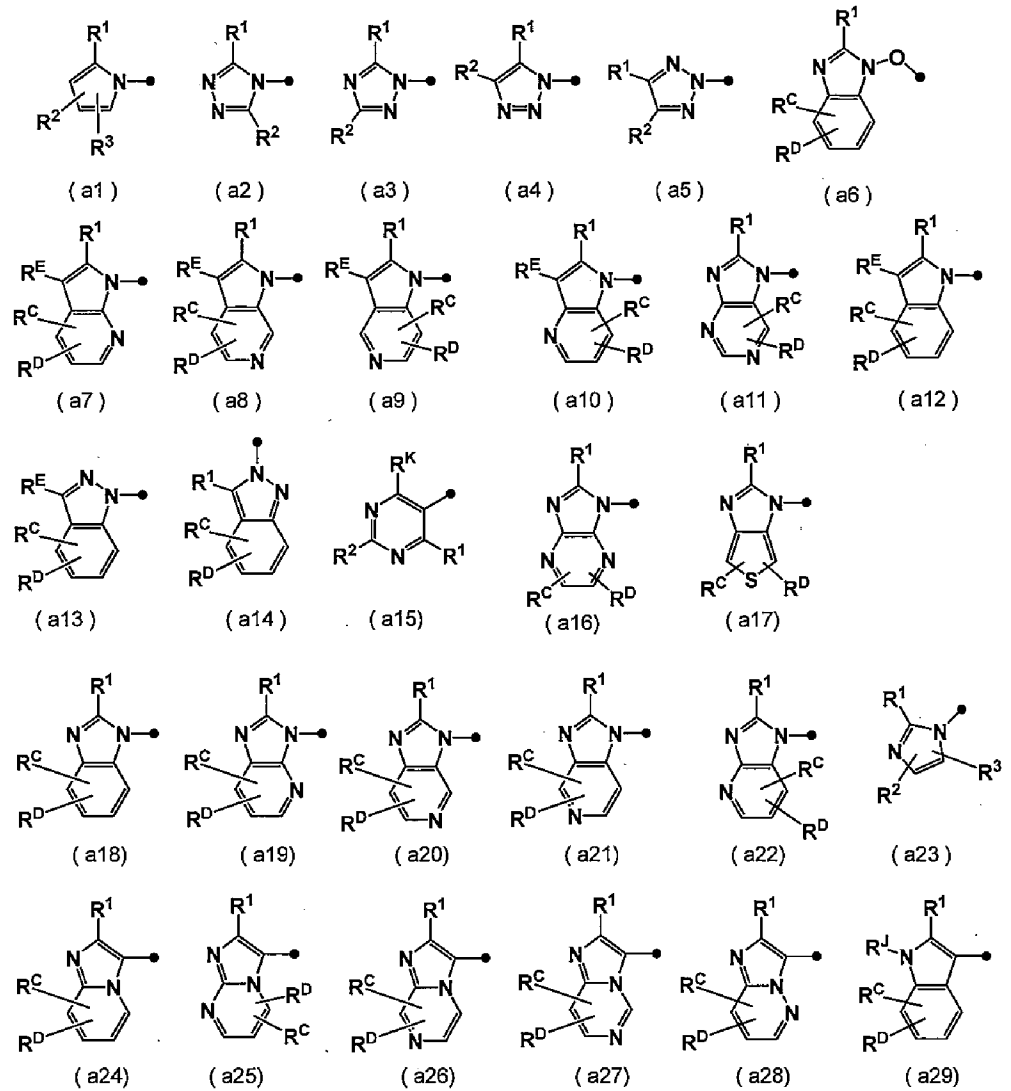
[化27]



(式中、R^{B-2}は、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、R^Bは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキルを表し、破線は存在しないかまたは単結合を表す) を表し、

Aは、式 (a1) ~ (a29)

[化28]



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は、同一または異なって、水素原子、シアノ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいシクロアルキル、ハロゲン、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、 $-NR^F R^G$ (式中、 R^F および R^G は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^F と R^G が、それぞれが隣接する窒素原子と一緒に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する)、置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニル、置換基を有していてもよい低級アルケニ

ル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、置換基を有していてもよい低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよいジ低級アルキルカルバモイル、置換基を有していてもよい脂肪族複素環カルボニル、置換基を有していてもよいアリールオキシ、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい芳香族複素環基、置換基を有していてもよい脂肪族複素環基、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有していてもよいアラルキルオキシを表し、 R^C 、 R^D および R^E は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ホルミル、オキソ、ヒドロキシ、置換基を有していてもよい低級アルコキシ、 $-NR^{Fa}R^{Ga}$ （式中、 R^{Fa} および R^{Ga} は、それぞれ前記 R^F および R^G と同義である）、置換基を有していてもよい低級アルカノイルオキシ、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルケニル、置換基を有していてもよい低級アルキニル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい低級アルキルスルファニル、置換基を有していてもよいシクロアルキルまたは $-CONR^H R^I$ （式中、 R^H および R^I は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルまたは置換基を有していてもよいアラルキルを表すか、または R^H と R^I が、隣接する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成する）を表し、 R^J は、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよい低級アルカノイル、置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよい低級アルキルスルホニル、置換基を有していてもよいアラルキルまたは置換基を有し

ていてもよいシクロアルキルを表し、 R^k は、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルまたは $-NR^{Fb}R^{Gb}$ （式中、 R^{Fb} および R^{Gb} は、それぞれ前記 R^F および R^G と同義である）を表す]で表される3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

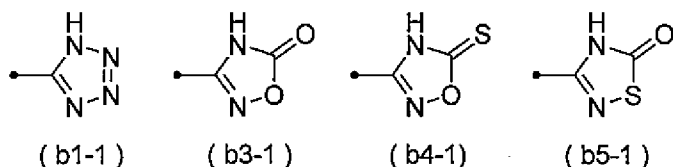
[請求項2] Yが、ハロゲン、低級アルキルまたはシクロアルキルである、請求項1記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] Yが、低級アルキルである、請求項1記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項4] Yが、シクロアルキルである、請求項1記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項5] Xが、式 (b1-1)、(b3-1)、(b4-1) または (b5-1)

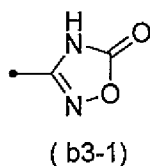
[化29]



である、請求項1, 2, 3または4のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6] Xが、式(b3-1)

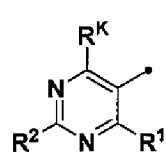
[化30]



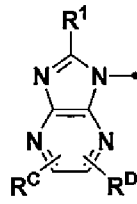
である請求項1, 2, 3または4のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項7] Aが、式(a15)、(a16)、(a17)、(a18)、(a19)、(a21)、(a22)、(a23)、(a24)、(a25)、(a26)、(a28)または(a29)

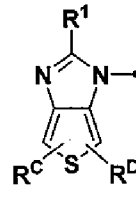
[化31]



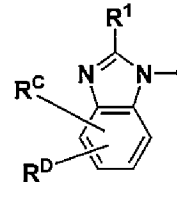
(a15)



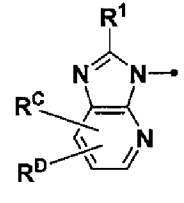
(a16)



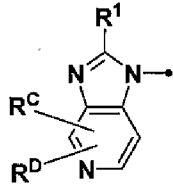
(a17)



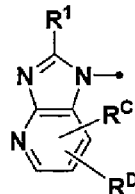
(a18)



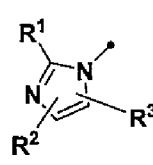
(a19)



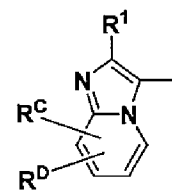
(a21)



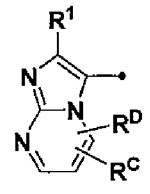
(a22)



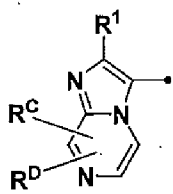
(a23)



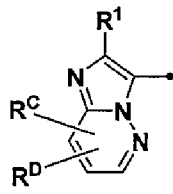
(a24)



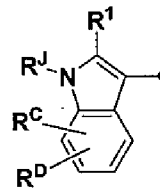
(a25)



(a26)



(a28)



(a29)

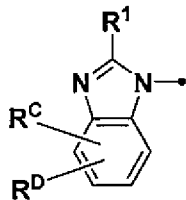
(式中、R¹, R², R³, R^c, R^d, R^k, およびR^jは、それぞれ前記と同義である)

である請求項1, 2, 3, 4, 5または6のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項8]

Aが、式(a18)

[化32]



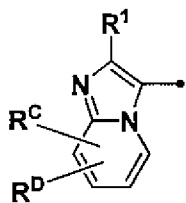
(a18)

(式中、R¹, R^c, およびR^dは、それぞれ前記と同義である)

である請求項1, 2, 3, 4, 5または6のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項9] Aが、式(a24)

[化33]



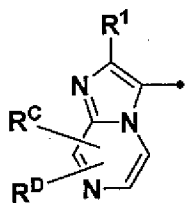
(a24)

(式中、R¹、R^C、およびR^Dは、それぞれ前記と同義である)

である請求項1, 2, 3, 4, 5または6のいずれかに記載の3環系化合物
またはその薬学的に許容される塩。

[請求項10] Aが、式(a26)

[化34]



(a26)

(式中、R¹、R^C、およびR^Dは、それぞれ前記と同義である)

である請求項1, 2, 3, 4, 5または6のいずれかに記載の3環系化合物
またはその薬学的に許容される塩。

[請求項11] R¹が、シアノ； ハロゲン； 低級アルコキシ； 置換数1～3
のハロゲン、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、シクロア
ルキルまたは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；
置換数1～3のハロゲン、または低級アルキルで置換されていても
よいシクロアルキル； 芳香族複素環基； 脂肪族複素環基；または
ジ低級アルキルアミノである請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9また
は10のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される
塩。

[請求項12] R¹が、置換数1～3のハロゲンまたは低級アルコキシで置換され

ていてもよい低級アルキルである請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 または10のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項13] R^1 が、シクロアルキルである請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 または10のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項14] R^C および R^D が、同一または異なって、水素原子；シアノ；置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；置換数1～3のハロゲンで置換されていてもよい低級アルコキシ；低級アルキルスルファニル；低級アルキルスルホニル；シクロアルキル；低級アルキニル； $-CONR^{H-1}R^{I-1}$ （式中、 R^{H-1} および R^{I-1} は、同一または異なって、水素原子、または低級アルキルを表すか、または R^{H-1} と R^{I-1} が、隣接する窒素原子と一緒になって含窒素複素環基を形成する）； $-NR^{Fa-1}R^{Ga-1}$ （式中、 R^{Fa-1} および R^{Ga-1} は、それぞれ同一または異なって、水素原子または低級アルキルを表す）；またはハロゲンである、請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12または13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項15] R^C および R^D が、同一または異なって、置換数1～3のハロゲン、ヒドロキシもしくは低級アルコキシで置換されていてもよい低級アルキル；置換数1～3のハロゲンで置換されていてもよい低級アルコキシ；またはハロゲンである、請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12または13のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項16] R^C が水素原子である、請求項14または15のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項17] R^A が水素原子またはハロゲンである請求項1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15または16のいずれかに記載の3環系化

合物またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項18] 請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [請求項19] 請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ 作動剤。
- [請求項20] 請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤。
- [請求項21] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項20記載の剤。
- [請求項22] 請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含むPPAR γ を作動させる方法。
- [請求項23] 請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含むPPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防方法。
- [請求項24] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項23記載の方法。
- [請求項25] PPAR γ 作動剤の製造のための請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項26] PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防剤の製造のための請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項27] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥

満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項26記載の使用。

[請求項28] PPAR γ を作動させるのに使用するための請求項1～17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項29] PPAR γ が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための請求項1～請求項17のいずれかに記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項30] PPAR γ が関与する疾患が、2型糖尿病、耐糖能異常、インスリン抵抗性症候群、高血圧、高脂血症、メタボリックシンドローム、内臓肥満、肥満症、および高トリグリセリド血症からなる群から選ばれる疾患である請求項29記載の3環系化合物またはその薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D413/14, A61K31/4245, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4985, A61K31/5025, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/12, A61P43/00, C07D471/04, C07D487/04, C07D495/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/016549 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.), 11 February 2010 (11.02.2010), claims; examples (example 35); paragraph [0121] & EP 2327690 A1	1-21, 25-30
X	WO 2008/096829 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.), 14 August 2008 (14.08.2008), claims; examples (example 118); paragraph [0054] & US 2009/0176760 A1 & EP 1988091 A1	1-8, 11-21, 25-30 9, 10
Y		

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 September, 2012 (27.09.12)Date of mailing of the international search report
30 October, 2012 (30.10.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/069876

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2010/047369 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.), 29 April 2010 (29.04.2010), claims; examples (example 118); page 3; paragraph [0089] (Family: none)	1-8, 11-21, 25-30 9, 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069876

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 22-24
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 22-24 pertain to method for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069876

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D413/14(2006.01) i, A61K31/4245(2006.01) i, A61K31/437(2006.01) i,
A61K31/4439(2006.01) i, A61K31/454(2006.01) i, A61K31/4985(2006.01) i,
A61K31/5025(2006.01) i, A61K31/519(2006.01) i, A61P3/04(2006.01) i,
A61P3/06(2006.01) i, A61P3/10(2006.01) i, A61P9/12(2006.01) i,
A61P43/00(2006.01) i, C07D471/04(2006.01) i, C07D487/04(2006.01) i,
C07D495/04(2006.01) i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C07D413/14, A61K31/4245, A61K31/437, A61K31/4439, A61K31/454, A61K31/4985, A61K31/5025, A61K31/519, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P9/12, A61P43/00, C07D471/04, C07D487/04, C07D495/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2010/016549 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD) 2010.02.11, 特許請求の範囲、実施例 (例えば、実施例 3 5 など)、段落 [0 1 2 1] 参照 & EP 2327690 A1	1-21, 25-30
X	WO 2008/096829 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD) 2008.08.14, 特許請求の範囲、実施例 (例えば、実施例 1 1 8 など)、段落 [0 0 5 4] 参照	1-8, 11-21, 25-30
Y	& US 2009/0176760 A1 & EP 1988091 A1	9, 10

C 欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 2 7 . 0 9 . 2 0 1 2	国際調査報告の発送日 3 0 . 1 0 . 2 0 1 2
-----------------------------------	-----------------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 磯部 洋一郎 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P	4 4 3 2
---	---	-----	---------

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2010/047369 A1 (KYOWA HAKKO KIRIN CO LTD) 2010. 04. 29, 特許請求の範囲、実施例 (例えば、実施例 1 1 8 など)、第 3 頁、段 落 [0 0 8 9] 参照	1-8, 11-21, 25-30
Y	(ファミリーなし)	9, 10

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 22-24 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 22-24 は治療による人体の処置方法に関するものであって、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D413/14(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i,
A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/454(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i,
A61K31/5025(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i,
C07D487/04(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i