(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6182593号
(P6182593)

(45)発行日　平成29年8月16日(2017.8.16)　(24)登録日　平成29年7月28日(2017.7.28)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	104Z
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 37/06	(2006.01)	A61P	37/06	
A61P 29/00	(2006.01)	A61P	29/00	

請求項の数 6　(全 165 頁)　最終頁に続く

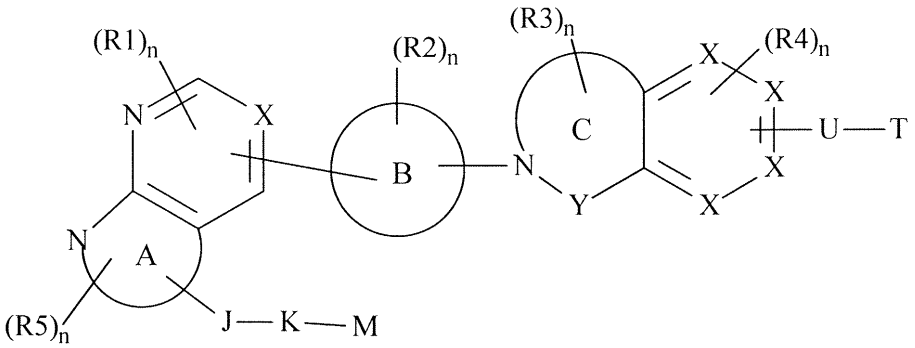
(21)出願番号　特願2015-506355(P2015-506355)
(86)(22)出願日　平成25年4月18日(2013.4.18)
(65)公表番号　特表2015-514749(P2015-514749A)
(43)公表日　平成27年5月21日(2015.5.21)
(86)国際出願番号　PCT/IN2013/000259
(87)国際公開番号　WO2013/157022
(87)国際公開日　平成25年10月24日(2013.10.24)
審査請求日　平成28年2月24日(2016.2.24)
(31)優先権主張番号　1573/CHE/2012
(32)優先日　平成24年4月20日(2012.4.20)
(33)優先権主張国　インド(IN)

(73)特許権者　514256818
アドヴィーナス　セラピューティクス　リミテッド
インド国，バンガロー　５６００５８，セカンド　フェイズ，ピーンヤ　インダストリアル　エリア，２１　アンド　２２
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡　亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田　直
(74)代理人　100191086
弁理士　高橋　香元

最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換ヘテロ二環化合物、組成物及び医薬並びにそれらの用途

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ：
【化１】



I

の化合物であって、式中、
環Ａが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはジ

チアゾールから選択され；
環Ｂが、フェニル、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、またはピラジンから選択され；
環Ｃが７員の環であって、これは不飽和であるかまたは部分的に不飽和であって、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される１、２または３つのヘテロ原子を有しており；
各々のＸは独立してＮまたはＣ（Ｒ^{1}）であり；
Ｙが－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ｊが存在しないか、または（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、フェニレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、チエニレン、フラニレン、チアゾリレン、オキサゾリレン、トリアゾリレネン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロイミダゾリレンおよびテトラヒドロピリジレンからなる群より選択され；
Ｋが結合であるか、または（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンであって、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立して、ヘテロ原子に置換されているか、または－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、および－Ｃ（Ｏ）－から選択される基に置換されており；
Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、シアノアルキル、アシル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、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、フェニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピプラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジニル－ジオキシド、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され；
Ｊ、ＫおよびＭが任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；
ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）ｐＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}および－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；
Ｕが結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンおよび（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；
Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル　アルキルおよび－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}から選択され；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{n}$Ｓｉ（Ｒ^{7}）$_{3}$、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ　－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、およびニトロから選択され；

R^6が、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され；

R^7およびR^8が独立して、水素、ハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；

R^aおよびR^bが独立して、水素、－OR^6、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；

ｍが０～３であり；

ｎが０～３であり；

ｐが、０、１もしくは２であり；かつ

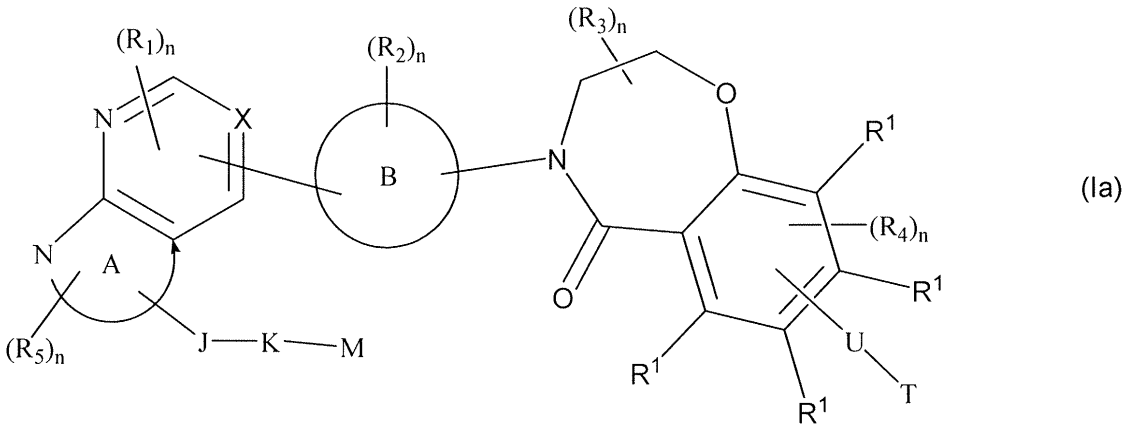
ｑが１もしくは２である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

請求項１に記載の化合物であって、式（Ｉａ）：

【化２】



(Ia)

を有し、式中、

環Ａが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、またはジチアゾールから選択され；

環Ｂが、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンから選択され；

Ｘは、ＮまたはＣ（R^1）であり；

Ｊが、存在しないか、または（C_{1-6}）アルキレン、フェニレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、チエニレン、フラニレン、チアゾリレン、オキサゾリレン、トリアゾリレネン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロイミダゾリレンおよびテトラヒドロピリジレンからなる群より選択され；

Ｋが結合であるか、または（C_{1-6}）アルキレンであり、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基は独立して、ヘテロ原子に置換されているか、または－Ｏ－、－Ｎ（R^6）－、および－Ｃ（Ｏ）－から選択される基に置換されており；

Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、シアノアルキル、アシル、－$(CR^aR^b)_mOR^6$、－SR^6、－$(CR^aR^b)_mCOOR^6$、－$(CR^aR^b)_mNR^7R^8$、－$(CR^aR^b)_mC(O)NR^7R^8$、チオカルボニル、－$S(O)_pR^6$、－SO_3H、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピプラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジニル－ジオキシド、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラニル、ピリジルおよびピリミジニルから選択され；

Ｊ、ＫおよびＭが任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、

ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}；－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニルおよびアルキニルから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}および－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

Ｕが結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンおよび（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；

Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキル－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}から選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{n}$Ｓｉ（Ｒ^{7}）$_{3}$、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、およびニトロから選択され；

Ｒ^{6}が、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、アルキル、およびシクロアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{7}およびＲ^{8}が独立して、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、およびアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が独立して、水素、－ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；

ｍが０～３であり；

ｎが０～３であり；

ｐが、０、１もしくは２であり；かつ

ｑが１もしくは２である、

化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

以下からなる群より選択される請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩：

８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（ピペラジン－１－イルメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；

８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［３－（ピペラジン－１－イルメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；

８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；

８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［３－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；

８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン

－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－［（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
１－［［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［２－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－［（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［２－フルオロ－４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［３－フルオロ－４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［６－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［６－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－（１－メチル

－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－（４－メチルモルホリン－２－イル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－３－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［１－（１－エチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［６－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）オキシ－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［３－メチル－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イルピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシフェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－シクロプロピルスルホニルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［［６－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３－ピリジル］メチル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－ピペラジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［４－（４－フルオロ－１－メチル－４－ピペリジル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［４－（３－フルオロ－１－メチル－３－ピペリ

ジル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（ピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（ピロリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（４－メトキシピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（３－メトキシアゼチジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
１［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピロリジン－２－カルボン酸；
１［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピペリジン－３－カルボン酸；
１－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピペリジン－４－カルボン酸；
６－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－３－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２

，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－（２－メチル－３－（６－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）フェニル）－３，４－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－（３－（２－アミノ－６－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－メチルフェニル）－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－アミノ－６－（６－モルホリノ－３－ピリジル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－アミノ－６－［４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（２－ヒドロキシエチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（３－ヒドロキシプロピル）－４－ピペリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－５－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）フェニル］－２－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル；
６－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－３－カルボン酸；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［４－（１，２－ジヒドロキシエチル）フェニル

］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－プロパ－２－エノイル－３－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
２－［３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセトニトリル；
１－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
１－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
４－［３－［６－［４－（４－アミノピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［６－［４－（３－アミノピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（３－オキソピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチル－３－オキソ－

ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
１［［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
１－［［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
２－［１－［４－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－８－イル］シクロプロピル］酢酸；
２－［１－［４－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－８－イル］シクロプロピル］酢酸；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［５－メチル－１－［（１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル）メチル］イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［６－（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）－３－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
２－シクロプロピル－６－［２－メチル－３－［６－（６－モルホリノ－３－ピリジル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－７，８－ジヒドロピリミジノ［５，４－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
２－シクロプロピル－６－［２－メチル－３－［６－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－７，８－ジヒドロピリミジノ［５，４－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（３－メチル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［６－（２－シクロヘキシルトリアゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イ

ル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［６－［４－（３－アザビシクロ［３．３．２］デカン－３－イルメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［５－（５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
７－シクロプロピル－２－メチル－３－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］キナゾリン－４－オン；
７－シクロプロピル－２－メチル－３－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］キナゾリン－４－オン；
１－［［４－［４－［３－（７－シクロプロピル－２－メチル－４－オキソ－キナゾリン－３－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－［（３Ｓ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－［（３Ｓ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［５－［（１－エチル－４－ピペリジル）オキシ］－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［５－（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチル－４－ピペリジル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチル－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－［２－［１－（２－ヒドロキシエチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（２－ヒドロキシプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－［６－［１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－［８－（１－フルオロシクロプロピル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－［８－（１－ヒドロキシシクロプロピル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒ

ドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（２，４－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（２，４－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，ベリゾキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［１－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－［２－［５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシシクロプロピル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン

－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イルイミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イルイミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１

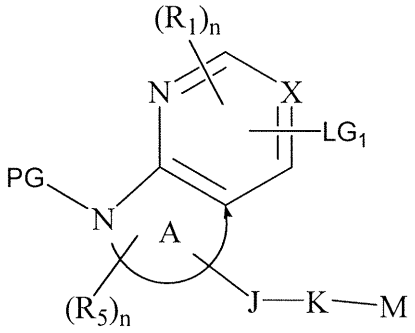
－（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［３－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（２－ヒドロキシプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［３－（ヒドロキシメチル）－４－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピリジル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－（ヒドロキシメチル）－４－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピリジル］－２，３－ジヒドロ－Ｉ，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［２－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
３－［４－［４－［２－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
４－［４－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（ヒドロ

キシメチル）－２－ピリジル］－６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－２－ピリジル］－８－シクロプロピル－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［２－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［２－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［５－フルオロ－３－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［５－フルオロ－３－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンおよび
６－フルオロ－４－［５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン。

【請求項４】

請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物の調製のプロセスであって、式ＩＩ

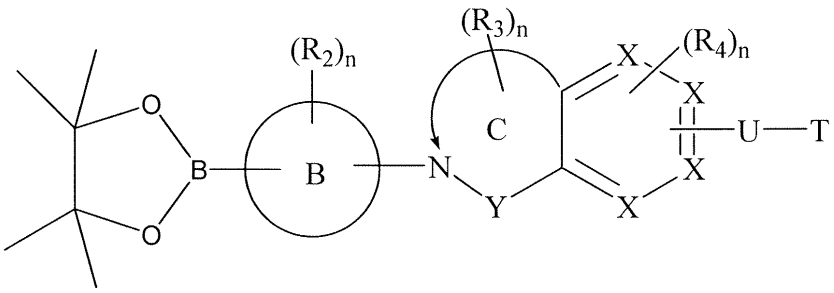
【化３】



II

の化合物を式ＩＩＩ

【化４】



III

の化合物と反応させて式（Ｉ）の化合物を形成させる工程を含み、

ＰＧは、Ｈ、トシル、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアセタール（ＳＥＭ）、および２－メトキシエトキシメチルエーテル（ＭＥＭ）からなる群より選択され、

LG_1はハロゲンまたはトリフレートであり、

環Ａ、環Ｂ、環Ｃ、Ｘ、Ｙ、Ｊ、Ｋ、Ｍ、Ｕ、Ｔ、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5およびｎはそれぞれ請求項１で定義された通りである、プロセス。

【請求項５】

少なくとも１種の請求項１に記載の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩と、１種以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む薬学的組成物。

【請求項６】

Ｂｔｋによって媒介される障害または疾患の処置のための医薬の製造における、請求項１に記載の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、式（Ｉ）の置換ヘテロ二環化合物類並びにこれらを含有するそれらの互変異性体、多形、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、Ｎ－オキシド、共結晶、薬学的に許容される塩及び医薬品組成物に関する。また、本開示は、式（Ｉ）の化合物の調製プロセスに関する。これらの化合物は、ブルトン型チロシンキナーゼ（Ｂｔｋ）の抑制に関連した全ての病状、例えば炎症性及び／又は自己免疫異常症、細胞増殖、慢性関節リウマチ、乾癬、乾癬の関節炎、移植拒絶、移植片対宿主病、多発性硬化症、炎症性腸疾患、アレルギー疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）タイプ１糖尿病、重症筋無力症、血詩的な機能不全、Ｂ細胞悪性腫瘍、全身性エリテマトーデス、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、マントル細胞リンパ腫又はその他の異常症等の処理、防止、予防、管理又は補助処理の中に有用である。

【背景技術】
【０００２】
ブルトン型チロシンキナーゼ（Ｂｔｋ）は、チロシンキナーゼ、すなわちチロシン残留物のフェノール部分上のタンパク質をリン酸化するプロテインキナーゼのサブファミリに属している。それは、非受容体細胞質チロシンキナーゼであり、Ｂ細胞開発、活性化、信号送信及び生存のための重要な調節因子である（Ｓｃｈａｅｆｆｅｒ ａｎｄ Ｓｃｈｗａｒｔｚｂｅｒｇ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｉｍｍ．２０００，２８２；Ｎｉｉｒｏ ａｎｄ Ｃｌａｒｋ，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｍｏｌ．２００２，９４５；Ｄｉ Ｐａｏｌｏ ａｎｄ Ｃｕｒｒｉｅ，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１１，７）。Ｂｔｋは、プラズマ細胞、Ｔリンパ球及びナチュラルキラー細胞を除く全ての造血細胞型中に発現する。アップストリームＢ細胞抗原リセプタ又はＴｏｌｌ様レセプター－４による活性化の後、Ｂｔｋは、ＰＬＣ－γ２リン酸エステル化を誘導し、これは最終的に、核因子κＢ（ＮＦκＢ）及び活性Ｔ細胞依存経路の核因子の活性化を引き起こす。さらに、Ｂｔｋは、単球／マクロファージ中でのＦｃγ媒介炎症性サイトカイン生成（ＴＮＦ－α、ＩＬｉβ及びＩＬ６等）、マスト細胞中でのＩｇＥ媒介シグナリング、Ｂ－リネージリンパ系細胞中でのアポトーシスシグナリングＦａｓ／ＡＰＯ－Ｉの抑制といった多くの他の造血細胞シグナリングのために重要である（Ｊｅｆｆｒｉｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２００３，２６２５８；Ｈｏｒｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ，Ｊ．Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｍｅｄ．２００３，１６０３）。
【０００３】
多くの自己免疫及び／又は炎症性疾患の治療のためのＢ細胞欠失タンパク質（例えばリツキサン、ＣＤ２０抗体）の使用は、自己免疫及び／又は炎症性疾患の発病学において、Ｂ細胞及び体液免疫系の役割に対しての十分な証拠を提供する。そして、ＢｔｋがＢ細胞活性化にとって不可欠であるので、これはまた、自己免疫性及び／又は炎症性疾患に対して、間接的な合理的なものをＢｔｋの役割に提供する。
【０００４】
各種の自己免疫性及び／又は炎症性疾患においてＢｔｋが関与するための別の理由は、Ｂｔｋ欠損マウスモデルによってもたらされ、例えば、Ｂｔｋ欠損症は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）のネズミ臨床前モデルにおいて、疾患進行の顕著な改善を示した。ＢＴＫ欠損マウスは、コラーゲン誘導関節炎の発現に対する抵抗性を有している（Ｊａｎｓｓｏｎ ａｎｄ Ｈｏｌｍｄａｈｌ Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｍｏｌ．１９９３，４５９）。
【０００５】
各種自己免疫性及び／又は炎症性疾患におけるＢｔｋの関与のための薬学的評価は、別々のクラスの２つのＢｔｋ阻害剤からもたらされ、例えばこれは、（ａ）不可逆Ｂｔｋ阻害剤（Ｐａｎ ｅｔ ａｌ，Ｃｈｅｍ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２００７，５８）、及び（ｂ）可逆型Ｂｔｋ阻害剤（Ｄｉ Ｐａｏｌｏ，Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．－２０１０，４１）である。両方の種類の阻害剤は、関節炎のマウスモデルにおいてその有効性が実証された。ＰＣＩ－３２７６５（不可逆Ｂｔｋ阻害剤）は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）及び小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）における有望な臨床活動を示した（Ｂｕｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｂｌｏｏｄ２０１０，３２＆Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２０１１，６５０８）。従って、小分子Ｂｔｋ阻害剤は、Ｂ細胞活性化が関与する疾患プロセスを扱うために有用であることが期待される。
【０００６】
小分子Ｂｔｋ阻害剤の発見が記載される先行技術文献が、幾つかある（最新のレビューでは、Ｌｏｕ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ，２０１２）。例えば、アミノピラゾロピリミジン（ＷＯ２０１ １０４６９６４Ａ２）及びイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏ－ｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２０１１，６２５８）ベースの化合物は、そのアクリルアミド官能基性を標的タンパク質の共有結合性修飾のために利用しており、不可逆阻害剤として発表されてい

る。置換アミノピリミジン類似体（ＷＯ２０１０１２３８７０Ａ１）等の可逆型Ｂｔｋ阻害剤；イミダゾ［１，２－ｆ］［１，２，４］トリアジンコアベースのアミド化合物（ＷＯ２０１００６８８１０Ａ２）；各種複素環化合物（例えばイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン、アミノピリミジン、２－ピリドンその他）のアミド誘導体（ＷＯ２０１００６８７８８Ａ１，（ＷＯ２０１００６８８０６Ａ１））；ベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン類似体（ＷＯ２０１０１２２０３８Ａ１）；３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン又は２Ｈ－イソキノリン－１－オンベースの類似体（ＷＯ２０１０１０００７０Ａ１、ＷＯ２０１３０２４０７８）；フェニルイミドアゾピラジン類似体（ＷＯ２０１０００６９７０Ａ１）；３，５二置換ピリド－２－１つ類似体（ＷＯ２００７０２７７２９Ａ１）；アザインダゾール化合物（ＷＯ２０１　１０１９７８０Ａ１）；ニコチンアミド化合物（ＷＯ２０１０１４４６４７Ａ１）；カルバゾールカルボキサミド類似体（ＷＯ２０１００８０４８１Ａ１）、ピロロピリミジン誘導体（ＷＯ２０１３００８０９５）を開示する先行技術文献が存在する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

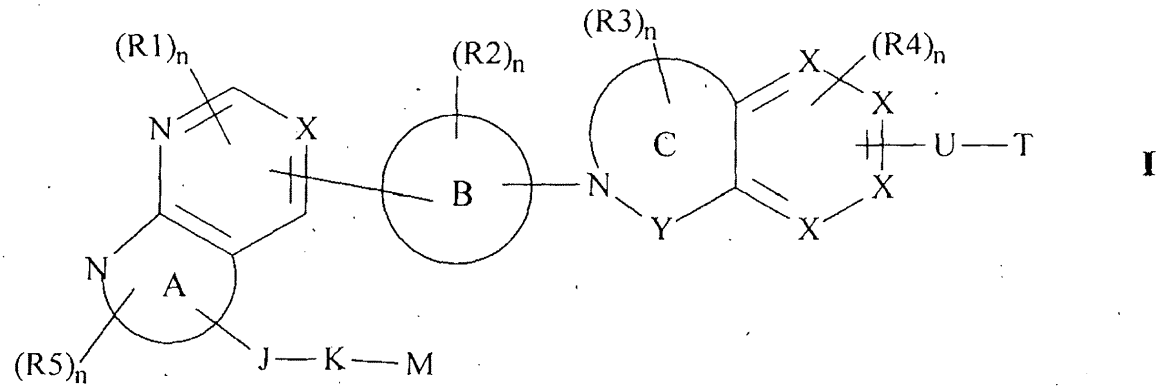
この領域では幾つか発見されたにもかかわらず、利用可能な小分子Ｂｔｋ阻害剤が市場には存在しない。治験における最も先進の化合物は、Ｂｔｋの不可逆阻害剤である。このような不可逆作用機構は、例えばオフターゲット関連の有害な副作用、一般的な肝毒性及び器官毒性や、抗体によって媒介される反応等、特に長期使用によって安全性が懸念されるオフターゲットを含むタンパク質との非特異的な結合にしばしば遭遇する。したがって、可逆的な抑制の機構等、より安全な作用機構を有するＢｔｋ阻害剤の必要性が存在する。これらの化合物は、炎症、自己免疫不全及び細胞増殖、慢性関節リウマチ、乾癬、乾癬の関節炎、移植拒絶反応、移植片対宿主病、多発性硬化症、炎症性腸疾患、アレルギー疾患及び喘息、タイプ１糖尿病、重症筋無力症、血詩的な機能不全、Ｂ細胞悪性腫瘍、全身性エリテマトーデスといった疾患領域における医療用途を有している。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本開示は、式（Ｉ）のヘテロ二環式化合物、それらの互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、Ｎ－オキシド、共結晶、薬学的に許容される塩、それらを含有する医薬品組成物、並びに、ブルトン型チロシンキナーゼ（Ｂｔｋ）活性が介在する状態及び疾患を治療する方法を提供するものであり、

【化１】



Ⅰ

式中、

環Ａおよび環Ｃは独立して５～７員の環であって、この環は不飽和であるか、または部分的に不飽和であって、Ｏ、Ｎもしくは Ｓから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を任意で有しており；

環Ｂは、５～７員の環であって、この環は飽和であるか、不飽和であるかまたは部分的

に不飽和であって、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を任意で有しており；

各々のＸは独立して、ＮまたはＣ（Ｒ^{1}）であり；

Ｙは、－Ｃ（Ｏ）または－Ｓ（Ｏ）ｐ－であり；

Ｊは存在しないか、またはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、スピロシクリレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルケニレンもしくは（Ｃ$_{1-6}$）アルキニレンからなる群より選択され；

Ｋは、結合であるか、または－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）－、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルケニレンおよび（Ｃ$_{1-6}$）アルキニレンからなる群より選択され、ここで任意でアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮＲ’）－もしくは－Ｃ（Ｒ’）＝Ｎ－のような基で独立して置き換えられ、ここでＲ’は、Ｈ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルもしくはペルハロアルキルであり；

Ｍは、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、シアノアルキルカルボニル、シアノアルケニルカルボニル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、チオカルボニル、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルから選択され；

Ｊ、ＫおよびＭは任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）ｍＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で任意で置換されており；

Ｕは結合であるか、またはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルケニレンおよび（Ｃ$_{1-6}$）アルキニレンからなる群より選択され、ここでアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基は任意で、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（＝ＮＲ’）－もしくは－Ｃ（Ｒ’）＝Ｎ－のような基で置換されており、ここでＲ’は、Ｈ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルもしくはペルハロアルキルであり；

Ｔは、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、シアノアルキルカルボニル、シアノアルケニルカルボニル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、チオカルボニル、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ

）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－ＳＯ$_3$Ｈ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールアミノから選択され；

ＵおよびＴは任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－ＳＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＣＯＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－ＳＯ$_3$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＳＲ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、Ｒ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{7}Ｒ^8、（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_n$Ｓｉ（Ｒ^7）$_3$、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^8、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、もしくはニトロから選択されるか；またはＲ^{1}もしくはＲ^{2}もしくはＲ^{3}もしくはＲもしくはＲ^{5}が、２つ以上であるならば、任意の２つのＲ^{1}もしくは２つのＲ^{2}もしくは２つのＲ^{3}もしくは２つのＲ^{4}もしくは２つのＲ^{5}は独立して、任意で、一緒になって単環系もしくは二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でＯ、ＮもしくはＳから選択される追加のヘテロ原子を有しており；

Ｒ^{6}は、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、ハロゲン、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、ＯＲ５、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＳＲ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

Ｒ^{7}およびＲ^{8}は独立して、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルからなる群より選択されるか、

または
R^7およびR^8は一緒になって単環系または二環式の環系を形成し、これは、飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、NもしくはSから選択される追加のヘテロ原子を有し、このような環系は、さらに任意でハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ，シアノ、－（CR^aR^b）$_m$$OR^6$、－$SR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$$NR^7R^8$、オキソ、アルキルスルホニル、－（$CR^aR^b$）$_m$$COOR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$C（O）$NR^7R^8$、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルから独立して選択される１～４個の置換基で置換されており；
R^aおよびR^bは独立して、水素、－OR^6、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択されるか；または
R^aおよびR^bは一緒になって単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、NもしくはSから選択される追加のヘテロ原子を有しており；
ｍは、０～６であり；
ｎは、０～３であり；
ｐは、０、１または２であり；かつ
ｑは、１または２である。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
定義
ここ及び本開示全体を通して与えられる構造式では、以下の語は、具体的に他の言及が述べられない限り、以下に示された意味を有する。
【００１０】
「任意置換した」という語は、ここで用いられる例では、当該の基は、特定の置換基の１つ以上で非置換又は置換されることを意味する。当該の基が複数の置換基で置換される場合は、置換基は同じでもよく、又は別々でもよい。
【００１１】
「アルキル」という語は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は、２０の炭素原子、好ましくは１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０の炭素原子、より好ましくは１、２、３、４、５又は６の炭素原子を有するモノラジカル分枝また非分枝の飽和炭化水素鎖のことをいう。この語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－デシル、テトラデシル等の基によって例示される。
【００１２】
「アルキレン」という語は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０，１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０の炭素原子、好ましくは１、２、３、４、５、６、７、８、９又は１０の炭素原子、より好ましくは１、２、３、４、５又は６の炭素原子を有する分枝又は非分枝の飽和炭化水素鎖のジラジカルのことをいう。この語は、例えばメチレン（－CH_2）、エチレン（－CH_2CH_2）、プロピレン異性体（例えば－$CH_2CH_2CH_2$－及び－CH（CH_3）CH_2）等の基によって例示される。
【００１３】
「置換アルキル」又は「置換アルキレン」という語は：
１）アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、－SO_3H、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル

オキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{a}Ｒａ、－ＮＲａＳ（Ｏ）$_2$Ｒａ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{b}から成る群より選択される、１つ、２つ、３つ、４つ又は５つの置換基、好ましくは１つ、２つ又は３つの置換基を有する、上記定義の通りのアルキル基又はアルキレン基のことをいい、式中、各Ｒ^{a}は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシに独立してから成る群より選択され、式中、Ｒ^{b}は水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ$_3$、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{c}から選択される、１つ、２つ又は、３つの置換基によって、任意にさらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、そして、ｐは０、１又は２である；

又は、

２）独立して、酸素、硫黄及びＮＲ^{d}から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は、１０の原子が挿入される上記定義の通りのアルキル基又はアルキレン基であって、式中、Ｒ^{d}は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリル、カルボニルアルキル、カルボキシエステル、カルボキシアミド及びスルホニルから選択される。全ての置換基は任意に、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ$_3$、アミノ、置換アミノ、シアノ又は－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^c、によってさらに置換されてもよく、Ｒ^{c}は、アルキル、アリール又はヘテロアリールであり；

又は３）上記定義の１つ、２つ、３つ、４つ又は、５つの置換基を有する事に加えて上記定義の１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は、１０の原子が挿入される、上記で定義されるアルキル又はアルキレン。

【００１４】

「アルケニル」という語は、好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は、２０の炭素原子を有している分枝又は非分枝の不飽和炭化水素基のモノラジカルのことをいい、これはより好ましくは、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は、１０の炭素原子、より好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ又は、６つの炭素原子を有し、かつ、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又は、６つの二重結合（ビニル）を有し、好ましくは二重結合を１つ有している。好適なアルケニル基は、エテニル、又はビニル（－ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、１－プロピレン又はアリル（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ$_2$）、イソプロピルエン（－Ｃ（ＣＨ$_3$）＝ＣＨ）、ビシクロ［２．２．１］ヘプテン等を含む。

【００１５】

「アルケニレン」という語は、好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は、２０の炭素原子を有する分枝又は非分枝の不飽和炭化水素基のジラジカルのことをいい、これはより好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は、１０の炭素原子、さらにより好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ又は、６つの炭素原子を有し、かつ、１つ、３つ、４つ、５つ又は６つの二重結合（ビニル）、好ましくは１つの二重結合を有する。

【００１６】

「置換アルケニル」という語は、１つ、２つ、３つ、４つ又は、５つの置換基、好ましくは１つ、２つ又は、３つの置換基、を有する上記定義のアルケニル基のことをいい、

これら置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、ＳＯ$_3$Ｈ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノカル

ボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{a}Ｒａ、－ＮＲａＳ（Ｏ）$_2$Ｒ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{b}から成る群より選択され、式中、各Ｒ^{a}は、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルオキシから成る群より独立して選択され、式中、Ｒ^{b}は、アルキル、アリール、ヘテロシクリルのヘテロアリールであり、ｐは、０、１又は２である。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ３、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$ＲＣから選択される、１つ、２つ又は、３つの置換基によって、任意にさらに置換されてもよく、式中、ＲＣはアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは、０、１又は２である。

【００１７】

「アルキニル」という語は、不飽和炭化水素のモノラジカルのことをいい、これは好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は、２０の炭素原子を有し、より好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は、１０の炭素原子、さらにより好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ又は、６つの炭素原子を有し、かつ、アセチレン（三重結合）不飽和のサイトを１つ、２つ、３つ、４つ、５つ又は、６つ有し、好ましくは三重結合を１つ有する。好適なアルキニル基は、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、プロパルギル（又は、プロピニル－ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）、ホモプロパルギル（又は、ブチニル－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｃ≡ＣＨ）等を含む。

【００１８】

「アルキニレン」という語は、分枝又は非分枝の不飽和炭化水素基のジラジカルのことをいい、これは好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は、２０の炭素原子を有し、より好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ又は、１０の炭素原子、さらにより好ましくは２つ、３つ、４つ、５つ又は、６つの炭素原子を有し、かつ、１つ、３つ、４つ、５つ又は、６つのアセチレン（三重結合）不飽和サイト、好ましくは１つの三重結合を有する。

【００１９】

「置換アルキニル」という語は、上記定義の通りであるアルキニル基のことをいい、１つ、２つ、３つ、４つ又は、５つの置換基、好ましくは１つ、２つ又は３つの置換基を有し、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＳＯ$_3$Ｈ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{a}Ｒａ、－ＮＲａＳ（Ｏ）$_2$Ｒａ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{b}から成る群より選択され、式中、各Ｒ^{a}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル及びヘテロシクリルオキシから成る群より選択され、式中、Ｒ^{b}は、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、ｐは、０、１又は２である。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は任意に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ$_3$、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{c}から選択される１つ、２つ又は、３つの置換基によってさらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}は、アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは、０、１又は２である。

【００２０】

「シクロアルキル」という語は、特に説明されない限り、飽和又は部分的に不飽和でありうる単一環式の環、又は複数の縮合環、又はスピロ環式の環、又は架橋環を有する、３～２０個の炭素原子を有する炭素環基のことをいう。このようなシクロアルキル基は、一例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロオクチル等の単一環構造、又は、アダマンタニル、ビシクロ［２，２，１］ヘプタン、ビシクロ［２，２，２］オクタン等の、１，３，３－トリメチルビシクロ［２，２，１］ヘプト－２－イル（２，３，３－トリメチルビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－イル）又はアリール、例えばインダンと融合する炭素環基等の複数環構造を有している。

【００２１】

「シクロアルキレン」という語は、上記定義の通りの二価のシクロアルキル基のことをいう。この語は、１，４－シクロヘキシレン、１、３－シクロヘキシレン、１，２－シクロヘキシレン、１，４－シクロヘキセニル等の基によって例示される。

【００２２】

「置換シクロアルキル」という語は、１、２、３、４つ又は５つの置換基及び好ましくは１つ、２つ又は、３つの置換基を有しているシクロアルキル基のことをいい、この置換基は、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、チオカルボニル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ－Ｃ（Ｏ）Ｒ及び－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{b}から成る群より選択され、

式中、Ｒは、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル及びシクロアルキル、ヘテロシクリルオキシであり、式中、Ｒ^{b}は、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルであり、ｐは、０、１又は２である。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は任意に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{c}から選択される１つ、２つ又は、３つの置換基によって、さらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００２３】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、単独で又は他のいずれの語と組み合わせて、クロル（ＣＩ）、フルオル（Ｆ）、ブロム（Ｂｒ）及びヨード（Ｉ）等のハロゲンを意味する。

【００２４】

「ハロアルキル」は、１～６つの炭素原子を有する直線の鎖又は分枝鎖ハロアルキル基のことをいう。アルキル基は、一部又は全体がハロゲン化されてもよい。ハロアルキル基の代表的かつ非限定的な例としては、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、２－フルオロエチル、２－クロロエチル、２－ブロモエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、３－フルオロプロピル（３－クロロプロピル）３－ブロモプロピル等を挙げることができる。

【００２５】

「アルコキシである」という語は、基Ｒ’’’－Ｏ－のことをいい、式中、Ｒ’’’は、任意置換アルキル又は任意置換シクロアルキル又は任意置換アルケニル又は任意置換アルキニル；又は任意置換シクロアルケニルであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロアルケニルは、ここに定義した通りである。アルコキシ基の代表的かつ非限定的な例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、第二級ブトキシ、ｎ－ペントキシ、ｎ－ヘキソキシ、１，２－ジメチルブトキシ、トリフルオロメトキシ等を挙げることができる。

【００２６】

「アミノカルボニル」という語は、基－Ｃ（Ｏ）ＮＲ’Ｒ’のことをいい、各Ｒ’は、

独立して水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルであり、又は両方のＲ’基が結合されて複素環基（例えばモルホリノ）を生成する。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は任意に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF_3、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$$Ｒ^c$から選択される１～３個の置換基によってさらに置換されてもよく、式中、$Ｒ^c$はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００２７】

「アシルアミノ」という語は、基－ＮＲ’’Ｃ（Ｏ）Ｒ’’のことをいい、式中、各Ｒ’’は独立して、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール又はヘテロシクリルである。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は任意に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF_3、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$$Ｒ^c$から選択される１～３個の置換基によってさらに置換されてもよく、式中、$Ｒ^c$はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００２８】

「アシロキシ」という語は、基－ＯＣ（Ｏ）－アルキル、－ＯＣ（Ｏ）－シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）－アリール－ＯＣ（Ｏ）－ヘテロアリール、及び－ＯＣ（Ｏ）－ヘテロシクリルのことをいう。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は任意に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン；CF_3、アミノ、置換アミノ、シアノ又は－Ｓ（Ｏ）$_p$$Ｒ^c$によってさらに置換されてもよく、式中、$Ｒ^c$はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００２９】

「アルコキシアルキル」は、アルキル基の水素原子の少なくとも１つが上記定義の通りのアルコキシ基によって置換される、上記定義の通りであるアルキル基のことをいう。アルコキシアルキル基の代表的かつ非限定的な例としては、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル等を挙げることができる。

【００３０】

「アリールオキシアルキル」は、基－アルキル－Ｏ－アリールのことをいう。アリールオキシアルキルの代表的かつ非限定的な例としては、フェノキシメチル、ナフチルオキシメチル、フェノキシエチル、ナフチルオキシエチル等を挙げることができる。

【００３１】

「ジアルキルアミノ」は、１～６個の炭素原子を有する同一又は別々の直鎖又は分枝の鎖状アルキル基が２つ結合したアミノ基のことをいう。ジアルキルアミノの代表的かつ非限定的な例としては、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ等を挙げることができる。

【００３２】

「シクロアルキルアルキル」は、上記定義の通りのシクロアルキルラジカルによって置換される上記定義の通りのアルキル基のことをいう。シクロアルキルアルキルの代表的かつ非限定的な例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、１－シクロペンチルエチル、１－シクロヘキシルエチル、２－シクロペンチルエチル、２－シクロヘキシルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルブチル等を挙げることができる。

【００３３】

「アミノアルキル」とは、ここに定義される（C_{1-6}）アルキレンが結合したアミノ基のことをいう。アミノアルキルの代表的かつ非限定的な例としては、アミノメチル、アミノエチル、１－アミノプロピル、２－アミノプロピル等を挙げることができる。アミノアルキルのアミノ部分は、１又は２回アルキルで置換されることにより、それぞれ、アルキルアミノアルキル及びジアルキルアミノアルキルを提供することができる。アルキルア

ミノアルキルの代表的かつ非限定的な例としては、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、エチルアミノエチル等を挙げることができる。ジアルキルアミノアルキルの代表的かつ非限定的な例としては、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、Ｎメチル－Ｎ－エチルアミノエチル等を挙げることができる。

【００３４】

「アリール」という語は、単環（例えばフェニル）又は多環（例えばビフェニル）又は複数の縮合（融合）環（例えばナフチル又はアントラニル）を有する６～２０の炭素原子の芳香族炭素環基のことをいう。好適なアリールは、フェニル、ナフチル等を含む。

【００３５】

「アリーレン」という語は、上記定義の通りのアリール基のジラジカルのことをいう。この語は、１，４－フェニレン、１，３－フェニレン、１,２－フェニレン、１,４'－ビフェニレン等の基によって例示される。

【００３６】

拘束されない限り、アリール又はアリーレン基は、１つ、２つ、３つ、４つ又は５つの置換基、好ましくは１つ、２つ又は、３つの置換基で、任意置換されてもよく、この置換基は、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、カルボキシアルキル－SO_3H、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{a}Ｒ^a、－ＮＲ^{a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{a}及び－Ｓ（Ｇ）$_p$Ｒ^{b}から成る群より選択され、式中、各Ｒ^{a}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから成る群より選択され；Ｒ^{b}は、水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は任意に、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF_3、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^{c}から選択される、１つ、２つ又は、３つの置換基によって、さらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}は水素、アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００３７】

「アリールアルキル」という語は、アルキレン基に共有結合されるアリール基のことをいい、ここでアリール及びアルキレンとは、本明細書に定義されたものである。

【００３８】

「任意置換アリールアルキル」は、任意置換アルキレン基に共有結合される任意置換アリール基のことをいう。このようなアリールアルキル基は、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等によって例示される。

【００３９】

「アリールオキシ」という語は、アリール基が上記定義の通りであるアリール－Ｏ－の基のことをいい、上で定義されるように、任意置換アリール基を含む。

【００４０】

「アリールチオ」という語は、－Ｓ－アリールの基のことをいい、アリールは、本明細書で定義されたものであり、上で定義されるように、任意置換アリール基を有する。

【００４１】

「置換アミノ」という語は、基－ＮＲ’Ｒ’のことをいい、各Ｒ’は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクリルから成る群より選択される。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、CF_3、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（

Ｏ）$_{p}$Ｒ^{c}から選択される１つ、２つ又は、３つの置換基によって、任意にさらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００４２】

「カルボキシアルキル」という語は、－アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＨの基のことをいう。

【００４３】

「アルキルカルボキシアルキル」という語は、基－アルキレン－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{d}のことをいい、式中、Ｒ^{d}は、アルキル、シクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキルは本明細書に定義した通りであり、アルキル、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、アミノ、置換アミノ、シアノ又は－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{e}によって任意にさらに置換されてもよく、Ｒ^{e}はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。

【００４４】

「ヘテロアリール」という語は、少なくとも１つの環内に、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４又は、１５の炭素原子、並びに酸素、窒素及び硫黄から選択される１つ、２つ、３つ又は、４つのヘテロ原子を有している芳香族環基のことをいう。このようなヘテロアリール基は、単一環（例えばピリジル又はフリル）又は多発性縮合環（例えばインドリジニル、ベンゾチアゾリル又はベンゾチエニル）を有してもよい。ヘテロアリールの非限定的な例としては、［１，２，４］オキサジアゾール、［１，３，４］オキサジアゾール、［１，２，４］チアジアゾール、［１，３，４］チアジアゾール、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノサイアジン、フラン、チオフェン、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、トリアジン等を挙げることができる。

【００４５】

「ヘテロアリーレン」という語は、上記定義の通りのヘテロアリール基のジラジカルのことをいう。

【００４６】

拘束されない限り、ヘテロアリール又は異型アリーレン基は、１つ、２つ、３つ、４つ又は、５つの置換基で、好ましくは１つ、２つ又は、３つの置換基で、任意に置換されてもよく、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{a}Ｒ^{a}、－ＮＲａＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}及び－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{b}から成る群より選択され、式中、各Ｒ^{a}は独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルアルキルから成る群より選択され；Ｒ^{b}は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）ｎＲ^{e}から選択される、１－３個の置換基によって任意にさらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｎは０、１又は２である。

【００４７】

「ヘテロアリールアルキル」という語は、アルキレン基に共有結合されるヘテロアリール基のことをいい、ここでヘテロアリール及びアルキレンは本明細書に定義されている。

【００４８】
「任意置換ヘテロアリールアルキル」は、任意置換アルキレン基に共有結合される任意置換ヘテロアリール基のことをいう。このようなヘテロアリールアルキル基は、３－ピリジルメチル、キノリン－８－イルエチル、４－メトキシチアゾール－２－イルプロピル等によって例示される。
【００４９】
「ヘテロシクリル」という語は、単一環又は複数の縮合環又はスピロ環又は架橋環を有する飽和又は部分的に不飽和の基のことをいい、１～４０個の炭素原子、及び窒素、硫黄、リンや酸素から選択される１～１０個のヘテロ原子、好ましくは１つ、２つ、３つ又は、４つのヘテロ原子を環内に有している。複素環基は単一環又は多縮合環を有してもよく、また、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロキノリニル等を含んでいてもよい。複素環式の置換基に対する定義によって束縛されない限り、このような複素環基は、１、２、３、４又は５、好ましくは１つ、２つ又は、３つの置換基で任意に置換されてもよく、この置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシロキシ、アミノ、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ－Ｃ（Ｏ）Ｒから成る群より選択され、式中、Ｒは、水素、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキル及びシクロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アミノカルボニルアミノ、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ及び－Ｓ（Ｏ）$_{p}$ＲｂでありＲ^{b}は水素、アルキル、アリール、ヘテロシクリル又はヘテロアリールであり、ｐは０、１又は２である。定義によって束縛されない限り、全ての置換基は、アルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アミノカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ＣＦ$_{3}$、アミノ、置換アミノ、シアノ及び－Ｓ（Ｏ）ｎＲ^{c}から選択される、１～３個の置換基によって任意にさらに置換されてもよく、式中、Ｒ^{c}はアルキル、アリール又はヘテロアリールであり、ｎは０、１又は２である。
【００５０】
「ヘテロシクリルアルキル」という語は、アルキレン基に共有結合されるヘテロシクリル基のことをいい、ヘテロシクリル及びアルキレンは本明細書に定義されている。
【００５１】
「任意置換ヘテロシクリルアルキル」とは、任意置換アルキレン基に共有結合される任意置換ヘテロシクリル基のことをいう。
【００５２】
「ヘテロアリールオキシ」という語は、ヘテロアリール－Ｏ－の基のことをいう。
【００５３】
「チオール」という語は、－ＳＨの基のことをいう。
【００５４】
「置換アルキルチオ」という語は、－Ｓ置換アルキル基のことをいう。
【００５５】
「ヘテロアリールチオ」という語は、－Ｓ－ヘテロアリールの基のことをいい、ヘテロアリール基は上記定義の通りであり、上記定義の通りの置換ヘテロアリール基を任意に有する。
【００５６】
「スルホキシド」という語は、－Ｓ（Ｏ）の基のことをいう。
【００５７】
「置換スルホキシド」は、－Ｓ（Ｏ）Ｒの基のことをいい、Ｒは、ここに定義されるように、置換アルキル、置換アリール又は置換ヘテロアリールである。
【００５８】
「スルホン」という語は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒの基のことをいう。

【００５９】
「置換スルホン」という語は、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒの基のことをいい、Ｒがアルキル、アリール又はヘテロアリールである。
【００６０】
本開示の化合物は、多形性として知られている特性である複数の形態に結晶する能力を有してもよく、そして、全てのこのような多形性の形状（「多形体」）は、本開示の範囲内でカバーされる。多形質は、温度又は圧力又はこれら両方における変化への応答として一般に生じうるものであり、結晶化プロセスにおける変動に起因してもよい。多形体は、各種物理的特性によって特徴づけられてもよく、典型的には、多形体を識別するために化合物のＸ線回折パターン、溶解性挙動及び溶融点が用いられる。
【００６１】
ここに記載される化合物は、１つ以上のキラル中心や二重結合を含有してもよく、したがって、立体異性体、例えば二重結合異性体（すなわち、幾何異性体）、位置異性体、エナンチオマー又はジアステレオマーとして存在してもよい。従って、ここに示される化学構造は、例示の又は識別された化合物の全ての可能なエナンチオマー及び立体異性体をカバーし、これは、立体異性体的に純粋な（例えば、幾何学的に純粋な、鏡像異性的に純粋な、又は、ジアステレオマーとして純粋な）形態並びに鏡像異性体及び立体異性体の混合物を含む。鏡像異性体及び立体異性体の混合物は、当業者に周知の分離技術又はキラル合成技術を用いて、それらの構成要素エナンチオマー又は立体異性体に分割されてもよい。これら化合物は、エノール形、ケト形及びそれらの混合物を含む数個の互変異性型で存在してもよい。従って、ここに示される化学構造は、例示の又は識別された化合物の全ての可能な互変異性型をカバーする。
【００６２】
これら化合物は、非溶媒和の形態のみならず、水和物の形態及びＮ－オキシドとしての溶媒和の形態で存在してもよい。一般に、化合物は水和物していてもよく、溶媒和していてもよく、又は、Ｎ－オキシドでもよい。特定の化合物が、多結晶体又は非晶体中に存在してもよい。この化合物の同属種、類似体、加水分解物、代謝産物及び前駆体又はプロドラッグが、本開示の範囲内でも意図される。一般に、特に明記しない限り、全ての物理的形態はここで意図される用途のために等価であり、本開示の範囲内に含まれることが意図される。
【００６３】
「プロドラッグ」は、例えば、エステル、炭酸塩、カルバミン酸エステル、尿素、アミド、又は、リン酸塩のように、薬分子の誘導体のことをいい、これらは、アクティブな薬剤をリリースするためには、本体内部の変換を必要とする。プロドラッグは、必然的にではないものの、元のドラッグに変換されるまで高い頻度で薬理的に不活発である。プロドラッグは、典型的には官能基を介して、修飾基（ここに定義する）をドラッグに結合することによって、得ることができる。
【００６４】
「修飾基」は、特定の使用条件の下で切断可能である結合を介して、ドラッグに、典型的にはドラッグの官能基に、結合される基のことをいう。ドラッグと修飾基との間の結合は、酵素手段又は非酵素手段で切断されてもよい。使用条件下、例えば患者への投与後、ドラッグと修飾基間の結合が切断されて、元のドラッグをリリースしてもよい。修飾基の切断は、例えば加水分解反応を介する等、自発的に進行してもよく、又は、例えば酵素、光、酸によって等、それは他の作用因子によって引き起こされ又は誘導されてもよく、又は、温度、ｐＨなどの変化等の物理又は環境パラメータの変更又はそれへの露出によりなされてもよい。
【００６５】
作用因子は、プロドラッグが投与される体循環中に存在する酵素等の使用条件から、又は胃の酸の状況から生じうるものであり、又は、作用因子は外因的に供給されてもよい。「薬学的に許容される塩」とは、薬学的に許容される酸又は塩基を有する塩を含む。薬学

的に許容される酸は、例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸及び硝酸等の無機酸、及び、例えばクエン酸、フマル、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、アスコルビン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸性、酢、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸又はｐ－トルエンスルホン酸等の有機酸の、両方を含む。薬学的に許容される塩基は、アルカリ金属（例えばナトリウム又はカリウム）及びアルカリ土金属（例えばカルシウム又はマグネシウム）の水酸化物、並びに、例えばアルキルアミン、アリールアルキルアミン及び複素環式アミン等の有機塩基を含む。

【００６６】

本開示に従った他の好適な塩としては、第四級アンモニウム化合物が挙げられ、アニオン（Ｍ）の等量は、Ｎ原子のポジティブな電荷と関連する。Ｍ－は、例えばクロリド、ブロミド、ヨージド、スルフェート、ニトラート、ホスファート等の各種鉱酸のアニオン、又は、アセテート、マレアート、フマラート、シトラート、オキザラート、スクシナート、タータラート、マレート、マンデラート、トリフルオロアセタト、メタンスルホナート及びｐ－トルエンスルホネート等の有機酸のアニオンであってもよい。Ｍ－は、好ましくは、クロリド、ブロミド、ヨージド、スルフェート、ニトラート、アセテート、マレアート、オキザラート、スクシナート又はトリフルオロアセタトから選択されるアニオンである。より好ましくは、Ｍ－はクロリド、ブロミド、トリフルオロアセタト又はメタンスルホナートである。

【００６７】

「共結晶」とは、雰囲気温度（２０～２５［度］Ｃ、好ましくは２０［度］）で２つ以上の化合物を備える結晶性材料のことをいい、これら化合物の少なくとも２つは、弱い相互作用によって共に保持され、これら化合物の少なくとも１つは、共同結晶の形成体である。この弱い相互作用は、相互作用として定義され、イオン性でもなく共有結合性でもないが、例えば水素結合、ファンデルワールス力及び相互作用を含んでいる。

【００６８】

「医薬品組成物」とは、１つ以上の活性成分及びキャリアを構成する１つ以上の不活性成分のことに加えて、成分のあらゆる二つ以上の組合せ、錯体化又は凝集から、又は成分の１つ以上の解離から、又は成分の１つ以上の他のタイプの反応又は相互作用から、直接又は間接的に生成されるあらゆる製品のことをいう。従って、本開示の医薬品組成物は、本開示の化合物及び薬学的に許容されるキャリアを備えるあらゆる組成物をカバーする。

【００６９】

「キャリア」とは、希釈液、アジュバント、賦形剤、又は治療薬が与えられるビヒクルのことをいう。このような薬剤のキャリアは、例えば石油、動物性、植物性又は合成物を出所とするそれらを含む水及び油等、無菌の液体でもよく、落花生油、ダイズ油、鉱油、胡麻油等を含むがこれに限られない。水は、薬剤の組成物を経口で投与するための好適なキャリアである。ブライン及び水性デキストロースは、薬剤の組成物が静注で投与される場合の好適なキャリアである。食塩溶液及び水性ブドウ糖及びグリセリン溶液は、注射可能な溶液のための液体キャリアとして、好ましく使用される。適切な医薬賦形剤は、澱粉、ブドウ糖、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、モルト、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセロールモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセリン、プロピレン、グリコール、水、エタノール等を含む。組成物は、望む場合、少量の湿潤剤又は乳化剤又はｐＨ緩衝剤を含有してもよい。これらの組成物は、溶液、懸垂、エマルジョン類、錠剤、錠剤、カプセル、粉体、持続性配合等の形態をしてもよい。組成物は、トリグリセリド等の従来の結合剤及びキャリアを有する坐薬として処方されてもよい。経口剤の配合は、例えば医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、澱粉、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムサッカリン、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準的なキャリアを有してもよい。

【００７０】

適切な薬剤のキャリアの例は、Ｅ．Ｗ．　Ｍａｒｔｉｎ著“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ”に記載される。このような組成物は

、患者への適切な投与のための形態を提供するよう、好ましくは適切な量のキャリアと共に精製形態で、治療的に有効な量の治療薬を含有している。配合は、投与の態様に合わせるべきである。

【００７１】

「ドラッグ又は薬理的活性剤」は、例えば研究者又は臨床医が対象にする組織、系、動物又はヒトの生物学的又は医学的な反応を誘発するドラッグ又は薬剤を含む。

「組み合わせた」又は、「組合せて」又は「組合せ」の中に機能的同時投与としてよく理解されていなければならず、その場合、いくつか又は全ての化合物は、別々の配合で、別々の投与態様（例えば皮下の、静脈又は経口の）で、かつ、別々の投与のタイミングで別途に投与されてもよい。このような個々の化合物の組合せを、別々の薬剤の組成物を順番に、だけでなく、混合した薬剤の組成物を同時に、投与してもよい。

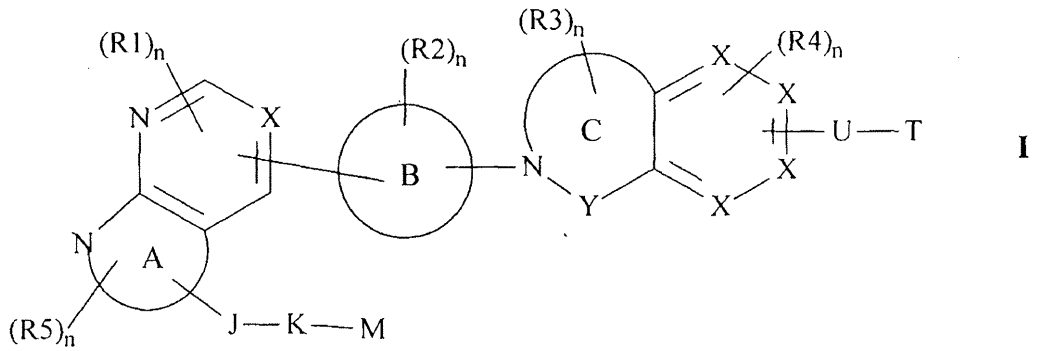
【００７２】

「治療的に有効な量」とは、式（Ｉ）の化合物の量、又は、状態の進行を全体又は部分的に抑制する、若しくは状態の１つ以上の徴候を軽減する、これらの化合物２つ以上の組合せである。治療的に有効な量は、予防的に有効である量であってもよい。治療的に有効である量は、患者の大きさ及び性、治療される状態、状態の重大度及び望まれる結果に依存する、所与の患者に対して、治療的に有効な量は、当該技術分野で技術の人々に知られている方法によって決定されてもよい。

【００７３】

本開示は、式（Ｉ）のヘテロ二環式化合物、それらの互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、Ｎ－オキシド、共結晶、薬学的に許容される塩、それらを含有する薬剤の組成物、並びに、ブルトン型チロシンキナーゼ（Ｂｔｋ）活性が介在する状態及び疾患を治療する方法を提供するものであり、

【化２】



I

【００７４】

式中、

環Ａおよび環Ｃは独立して５～７員の環であって、この環は不飽和であるか、または部分的に不飽和であって、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を任意で有しており；

環Ｂは、５～７員の環であって、この環は飽和であるか、不飽和であるかまたは部分的に不飽和であって、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される最大３個のヘテロ原子を任意で有しており；

各々のＸは独立して、ＮまたはＣ（Ｒ^{1}）であり；

Ｙは、－Ｃ（Ｏ）または－Ｓ（Ｏ）ｐ－であり；

Ｊは存在しないか、またはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、スピロシクリレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルケニレンもしくは（Ｃ$_{1-6}$）アルキニレンからなる群より選択され；

Ｋは、結合であるか、または－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）－、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、（Ｃ$_{1-}$

$_6$）アルケニレンおよび（C_{1-6}）アルキニレンからなる群より選択され、ここで任意でアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_p$－、－Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮＲ’）－もしくは－Ｃ（Ｒ’）＝Ｎ－のような基で独立して置き換えられ、ここでＲ’は、Ｈ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルもしくはペルハロアルキルであり；

Ｍは、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、シアノアルキルカルボニル、シアノアルケニルカルボニル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、－ＳＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＣＯＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、チオカルボニル、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－ＳＯ$_3$Ｈ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルから選択され；

Ｊ、ＫおよびＭは任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－ＳＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＣＯＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）ｍＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－ＳＯ$_3$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＳＲ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で任意で置換されており；

Ｕは結合であるか、またはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（C_{1-6}）アルキレン、（C_{1-6}）アルケニレンおよび（C_{1-6}）アルキニレンからなる群より選択され、ここでアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基は任意で、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_p$－、－Ｎ（Ｒ^6）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（＝ＮＲ’）－もしくは－Ｃ（Ｒ’）＝Ｎ－のような基で置換されており、ここでＲ’は、Ｈ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルもしくはペルハロアルキルであり；

Ｔは、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、シアノアルキルカルボニル、シアノアルケニルカルボニル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、－ＳＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＣＯＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^8、チオカルボニル、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{7}Ｒ^8、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^6、－Ｓ（Ｏ）$_p$Ｒ^6、－ＳＯ$_3$Ｈ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールオキシ、アリールアミノ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクロアルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールオキシ、またはヘテロアリールアミノから選択され；

ＵおよびＴは任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$Ｃ（Ｏ）Ｒ^6、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^6、－ＳＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）$_m$ＣＯＯＲ^6、－（ＣＲ^{a}Ｒ^b）

$_{m}NR^{7}R^{8}$、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）$NR^{7}R^{8}$、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}NR^{6}C$（O）$NR^{7}R^{8}$、－$NR^{6}C$（O）R^{6}、チオカルボニル、－S（O）$_{2}NR^{7}R^{8}$、－$NR^{6}S$（O）$_{2}R^{6}$、－S（O）$_{p}R^{6}$、－$SO_{3}H$、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－OC（O）R^{6}、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）$NR^{7}R^{8}$、－$NR^{6}C$（O）R^{6}、－SR^{6}、－S（O）$_{p}R^{6}$、－S（O）$_{2}NR^{7}R^{8}$または－$NR^{6}S$（O）$_{2}R^{6}$から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}およびR^{5}は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、R^{6}、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）R^{6}、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}NR^{7}R^{8}$、（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}O$（$CR^{a}R^{b}$）$_{n}Si$（R^{7}）$_{3}$、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ－$SO_{3}H$、－S（O）$_{p}R^{6}$、－S（O）$_{2}NR^{7}R^{8}$、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、もしくはニトロから選択されるか；またはR^{1}もしくはR^{2}もしくはR^{3}もしくはRもしくはR^{5}が、２つ以上であるならば、任意の２つのR^{1}もしくは２つのR^{2}もしくは２つのR^{3}もしくは２つのR^{4}もしくは２つのR^{5}は独立して、任意で、一緒になって単環系もしくは二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、NもしくはSから選択される追加のヘテロ原子を有しており；

R^{6}は、水素、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}OR^{6}$、ハロゲン、ハロアルキル、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）R^{6}、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、OR5、－OC（O）R^{6}、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）$NR^{7}R^{8}$、－$NR^{6}C$（O）R^{6}、－SR^{6}、－S（O）$_{p}R^{6}$、－S（O）$_{2}NR^{7}R^{8}$または－$NR^{6}S$（O）$_{2}R^{6}$から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

R^{7}およびR^{8}は独立して、水素、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}OR^{6}$、ハロアルキル、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）R^{6}、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルからなる群より選択されるか、または

R^{7}およびR^{8}は一緒になって単環系または二環式の環系を形成し、これは、飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、NもしくはSから選択される追加のヘテロ原子を有し、このような環系は、さらに任意でハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ニトロ，シアノ、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}OR^{6}$、－SR^{6}、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}NR^{7}R^{8}$、オキソ、アルキルスルホニル、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}COOR^{6}$、－（$CR^{a}R^{b}$）$_{m}C$（O）$NR^{7}R^{8}$、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘ

テロアリールアルキルから独立して選択される１～４個の置換基で置換されており；
R^aおよびR^bは独立して、水素、－OR^6、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択されるか；または
R^aおよびR^bは一緒になって単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でＯ、ＮもしくはＳから選択される追加のヘテロ原子を有しており；
ｍは、０～６であり；
ｎは、０～３であり；
ｐは、０、１または２であり；かつ
ｑは、１または２である。

【００７５】

他の具体例に従い、本開示は、式（Ｉ）の化合物，又は、その互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、
環Ａおよび環Ｃは独立して５～７員の環であり、これは、不飽和であるかまたは部分的に不飽和であって、任意でＯ、ＮもしくはＳから独立して選択される最大３個までのヘテロ原子を有しており；
環Ｂは、６員の環であって、不飽和であり、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される最大３個までのヘテロ原子を任意で有しており；
各々のＸは独立して、ＮまたはＣ（R^1）であり；
Ｙが、－Ｃ（Ｏ）であり；
Ｊが、存在しないか、またはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（C_{1-6}）アルキレン、（C_{1-6}）アルケニレンもしくは（C_{1-6}）アルキニレンからなる群より選択され；
Ｋが、結合であるか、または（C_{1-6}）アルキレンであって、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立して、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_p$－、－Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（＝ＮＲ’）－もしくは－Ｃ（Ｒ’）＝Ｎ－のような基で置換されており、ここでＲ’が、Ｈ、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルもしくはペルハロアルキルであり；
Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、シアノアルキルカルボニル、シアノアルケニルカルボニル、－（CR^aR^b）$_m$$OR^6$、－$SR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$$COOR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$$NR^7R^8$、－（$CR^aR^b$）$_m$Ｃ（Ｏ）$NR^7R^8$、（$CR^aR^b$）$_m$$NR^6$Ｃ（Ｏ）$NR^7R^8$、チオカルボニル、Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^7R^8$、－$NR^6$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_p$$R^6$、－$SO_3$Ｈ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールもしくはヘテロアリールアルキルから選択され；
Ｊ、ＫおよびＭは、任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（CR^aR^b）$_m$$OR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$Ｃ（Ｏ）$R^6$、－ＯＣ（Ｏ）$R^6$、－$SR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$$COOR^6$、－（$CR^aR^b$）$_m$$NR^7R^8$、－（$CR^aR^b$）$_m$Ｃ（Ｏ）$NR^7R^8$、－（$CR^aR^b$）$_m$$NR^6$Ｃ（Ｏ）$NR^7R^8$、－$NR^6$Ｃ（Ｏ）$R^6$、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$$NR^7R^8$、－$NR^6$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^6$、－Ｓ（Ｏ）$_p$$R^6$、－$SO_3$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ；カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ

）R^6、－（CR^aR^b）$_mC$（O）NR^7R^8、－NR^6C（O）R^6、－SR^6、－S（O）$_pR^6$、－S（O）$_2NR^7R^8$または－NR^6S（O）$_2R^6$から選択される１つ以上の置換基で任意で置換されており；

Uは結合であるか、またはシクロアルキレン、シクロアルケニレン、アリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（C_{1-6}）アルキレン、（C_{1-6}）アルケニレンおよび（C_{1-6}）アルキニレンからなる群より選択され、ここでアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が任意で、ヘテロ原子または－O－、－S（O）$_p$－、－N（R^6）－、－C（O）－C（＝NR’）－もしくは－C（R’）＝N－のような基で置換されており、ここでR’がH、アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキルもしくはペルハロアルキルであり；

Tが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、シアノアルキルカルボニル、シアノアルケニルカルボニル、－（CR^aR^b）$_mOR^6$、－SR^6、－（CR^aR^b）$_mCOOR^6$、－（CR^aR^b）$_mNR^7R^8$、－（CR^aR^b）$_mC$（O）NR^7R^8、－（CR^aR^b）$_mNR^6C$（O）NR^7R^8、チオカルボニル、S（O）$_2NR^7R^8$、－NR^6S（O）$_2R^6$、－S（O）$_pR^6$もしくは－SO_3Hから選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5が独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、R^6、－（CR^aR^b）$_mC$（O）R^6、－（CR^aR^b）$_mNR^7R^8$、－（CR^aR^b）$_mO$（CR^aR^b）$_nSi$（R^7）$_3$、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ－SO_3H、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、もしくはニトロから選択されるか；またはR^1もしくはR^2もしくはR^3もしくはR^4もしくはR^5が２つ以上であるならば、任意の２R^1もしくは２つのR^2もしくは２つのR^3もしくは２つのR^4もしくは２つのR^5は独立して、任意で、一緒になって単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、NもしくはSから選択される追加のヘテロ原子を有し；

R^6が、水素、－（CR^aR^b）$_mOR^6$、ハロゲン、ハロアルキル、－（CR^aR^b）$_mC$（O）R^6、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルは任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、OR^5、－OC（O）R^6、－（CR^aR^b）$_mC$（O）NR^7R^8、－NR^6C（O）R^6、－SR^6、－S（O）$_pR^6$、－S（O）$_2NR^7R^8$または－NR^6S（O）$_2R^6$から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

R^7およびR^8は独立して、水素、－（CR^aR^b）$_mOR^6$、ハロアルキル、－（CR^aR^b）$_mC$（O）R^6、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロシクリルアルキルからなる群より選択されるか、または

R^7およびR^8は一緒になって、単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、NもしくはSから選択される追加のヘテロ原子を有し、前記環系はさらに、任意で、ハロ、アルキル、アルケニル、アル

キニル、ニトロ、シアノ、－（CR^aR^b）$_mOR^6$、－SR^6、－（CR^aR^b）$_mNR^7R^8$、オキソ、アルキルスルホニル、－（CR^aR^b）$_mCOOR^6$、－（CR^aR^b）$_mC$（O）NR^7R^8、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルから独立して選択される１～４個の置換基で置換されており；

R^aおよびR^bが独立して、水素、－OR^6、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択されるか；または

R^aおよびR^bは一緒になって、単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でO、Nもしくは Sから選択される追加のヘテロ原子を有し、

mは０～６であり；

nは０～３であり；

pは、０、１もしくは２であり；および

qは、１もしくは２である。

【００７６】

他の具体例に従い、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又はその互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、

環Aは、５員の環であって、これは不飽和であり、O、Nもしくは Sから独立して選択される最大３個までのヘテロ原子を有しており；

環Bは、６員の環であって、これは不飽和であり、O、Nもしくは Sから独立して選択される最大３個までのヘテロ原子を有しており；

環Cは、６～７員の環であって、これは不飽和であるか、または部分的に不飽和であり、O、Nもしくは Sから独立して選択される最大３個までのヘテロ原子を任意で有しており；

各々のXは独立して、NまたはC（R^1）であり；

Yが、－C（O）であり；

Jが、存在しないか、またはアリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（C_{1-6}）アルキレン、（C_{1-6}）アルケニレンもしくは（C_{1-6}）アルキニレンからなる群より選択され；

Kが、結合であるか、または（C_{1-6}）アルキレンであって、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立して、ヘテロ原子または－O－、－N（R^6）－、－C（O）－のような基で置換されており；

Mが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、－（CR^aR^b）$_mOR^6$、－SR^6、－（CR^aR^b）$_mCOOR^6$、－（CR^aR^b）$_mNR^7R^8$、－（CR^aR^b）$_mC$（O）NR^7R^8、－（CR^aR^b）$_mNR^6C$（O）NR^7R^8、チオカルボニル、－S（O）$_pR^6$、－SO_3H，シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル、もしくはヘテロアリールから選択され；

Ｊ、KおよびMは、任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（CR^aR^b）$_mOR^6$、－（CR^aR^b）$_mC$（O）R^6、－OC（O）R^6、－SR^6、－（CR^aR^b）$_mCOOR^6$、－（CR^aR^b）$_mNR^7R^8$、－（CR^aR^b）$_mC$（O）NR^7R^8、－（CR^aR^b）$_mNR^6C$（O）NR^7R^8、－NR^6C（O）R^6、チオカルボニル、－S（O）$_2NR^7R^8$、－NR^6S（O）$_2R^6$、－S（O）$_pR^6$、－SO_3H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは、ヒドロキシ

、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ；カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}または－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で任意で置換されており；

Ｕは結合であるか、またはシクロアルキレンまたは（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；

Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}もしくは－ＳＯ$_{3}$Ｈから選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{n}$Ｓｉ（Ｒ^{7}）$_{3}$、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、もしくはニトロから選択され；

Ｒ^{6}が、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、アルキル、またはシクロアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{7}およびＲ^{8}が独立して、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、アルキルからなる群より選択されるか、または

Ｒ^{7}およびＲ^{8}が一緒になって、単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でＯ、Ｎもしくはｓから選択される追加のヘテロ原子を有し；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が独立して、水素、－ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択されるか；または

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が一緒になって、単環系または二環式の環系を形成し、これは飽和されているかまたは部分的に不飽和であって、かつ任意でＯ、Ｎもしくはｓから選択される追加のヘテロ原子を有し、

ｍは０～６であり；

ｎは０～３であり；

ｐは、０、１もしくは２であり；および

ｑは、１もしくは２である。

【００７７】

他の具体例に従い、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又はその互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、

環Ａが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジチアゾールから選択され；

環Ｂは、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンから選択される；

環Ｃは、６～７員の環であって、これは、不飽和であるかまたは部分的に不飽和であって、任意でＯ、Ｎもしくはｓから独立して選択される最大３個までのヘテロ原子を有しており；

各々のＸは独立してＮまたはＣ（Ｒ^{1}）であり；

Ｙが－Ｃ（Ｏ）であり；

Ｊが、存在しないか、またはアリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルケニレンもしくは（Ｃ$_{1-6}$）アルキニレンからなる群より選択され；

Ｋが、結合であるか、または（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンであり、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立して、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－のような基で置換されており；

Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シアノアルキル、アシル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから選択され；

Ｊ、ＫおよびＭが、任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}もしくは－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

Ｕが結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンもしくは（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；

Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル　アルキルもしくは－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}から選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{n}$Ｓｉ（Ｒ^{7}）$_{3}$、アミノカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ　－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、またはニトロから選択され；

Ｒ^{6}は、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）ｍＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、アルキルもしくはシクロアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{7}およびＲ^{8}は独立して、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、アルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が独立して、水素、－ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；

ｍが０～６であり；

ｎが０～３であり；

ｐが、０、１もしくは２であり；かつ

ｑが１もしくは２である。

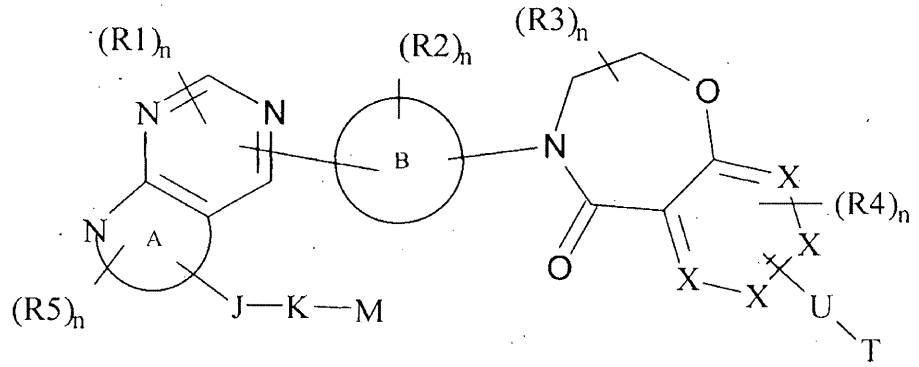
【００７８】
他の具体例に従い、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又は、その互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、
環Ａは、ピロール、イミダゾールまたはピラゾールから選択され；
環Ｂが、フェニル、ピリジンまたはピリミジンから選択され；
環Ｃが、６～７員の環であって、これは、不飽和であるかまたは部分的に不飽和であって、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される１、２または３つのヘテロ原子を有しており；
各々のＸが独立して、ＮまたはＣ（Ｒ^{1}）であり；
Ｙが－Ｃ（Ｏ）であり；
Ｊが、存在しないか、またはアリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1-6}$アルキレンもしくは（Ｃ$_{1-6}$）アルキニレンからなる群より選択され；
Ｋが、結合であるか、または（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンであって、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立してヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－のような基で置換されており；
Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、シアノアルキル、アシル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから選択され；
Ｊ、ＫおよびＭが任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールが、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}もしくは－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；
Ｕが結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンまたは（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；
Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル　アルキルもしくは－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}から選択され；
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{n}$Ｓｉ（Ｒ^{7}）$_{3}$、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、またはニトロから選択され；
Ｒ^{6}が、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルからなる群より選択され；
Ｒ^{7}およびＲ^{8}が独立して、水素、ハロアルキルもしくはアルキルからなる群より選択

され；
R^aおよびR^bが独立して、水素、－OR^6、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；
ｍが０～３であり；
ｎが０～３であり；
ｐが、０、１もしくは２であり；かつ
ｑが１もしくは２である。
【００７９】
他の具体例に従い、本開示は、式（Ｉ）の化合物、又は、その互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩に関するものであり、式中、
環Ａが、ピロール、イミダゾールまたはピラゾールから選択され；
環Ｂが、フェニル、ピリジンまたはピリミジンから選択され；
環Ｃが６～７員の環であって、これは不飽和であるかまたは部分的に不飽和であって、Ｏ、ＮもしくはＳから独立して選択される１、２または３つのヘテロ原子を有しており；
各々のＸは独立してＮまたはＣ（R^1）であり；
Ｙが－Ｃ（Ｏ）であり；
Ｊが存在しないか、または（C_{1-6}）アルキレン、フェニレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、チエニレン、フラニレン、チアゾリレン、オキサゾリレン、トリアゾリレネン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロイミダゾリレンまたはテトラヒドロピリジレンからなる群より選択され；
Ｋが結合であるか、または（C_{1-6}）アルキレンであって、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立して、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－のような基で置換されており；
Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、シアノアルキル、アシル、－$(CR^aR^b)_mOR^6$、－SR^6、－$(CR^aR^b)_mCOOR^6$、－$(CR^aR^b)_mNR^7R^8$、－$(CR^aR^b)_mC(O)NR^7R^8$、チオカルボニル、－$S(O)_pR^6$、－SO_3H、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、フェニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピプラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジニル－ジオキシド、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラニル、ピリジルまたはピリミジニルから選択され；
Ｊ、ＫおよびＭが任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－$(CR^aR^b)_mOR^6$、－$(CR^aR^b)_mC(O)R^6$、－$OC(O)R^6$、－SR^6、－$(CR^aR^b)_mCOOR^6$、－$(CR^aR^b)_mNR^7R^8$、－$(CR^aR^b)_mC(O)NR^7R^8$、－$(CR^aR^b)_mNR^6C(O)NR^7R^8$、－$NR^6C(O)R^6$、チオカルボニル、－$S(O)_2NR^7R^8$、－$NR^6S(O)_2R^6$、－$S(O)_pR^6$、－$SO_3H$、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；
ここでアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロケニル、シクロアルキルアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－$OC(O)R^6$、－$(CR^aR^b)_mC(O)NR^7R^8$、－$NR^6C(O)R^6$、－SR^6、－$S(O)pR^6$、－$S(O)_2NR^7R^8$もしくは－$NR^6S(O)_2R^6$から選択される１つ以上の置換基で置換されており；
Ｕが結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンまた

は（C_{1-6}アルキレンからなる群より選択され；
Tが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル　アルキルもしくは－（$CR^aR^b)_mOR^6$から選択され；
R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（$CR^aR^b)_mC(O)R^6$、－（$CR^aR^b)_mNR^7R^8$、－（$CR^aR^b)_mO(CR^aR^b)_nSi(R^7)_3$、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、チオカルボニル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、アルキルカルボキシアルキルオキシ　$-SO_3H$、アルキルチオ、アミノスルホニル、アルキルスルホニル、またはニトロから選択され；
R^6が、水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、またはシクロアルキルからなる群より選択され；
R^7およびR^8が独立して、水素、ハロアルキルもしくはアルキルからなる群より選択され；
R^aおよびR^bが独立して、水素、$-OR^6$、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；
mが０～３であり；
ｎが０～３であり；
ｐが、０、１もしくは２であり；かつ
ｑが１もしくは２である。

【００８０】
他の具体例に従い、本開示は式（Ｉａ）の化合物、又は、その互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩、に関するものであり、

【化３】



(Ia)

式中、
環Ａが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジチアゾールから選択され；
環Ｂが、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンから選択され；
各々のＸが独立して、ＮまたはＣ（R^1）であり；
Ｊが、存在しないか、または（C_{1-6}）アルキレン、フェニレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、チエニレン、フラニレン、チアゾリレン、オキサゾリレン、トリアゾリレネン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロイミダゾリレンもしくはテトラヒドロピリジレンからなる群より選択され；
Ｋが結合であるか、または（C_{1-6}）アルキレンであり、ここで任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基は独立して、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｎ（R^6）－、－Ｃ（Ｏ）－のような基で置換されており；
Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、シアノ

アルキル、アシル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピプラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジニル－ジオキシド、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラニル、ピリジルまたはピリミジニルから選択され；

Ｊ、ＫおよびＭが任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}；－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニルもしくはアルキニルから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニルもしくはアルキニルは、任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}もしくは－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

Ｕが結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンまたは（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；

Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルもしくはアルキル－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}から選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}およびＲ^{5}が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｏ（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{n}$Ｓｉ（Ｒ^{7}）$_{3}$、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、またはニトロから選択され；

Ｒ^{6}が、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}またはアルキル、シクロアルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{7}およびＲ^{8}が独立して、水素、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、ハロアルキル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、アルキルからなる群より選択され；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が独立して、水素、－ＯＲ^{6}、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；

ｍが０～３であり；

ｎが０～３であり；

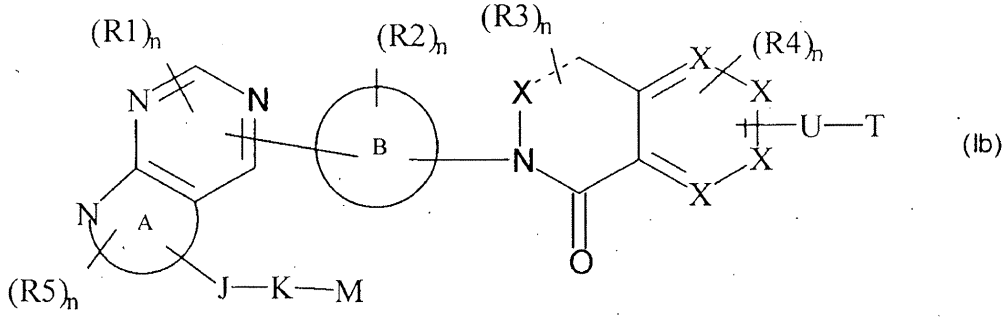
ｐが、０、１もしくは２であり；かつ

ｑが１もしくは２である。

【００８１】

他の具体例に従い、本開示は、式（１ｂ）の化合物又はその互変異性体、多形体、立体異性体、プロドラッグ、溶媒和物、共結晶又はその薬学的に許容される塩に関するものであり、

【化４】



(Ib)

－－－－が、単結合または二重結合を表し；

環Ａが、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ジチアゾールから選択され；

環Ｂが、フェニル、ピリジン、ピリダジン、ピリミジンまたはピラジンから選択され；

各々のＸが独立して、ＮまたはＣ（Ｒ^{1}）であり；

Ｊが、存在しないか、またはアリーレン、ヘテロシクリレン、ヘテロアリーレン、（Ｃ$_{1-6}$）アルキレン、フェニレン、ピラゾリレン、イミダゾリレン、チエニレン、フラニレン、チアゾリレン、オキサゾリレン、トリアゾリレネン、ピリジレン、ピリダジニレン、ピラジニレン、ジヒドロピラゾリレン、ジヒドロイミダゾリレンもしくはテトラヒドロピリジレンからなる群より選択される；

Ｋは結合であるか、または（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンであり、ここで、任意でアルキレンの１つもしくは２つ以上のメチレン基が独立して、ヘテロ原子または－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{6}）－、－Ｃ（Ｏ）－のような基で置換されており；

Ｍが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、アルキル、シアノアルキル、アシル、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、シクロプロピル、シクロヘキシル、フェニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピプラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジニル－ジオキシド、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、ピロリル、イミダゾリル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラニル、ピリジルまたはピリミジニルから選択され；

Ｊ、ＫおよびＭが、任意で、シアノ、ニトロ、ケト、オキソ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、ヒドロキシアミノ、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＣＯＯＲ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、チオカルボニル、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、アルキル、アルケニルもしくはアルキニルから独立して選択される１つ以上の置換基で置換されており；

ここで、アルキル、アルケニルもしくはアルキニルが任意で、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル、シアノ、シアノアルキル、アミノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{6}、－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{7}Ｒ^{8}、－ＮＲ^{6}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{6}、－ＳＲ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{p}$Ｒ^{6}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{7}Ｒ^{8}もしくは－ＮＲ^{6}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{6}から選択される１つ以上の置換基で置換されており；

Ｕが、結合であるか、またはシクロプロピレン、シクロブチレン、シクロヘキシレンまたは（Ｃ$_{1-6}$）アルキレンからなる群より選択され；

Ｔが、水素、シアノ、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキル　アルキルもしくは－（ＣＲ^{a}Ｒ^{b}）$_{m}$ＯＲ^{6}から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4およびR^5が独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、－（CR^aR^b）$_m$$NR^7R^8$、－（$CR^aR^b$）$_m$O（$CR^aR^b$）$_n$Si（$R^7$）$_3$、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、ペルハロアルキル、カルボキシ、アルキルカルボキシ、カルボキシアルキル、カルボキシアルキルオキシ、－SO_3H、アルキルチオ、アルキルスルホニル、またはニトロから選択され；

R^6が、水素、－（CR^aR^b）$_m$$OR^6$、ハロゲン、ハロアルキル、－（$CR^aR^b$）$_m$C（O）$R^6$またはアルキル、シクロアルキルからなる群より選択され；

R^7およびR^8が独立して、水素、－（CR^aR^b）$_m$$OR^6$、ハロアルキル、－（$CR^aR^b$）$_m$C（O）$R^6$、アルキルからなる群より選択され；

R^aおよびR^bが独立して、水素、－OR^6、ハロゲン、ハロアルキル、ペルハロアルキルおよびアルキルからなる群より選択され；

mが０～３であり；

nが０～３であり；

pが、０、１もしくは２であり；かつ

qが１もしくは２である。

【００８２】

また、本発明は、式（Ｉ）又はその薬学的に許容される塩の化合物の調製のプロセスに関するものである。

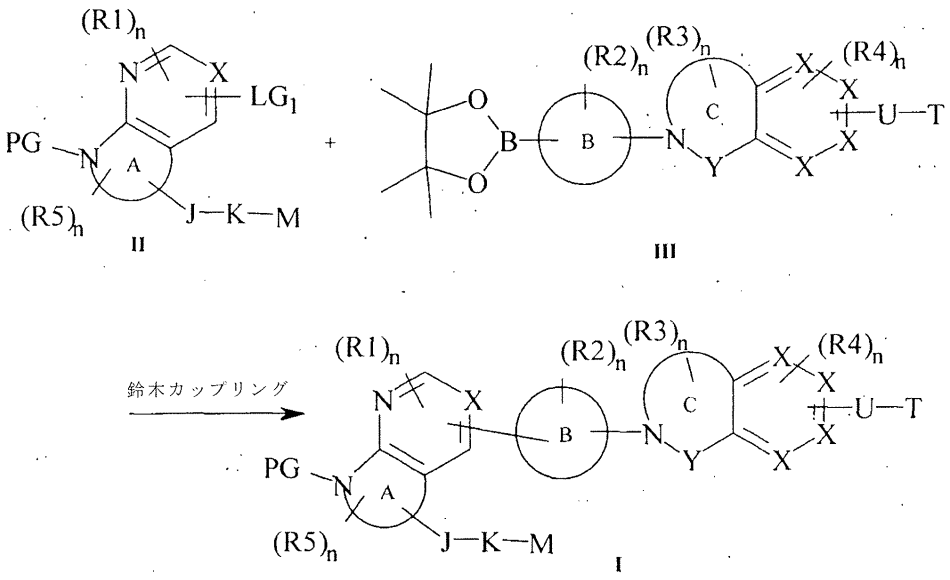
【００８３】

式（Ｉ）の化合物は、下のスキームの中に概説されるように調製されてもよい：

【００８４】

スキーム１：式（Ｉ）の化合物の調製

【化５】

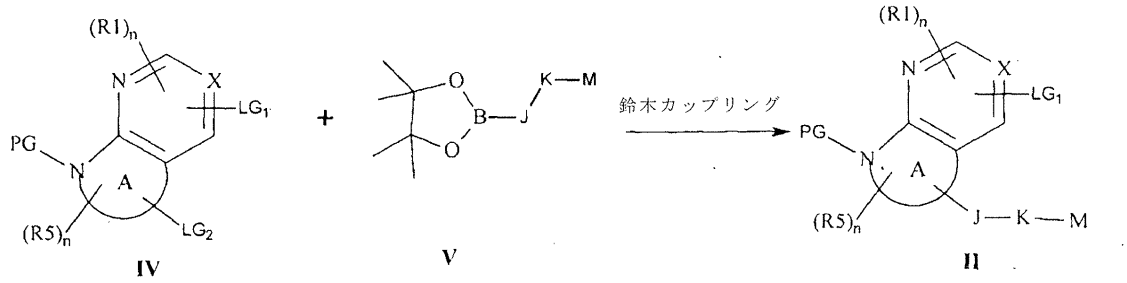


式（Ｉ）の化合物は、スキーム１で示すように鈴木カップリングを用いて、式（ＩＩ）及び（ＩＩＩ）の中間体から調製されてもよく、ここでＰＧはＨ又はトシル、ＳＥＭ、ＭＥＭ等から選択される保護基であり、そして、ＬＧ１は、ハロゲン、トリフレート等から選択される脱離基である。また、保護基（ＰＧ）の脱保護も、式（Ｉ）の化合物に至る。スキーム１においてここで用いられる式（ＩＩ）及び（ＩＩＩ）の中間体は、下のスキーム２及び３に概説されるように調製されてもよい。

【００８５】

スキーム２：式（ＩＩ）の化合物の調製

【化６】

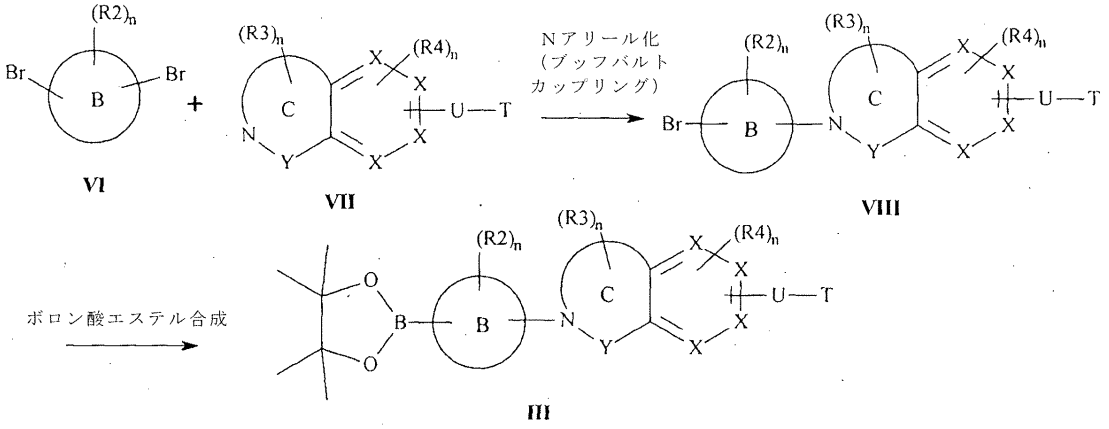


一般式（ＩＩ）の中間体は、スキーム２で示すように鈴木カップリング反応を用いて、一般式（ＩＶ）及び（Ｖ）の中間体の反応から調製されてもよく、ここで、ＰＧは、Ｈ又はトシルから選択される保護基であり、ＬＧ１及びＬＧ２は、ハロゲン、トリフレート等から選択される脱離基である。

【００８６】

スキーム３：式（ＩＩＩ）の化合物の調製

【化７】

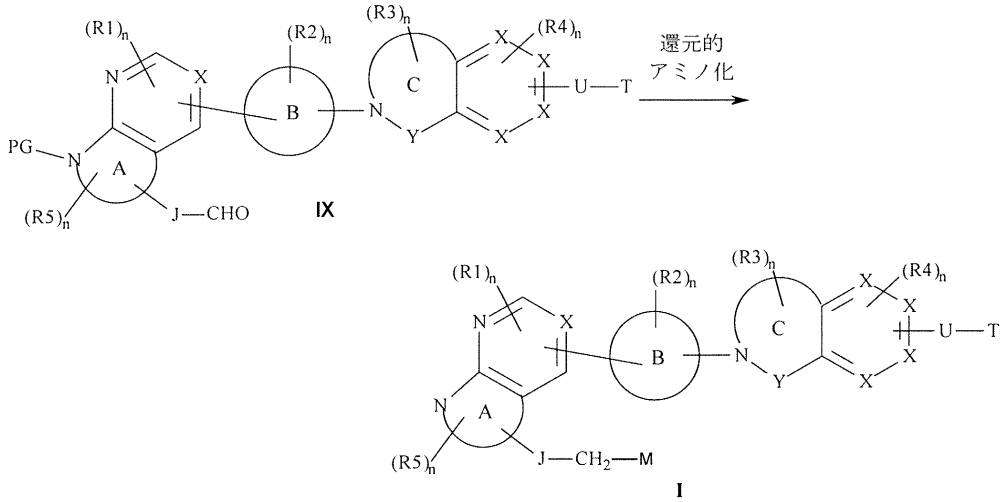


一般式（ＩＩＩ）の中間体は、Ｎ－アリール化又はブッフバルトカップリング条件を用いて、一般的式（ＶＩ）及び（ＶＩＩ）の中間体から調製して、一般式（ＶＩＩＩ）の中間体を提供してもよく、この中間体は、スキーム３で示すように一般的式（ＩＩＩ）のホウ素のエステルに変換されてもよい。

【００８７】

スキーム４：Ｋが－ＣＨ$_2$である式（Ｉ）の化合物の調製

【化６６】

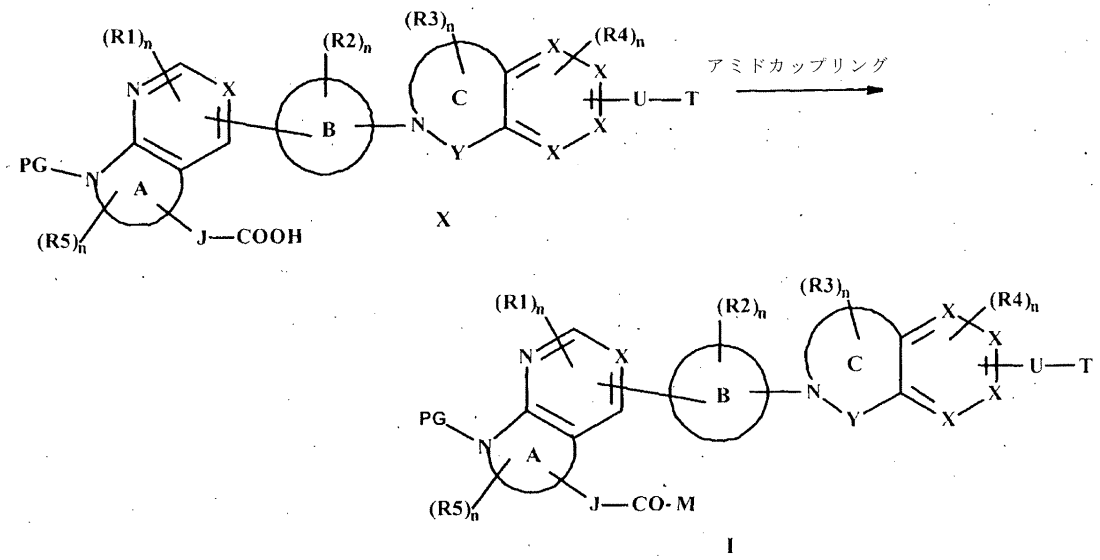


代替的には、式（Ｉ）の化合物は、スキーム４で示す還元アミノ化を介して、式（ＩＸ）の中間体から調製されてもよく、ここでは、ＰＧは、Ｈ又はトシル、ＳＥＭ、ＭＥＭ等から選択される保護基である。また、保護基（ＰＧ）の脱保護は、式（Ｉ）の化合物に至る。

【００８８】

スキーム５：Ｋが－ＣＯである式（Ｉ）の化合物の調製

【化８】

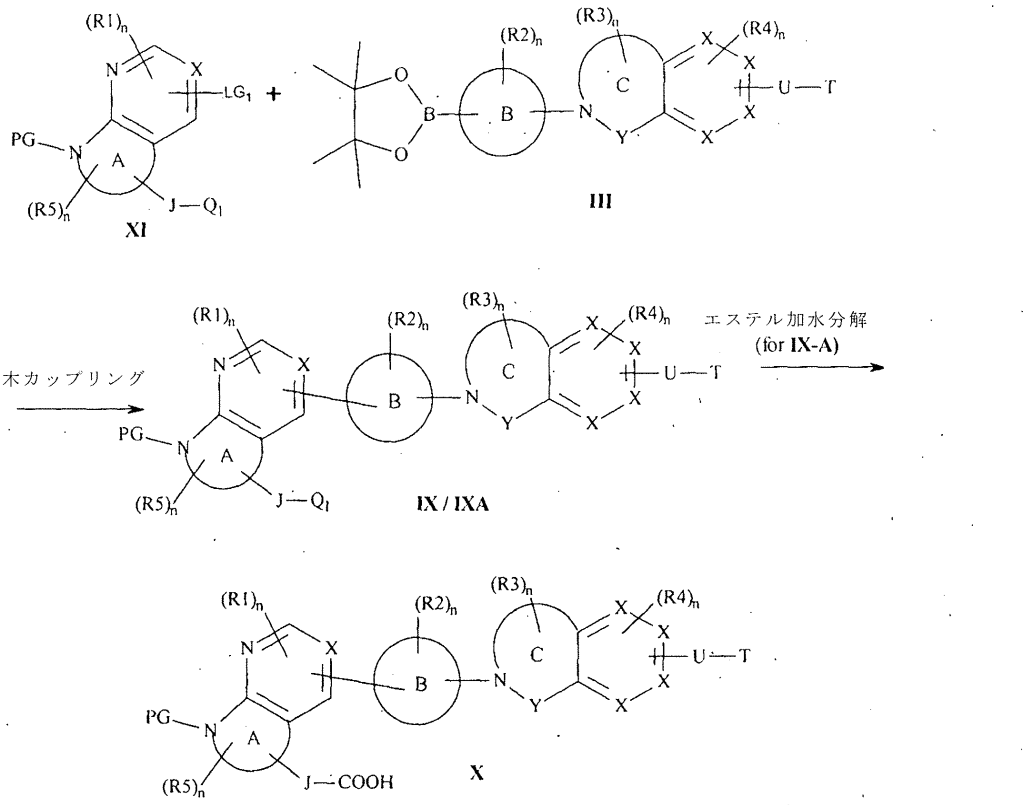


代替的には、式（Ｉ）の化合物は、スキーム５で示すようなアミド結合反応条件を用いて、一般式（Ｘ）の対応する中間体から調製されてもよく、ＰＧは、Ｈ又はトシル、ＳＥＭ、ＭＥＭ等から選択される保護基である。また、保護基（ＰＧ）の脱保護は、式（Ｉ）の化合物に至る。

【００８９】

スキーム６：式（ＩＸ）及び（Ｘ）の化合物の調製

【化９】

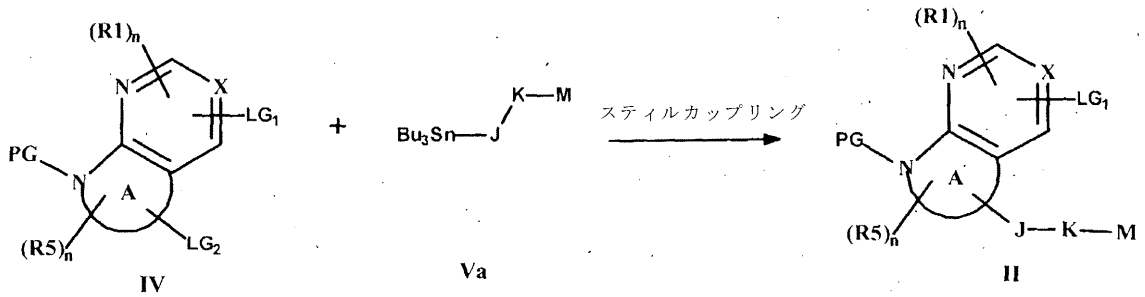


一般式（ＩＸ）及び（Ｘ）の中間体は、一般式（ＸＩ）及び（ＩＩＩ）の中間体から、スキーム６で示す鈴木カップリング反応条件を介して調製されてもよく、ここで、ＰＧは、Ｈ又はトシル、ＳＥＭ、ＭＥＭから選択される保護基であり；Ｑ１は－ＣＲ（Ｏ）（化合物ＩＸ）又は－ＣＯ$_2$Ｒ（化合物ＩＸＡ）であり；Ｒは、低アルキル基であり、ＬＧ１は、ハロゲン、トリフレート等から選択される脱離基である。

【００９０】

スキーム７：式（ＩＩ）の化合物の調製

【化１０】



一般式（ＩＩ）の中間体は、スキーム７で示すスティルカップリング反応を用いて、一般式（ＩＶ）及び（ＶＡ）の中間体の反応から調製することができ、ここで、ＰＧは、Ｈ又はトシル、ベンゼンスルホニル、ＳＥＭ、ＭＥＭから選択される保護基であり、ＬＧ$_1$及びＬＧ$_2$は、ハロゲン、トリフレート等から選択される脱離基である。

【００９１】

鈴木カップリング：鈴木カップリングは、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等のパラジウム（Ｏ）錯体による触媒作用を利用した、アリール－又はビニル－ボロン酸のアリール－又はビニル－ハライドとの有機反応である［Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅ

ｖｉｅｗｓ　９５（７）：２４５７－２４８３］。
【００９２】
スティルカップリング：スティルカップリングは、アリールスタナン又はビニルスタナンとアリールハライド又はヘテロアリールハライド又はビニルハライド（又は、これらの疑似ハライド）との間のＣ－Ｃ化学結合生成反応であり、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の各種Ｐｄ（Ｏ）錯体を触媒として用いる［Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００９，７４，５５９９－５６０２］。
【００９３】
Ｎ－アリール化反応：Ｎ－アリール化は、炭素－窒素化学結合の生成のために、有機化学で用いられる化学反応であり、ここでは、ウルマンカップリング条件又はブッフバルト－ハルトヴィッヒアミノ化反応条件を有してもよい。これは、キサントホス等のリガンドの存在下での、パラジウム触媒作用によるアミンのハロゲン化アリールとのクロスカップリング、又はトランス－Ｎ、Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン等のリガンドの存在下での、Ｃｕ（Ｉ）触媒作用によるアミンのハロゲン化アリールとのクロスカップリングで行われてもよく、この反応に用いられるパラジウム触媒は、ＰｄＣｌ２［Ｐ（ｏ－トリル）３］２（Ｐｄ（ＰＰｈ３）４）を有してもよい［Ｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２：２７－５０；ＰｕｒｅＡｐｐｌ．Ｃｈｅｍ，７１（８）：１４１６－１４２３；Ｊ．ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．２００１，１２３(３１)，７７２７－７７２９］。
【００９４】
還元アミノ化：還元アミノ化は、カルボニル基のアミンへの転換を中間のイミンを介して関与する反応の形態である。カルボニル基は、最も一般的にはケトン又はアルデヒドである。この反応は、プロトン化イミンに対する反応性がケトンよりも高くかつ適度な酸性の状況下で非常に安定な還元剤を用いて遂行される。これらは、ナトリウムシアノボロハイドライド（$NaBH_3CN$）及びナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（$NaBH(OCOCH_3)_3$を含む［Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，１，５９，２００２］。
【００９５】
アミドカップリング：アミドカップリングは、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、Ｎメチルピロリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン、ＤＢＵ、ＤＡＢＣＯ、他のヒンダードアミン及びピリジン等の有機非求核塩基の存在下で、塩化オキサリル、塩化チオニル、ＢＯＰ－Ｃｌ、ＤＣＣ、ＨＯＢｔ、ＨＯＡｔ、ＨＡＴＵ、ＥＤＣＩアルキルクロロ炭酸塩等のあらゆる適切なアミドカップリング試薬を用いて、遂行することができる。アミドカップリング反応は、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ＤＭＦ、ジメチルアセトアミド、ＴＨＦ、アセトニトリル等の溶媒の存在下で遂行されてもよく、これらの混合物は－５～１５０℃の範囲の温度で用いられてもよい。
【００９６】
反応は、任意、触媒量のＤＭＦの存在下で遂行されてもよい。また、アミドカップリングは、エステル及びアミンを加熱して、溶媒の不存在下で、又はトルエン、キシレン、ＤＭＳＯ等の溶媒が高温で存在する状況で、遂行されてもよい。アミドカップリングは、トリアルキルアルミニウムの存在下で遂行されてもよい（Ｃｈｅｍ．Ｃｏｍｍｕｎ．，２００８，１１００－１１０２）。
【００９７】
所望の又は必要な場合は、上述のプロセスのいずれにおいても、式（Ｉ）の化合物のいずれかが、薬学的に許容される塩に変換されてもよくこの逆もまた同様であり、又は、１つの塩の形態を他の薬学的に許容される塩の形態に変換してもよい。
【００９８】
他の具体例に従い、本発明は、式（Ｉ）の化合物を備える共結晶を提供するものであり、ここでは、水素結合のためのドナー及び／又はアクセプタとしての機能を果たすことができる基を含有する式（Ｉ）の化合物が、適切な共同結晶の形成体と共結晶を形成することができてもよい。これらの共結晶は、既知の共結晶生成手順によって、式（Ｉ）の化合

物から調製されてもよい。このような手順では、圧砕、加熱、共昇華、共溶融を含み、又は式（Ｉ）の溶液化合物に共結晶の形成体を結晶化状況の下で接触させ、それによって共結晶を孤立させて生成することを含む。

【００９９】

他の具体例に従い、本発明は、薬学的に許容されるキャリアと共に、活性成分として式（Ｉ）の化合物を備える薬剤の組成物又はその薬学的に許容される塩を、任意１つ以上の他の薬剤の組成物と組み合わせて、提供するものである。

【０１００】

他の実施形態では、本発明は、薬剤として式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１０１】

他の実施形態では、本発明は、Ｂｔｋが介在する疾患又は異常症の治療に使用するために、式（Ｉ）又はその薬学的に許容される塩の化合物を提供する。

【０１０２】

他の具体例に従い、ここに記載される薬学的に許容される塩又はその互変異性体の化合物の１つ以上を薬学的に許容されるキャリア等と混合することにより、組成物を調製することで、様々なＢｔｋ関連状況を治療する又は改善してもよい。本開示の薬剤の組成物は、とりわけ従来の造粒、混合、溶解、カプセル化、凍結乾燥、乳化又は水ひプロセスにより、当該技術分野で周知の方法によって製造されてもよい。組成物は、顆粒、粉体、錠剤、カプセルシロップ、坐薬、注射、エマルション、エリクシル剤、懸濁液又は溶液の形態でもよい。この例での組成物は、例えば、経口の投与、経粘膜投与、直腸投与、局所投与、皮下投与のみならず、クモ膜下腔内、静脈、筋肉内、腹膜内、鼻腔内、眼内又は心室内への注射等、各種ルートの投与のために処方されてもよい。この例での発明の化合物又は化合物は、徐放性配合としての注射等、全身系形式よりもむしろ局所に投与されてもよい。

【０１０３】

上記の代表的な剤形の他、薬学的に許容される賦形剤及びキャリアが、当業者に一般に知られており、従ってこの例での本発明に含まれる。このような賦形剤及びキャリアは、例えば、“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ”　Ｍａｃｋ　Ｐｕｂ．Ｃｏ．，Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ（１９９１）に記載される。

【０１０４】

本発明の配合は、短時間作用性、高速放出性、長時間作用性、及び持続放出性を有するように設計されてもよい。従って、医薬組成物は徐放又は低速放出のために処方されてもよい。

【０１０５】

本開示の薬剤の組成物は、例えば、ミセル又はリポソーム、又は他のカプセル化の形態を備えてもよく、又は、長期にわたる保存及び／又は放出効果を提供する長期の放出の形態で投与されてもよい。したがって、医薬組成物は、ペレット又はシリンダに圧縮され、蓄積注射として又はステント等の埋込体として筋内に又は皮下に埋込まれてもよい。このような埋込体は、シリコーン及び生分解性高分子等の既知の材料を使用してもよい。

【０１０６】

薬剤の組成物は投与の方法により、例えば、活性物質の約０．１重量％から約９０重量％以上まで含有してもよい。組成物が用量単位を備える場合、各ユニットは、例えば、約０．１～５００ｍｇ、又はより多量の活性成分を含有してもよい。成人の治療のために使用される投薬量は、投与のルート及び頻度により、例えば、一日あたり約０．１～１０００ｍｇで変動してもよい。

【０１０７】

特定の投薬量は、ＢＴＫ関連の状態、年齢、本体重量、総合的な健康状況、性別、及び被験体の食餌、ドーズ間隔、投与ルート、排出速度及びドラッグの組合せの状況に従い調節されてもよい。有効な量を含有する上記の剤形のいずれかは、ルーチンの実験の範囲内

に適合し、したがって、この例での本発明の範囲内に適合する。一般に、一日の服用量は、典型的には、一度又は分割された服用で、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約５００ｍｇ／ｋｇ／日の範囲でもよい。典型的には、ヒトのための投薬量は、一度又は複数の服用で、約５ｍｇから約１００ｍｇ／日までの範囲でもよい。

【０１０８】

治療的に有効な服用又は量は、投与及び剤形のルートによって変化してもよい。この例での本発明の組成物の中には、高い治療指数を示す配合がある。治療指数は、中毒効果と治療効果の間の服用比である、ＬＤ$_{50}$とＥＤ$_{50}$との比で表現されてもよい。ＬＤ$_{50}$は、人口の５０％にとって致死的服用量であり、ＥＤ$_{50}$は人口の５０％にとって治療的に有効な服用量である。ＬＤ$_{50}$及びＥＤ$_{50}$は、標準的な薬剤の手順により、動物細胞培養又は実験モデルで決定されてもよい。

【０１０９】

他の態様では、本発明は、本発明の化合物を備える薬剤の組成物及び薬学的に許容されるキャリアを提供する。薬剤の組成物は、例えば経口投与、非経口投与及び直腸投与その他の特定のルートの投与のために処方されてもよい。

【０１１０】

本発明の化合物は、以下から選択される指標の治療に有用であってもよい。自己免疫不全、炎症性疾患、アレルギー疾患、気道疾患、例えば喘息及び慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）等の気道疾患、移植拒絶反応；抗体産生、抗原表現、サイトカイン生成又はリンパ器官形成が異常又は好ましくない疾患；慢性関節リウマチを含む、全身発症若年性特発性関節炎（ＳＯＪＩＡ）、痛風、尋常性天疱瘡、特発性血小板減少性紫斑病、全身系エリテマトーデス、多発性硬化症、重症筋無力症、シェーグレン症候群、自己免疫溶血性貧血、抗好中球細胞質抗体（ＡＮＣＡ）関連脈管炎、クリオグロブリン血症、血栓性血小板減少性紫斑病、慢性自己免疫性蕁麻疹、アレルギー（過敏性皮膚炎、接触皮膚炎、アレルギー性鼻炎）、アテローム性動脈硬化、１型糖尿病、２型糖尿病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、膵炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、橋本甲状腺炎、バセドウ病、抗体媒介移植拒絶反応（ＡＭＲ）、移植片対宿主病、Ｂ細胞媒介の超急性、急性及び慢性移植拒絶反応；血栓塞栓性異常症、心筋梗塞症、狭心症、ストローク、虚血性異常症、肺塞栓症；複数のミエローマを含むがこれに限らない造血出所がん；白血病；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；リンパ性白血病；脊髄性白血病；非ホジキンリンパ腫；リンパ腫；真性多血症；慢性リンパ性白血病；マントル細胞リンパ腫、本態性血小板血症；骨髄化生を伴う骨髄線維症；及びワルデンストレーム疾患。

【０１１１】

別の実施形態では、本発明は、治療的に容認可能な量の式（Ｉ）又はその塩の化合物のＢｔｋ－含有投与の調整によって治療される疾患を治療する方法を提供する。さらに別の実施形態では、疾患は前記のリストから選択される。

【０１１２】

本発明の化合物は、１つ以上の他の治療薬で又はそれと同時に、又は前若しくは後に投与されてもよい。本発明の化合物は、同一又は別々の投与ルートで、別途に投与されてもよく、又は、一緒に他の剤として同じ薬剤の組成物中で投与されてもよい。

【０１１３】

他の具体例に従い、本発明の式（Ｉ）の化合物は、単独で用いられてもよく、又はイブルチニブ、ＡＶＬ－２９２、ＯＮＯ－４０５９等のＢＴＫ阻害剤；リツキサン、ＣＤ２０抗体等のＢ細胞欠失タンパク質ベースの治療剤；シクロスポリンＡ又はＦＫ５０６等のカルシニューリン阻害剤；ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、ＣＣＩ７７９、ＡＢＴ５７８、ＡＰ２３５７３、ＡＰ２３４６４、ＡＰ２３６７５、ＡＰ２３８４１、ＴＡＦＡ－９３、バイオリムス－７又はバイオリムス－９等のｍＴＯＲ阻害剤；ＡＢＴ－２８１（ＡＳＭ９８１）等の免疫抑制特性を有するアスコマイシン；コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニソロン、プレドニゾン等のコルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプリン；メトトレキサート；レフ

ルノミド；テリフルノミド；ミゾリビン；エタネルセプト；インフリキシマブ；例えばパクリタキセル、ゲムシタビン、シスプラットイン、ドキソルビシン、５‐フルオロウラシル、イマチニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ゲフィチニブ、ソラフェニブ、エルロチニブ、カンプトセシン、トポテカン、ダウノマイシン、エトポシド、タキソール、ビンブラスチン、ボルテゾミブ、カーフィルゾミブ等の化学療法剤；ミコフェノール酸又は塩；ミコフェノール酸モフェチル；１５－デオキシスペルグアリン又は免疫抑制同族体（類似物又はその誘導体）；イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、ミソプロストール、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェン、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウム、ヒドロキシクロロキン、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、エトリコキシブ等のＮＳＡＩＤ；トファシチニブ、ＬＹ－３００９１０４、ＶＸ－５０９、ＧＬＰＧ－０６３４、ＡＳＰ－０１５、Ｎ－ベンジル－３,４・ジヒドロキシ・ベンジリデン・シアノアセトアミド，ａ－シアノ－（３，４－ジヒドロキシ）］Ｎ－ベンジルシンナムアミド（チルホスチンＡｇ４９０）、プロジギオシン２５－Ｃ（ＰＮＵ１５６８０４）、［４－（４'－ヒドロキシフェニル）－アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン］（ＷＨＩ－Ｐ１３１）、［４－（３'－ブロモ－４'－ヒドロキシルフェニル）－アミノ－６,７－ジメトキシキナゾリン］（ＷＨＩ－Ｐ１５４）、［４－（３',５'－ジブロモ－４'－ヒドロキシルフェニル）－アミノ－６，７－ジメトキシキナゾリン］ＷＨＩ－Ｐ９７、ＫＲＸ－２１、１、３－｛（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチル－３－［メチル－（７Ｈ－ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－アミノ］－ピペリジン－１－イル｝－３－オキソ－プロピオニトリル等のＪＡＫキナーゼ阻害剤であって、例えばモノシトラート（ＣＰ－６９０，５５０とも呼ばれる）等の遊離形態又は薬学的に許容される塩で生成されるもの；ホスタマチニブ等のＳＹＫ阻害剤；ＦＴＹ７２０（フィンゴリモド）等のスフィンゴシン－１－リン酸受容器モジュレータ；ＭＨＣ、ＣＤ２、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ７、ＣＤ８、ＣＤ２５、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ４５、ＣＤ５２、ＣＤ５８、ＣＤ８０、ＣＤ８６又はそれらのリガンド等、白血球レセプタへのモノクローナル抗体等の免疫抑制モノクローナル抗体；ＣＴＬＡ４の細胞外ドメインの少なくとも一部を有している組み換え型結合分子等の他の免疫調節性化合物又はその変異体、例えば非ＣＴＬＡ４タンパク質配列に接合される、ＣＴＬＡ４の少なくとも細胞外部分又はその変異体、例えばＣＴＬＡ４１ｇ（例えば指定ＡＴＣＣ　６８６２９）又はその変異体（例えばＬＥＡ２９Ｙ）等；接着分子阻害剤、例えばＬＦＡ－１拮抗剤、ＩＣＡＭ－１又は－３拮抗剤（ＶＣＡＭ－４拮抗剤又はＶＬＡ－４拮抗剤；又は、反感染性剤から成る群より選択される１つ以上の追加的な治療薬と組み合わせて、用いられてもよい。式（Ｉ）の化合物の更なる組合せパートナーは、ＰＩ３阻害剤（例えばパン、又は、アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ選択性）、ＴＮＦ阻害剤、ＩＬＩベータ阻害剤、ＩＬ１７阻害剤及びＩＬ６又はＩＬレセプタの阻害剤から選択されてもよい。

【０１１４】

一実施形態では、本発明は、哺乳類等すなわちヒト又は非ヒト哺乳類の被験体のＢＴＫ関連状態を治療する又は防止する方法を提供するものであり、ここに記載される１つ以上の化合物の有効な量を被験体に投与することを備える。治療可能な適切な非ヒト被験体には、飼育又は野生の動物、犬、猫等の伴侶動物、馬、牛、他の反すう動物、ブタ、鳥肉、ウサギ等を含む家畜；例えばアカゲザル及びカニクイザルを含むマカク等の猿、マーモセット、タマリン等の霊長類、チンパンジ及びオランウータンを含む類人猿；及びネズミ、マウス、スナネズミ、モルモット等の齧歯動物が含まれる。

【０１１５】

一実施形態では、本発明は、治療において同時、別々の又は逐次使用のための混合調製として、式（Ｉ）及び少なくとも１つの他の治療薬の化合物を備える製品を提供する。一具体例では、治療は、Ｂｔｋキナーゼが介在する疾患又は状態の治療である。混合調剤として提供される製品は、同じ薬剤の組成物の中に式（Ｉ）の化合物及び他の治療薬を一緒に備えている組成物、又は式（Ｉ）の化合物及び他の治療薬を別々の形態、例えばキット

の形態で備えるものを含む。

【０１１６】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）の化合物及び他の治療薬を備える薬剤の組成物を提供する。任意、薬剤の組成物は、上記のように薬学的に許容される賦形剤を備えてもよい。

【０１１７】

また、本発明は、Ｂｔｋが介在する疾患又は状態を治療する方法で使用するための式（Ｉ）の化合物を提供するものであり、式（Ｉ）の化合物は、他の治療薬との投与のために調製される。また、本発明は、Ｂｔｋが介在する疾患又は状態を治療する方法で使用するための他の治療薬を提供するものであり、他の治療薬は、式（Ｉ）の化合物との投与のために調製される。また、本発明は、Ｂｔｋが介在する疾患又は状態を治療する方法で使用するために式（Ｉ）の化合物を提供するものであり、式（Ｉ）の化合物は、他の治療薬と共に投与される。また、本発明は、Ｂｔｋが介在する疾患又は状態を治療する方法で使用するために他の治療薬を提供するものであり、他の治療薬は、式（Ｉ）の化合物と共に投与される。

【実施例】

【０１１８】

実施例

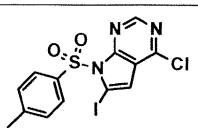
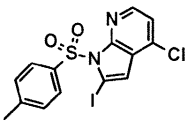
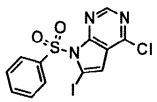
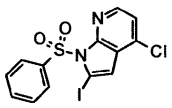
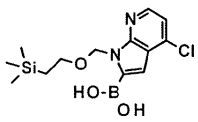
本発明は、以下の例でさらに例示され、そしてそれは、決して制限的と解釈されてはならない。ここに記載される特定の方法及び結果は、単に例示的なだけであることが、当業者には容易に評価されるだろう。中間体及び最終的な化合物の構造は、プロトン核磁気共鳴スペクトル（^{1}Ｈ　ＮＭＲ）及びＬＣＭＳにより確認された。

【０１１９】

中間体ＩＶ－１～ＩＶ－５の合成：

以下の中間体は、以下の表中に説明される参照に記載の通り合成された（表１）

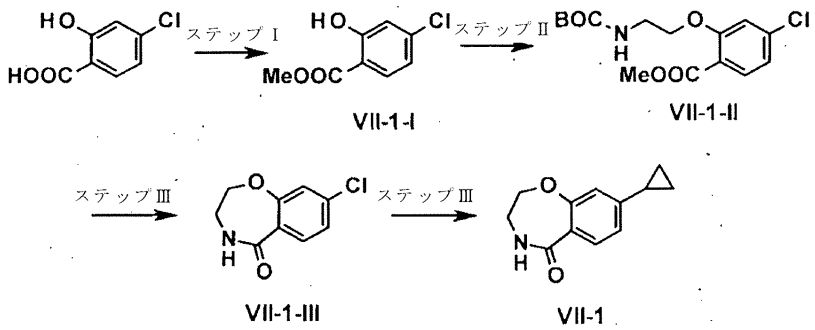
【表１】

番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	参考文献	LCMS $(M+1)^{+}$
IV-1		４－クロロ－６－ヨード－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン	WO03000695	434
IV-2		４－クロロ－２－ヨード－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン	WO2003000688	433
IV-3		７－（ベンゼンスルホニル）－４－クロロ－６－ヨード－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン	WO2010007114	420
IV-4		１－（ベンゼンスルホニル）－４－クロロ－２－ヨード－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン	US20070129364	419
IV-5		［４－クロロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ホウ酸	WO2010003133	327

【０１２０】

中間体ＶＩＩ－１：８－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化１１】



【０１２１】

ステップ－Ｉ：メチル４－クロロ－２－ヒドロキシ－ベンゾアート（ＶＩＩ－１－Ｉ）：４－クロロサリチル酸酸（７５ｇ、４３５．６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８７１ｍＬ）溶液に、Ｃｓ２Ｃ０３（７０．７ｇ、２１７．８ｍｍｏｌ）及びＭｅｌ（２７．５ｍＬ、４３９．９ｍｍｏｌ）を順番に加えた。反応混合物を、室温で一晩中撹拌した。氷冷水（３Ｌ）を反応混合物に加えて、そして、沈殿する固体を濾過し、乾燥して、ＶＩＩ－１－Ｉ（７５ｇ、９２％の収率）を提供した。

【０１２２】

ステップ－ＩＩ：メチル２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］－４－クロロ－ベンゾアート（ＶＩＩ－１－ＩＩ）：無水ＤＭＦ（１Ｌ）中のＶＩＩ－１－Ｉ（１２６．８ｇ、６７９．６ｍｍｏｌ）の溶液に、無水Ｋ２ＣＯ３（１８７：５のｇ、１．３６ｍｏｌ）を加え、室温で３０分間撹拌した。そして、ＴＨＦ（３６０ｍＬ）中のt-ブチルｎ－（２－ブロモエチル）カルバミン酸エステル（２２８．４ｇ、１．０２ｍｏｌ）の溶液を、それに加え、反応混合物を６５の°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物を、次いで、シーライトを通して濾過し、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物にジエチルエーテル（１．５Ｌ）を加え、水（１Ｌ）；ブライン（１Ｌ）で洗浄し、無水フィルタ上で乾燥し、そして、減圧下で濃縮して、粗い中間体のＶＩＩ－１－ＩＩ（２４２ｇ）を提供し；そしてそれは更なる精製なしで用いられた。

【０１２３】

ステップ－ＩＩＩ：８－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－１－ＩＩＩ）

CH_2C1_2（５００ｍＬ）の中に粗ＶＩＩ－１－ＩＩ（２４２ｇ）の溶液に、０℃のＴＦＡ（２５０ｍＬ、３．６８ｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を乾燥させた。トルエン（５００ｍＬ）及びＥｔ３Ｎ（５１２ｍＬ、３．６８ｍｏｌ）をこれに加え、反応混合物を１６時間還流させた。そして、溶媒を減圧下で除去し、氷冷水（５００ｍＬ）を残留物に加えた。沈殿した固体を濾過し、乾燥した。次いで、ジエチルエーテル（２００ｍＬ）中で撹拌し、濾過して、ＶＩＩ－１－ＩＩＩ（４０ｇ、２ステップの収率は２９％）を提供した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　１９８（Ｍ＋１）$^+$。

【０１２４】

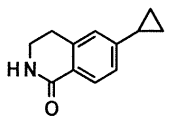
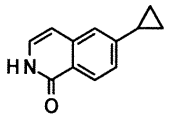
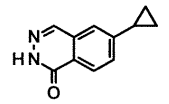
ステップ－ＩＶ：８－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－１）：トルエン：水（１５０ｍＬ＋２０ｍＬ）中のＶＩＩ－１－ＩＩＩ（１０ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（１３．１ｇ、１５２ｍｍｏｌ）、無水Ｋ３ＰＯ４（３２ｇ、１５２．３ｍｍｏｌ）並びにトリシクロヘキシルホスフィン（５．７ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）の懸濁液中を、アルゴンで３０分間パージ

した後、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（２．３ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、反応混合物を、１１０℃で１６時間撹拌した。反応の完了の後、反応混合物は、シーライトを通して濾過され、残留物は酢酸エチル（５０ｍＬｘ　３）で洗浄された。複合有機層は、減圧下で濃縮され、そして、残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に２５％のアセトン）によって精製されて、ＩＮＴ　ＶＩＩ－１（８ｇ、７７％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｒ　２０４（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣ１３、４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７７（ｍ、２Ｈ）；０．９９－１．０４（ｍ、２Ｈ）；１．８６－１．９０（ｍ、１Ｈ）；３．５０（ｑ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）；４．３７（２ｄ、Ｊ＝４．４Ｈｚ、２Ｈ）；６．８０（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）；６．８１（ｄｄ、Ｊ、＝１．２Ｈｚ、Ｊ２＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）；７．３５（ｂｓ、１Ｈ）；７．８９（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１２５】

以下の中間体ＶＩ１－２～ＶＩＩ－４は、以下の表（表２）中に説明される参照の記載の通りに合成された。

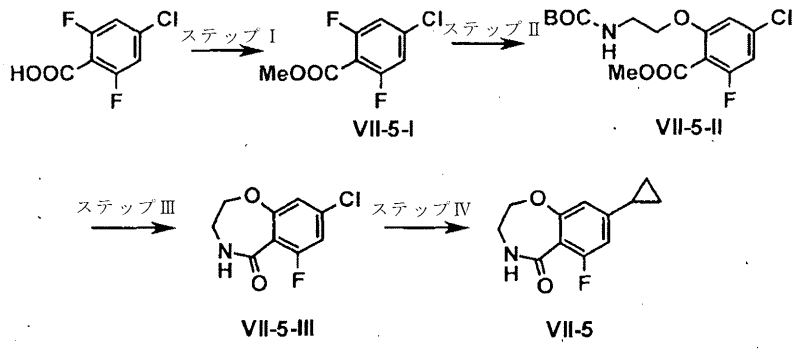
【表２】

番号	構造	ＩＵＰＡＣ名	参考文献	LCMS (M+1)$^+$
VII-2		６－シクロプロピルージヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン	WO2009098144	188
VII-3		６－シクロプロピル－２Ｈ－イソキノリン－１－オン	WO2010000633	186
VII-4		６－シクロプロピル－２Ｈ－フタラジンン－１－オン	WO2007002313	187

【０１２６】

中間体ＶＩＩ－５：８－シクロプロピル－６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化１２】



【０１２７】

ステップ－Ｉ：メチル４－クロロ－２，６－ジフルオロ－ベンゾアート（ＶＩＩ－５－Ｉ）：４－クロロ－２，６－ジフルオロ安息香酸（収率：９３％）を用いて、ＶＩＩ－１－Ｉの合成について記載したと同様にして、中間体ＶＩＩ－５－Ｉを合成した。

【０１２８】

ステップ－ＩＩ：メチル２－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］－４－クロロ－６－フルオロ安息香酸（ＶＩＩ－５－ＩＩ）：ＶＩＩ－５－Ｉ（５ｇ、２４．２ｍｍｏｌ）及びt-ブチルＮ－（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（４．７ｇ

、２９．０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液を－４０℃に冷却し、ＮａＨ（ヘキサンで洗浄）（０．７６ｇ、３１．５ｍｍｏｌ）を、３０分間かけて、少量ずつそれに加えた。
反応混合物を、－２０℃で１時間温熱し、飽和ＮＨ４ＣＩ溶液（１００ｍＬ）を用いてクエンチングした。酢酸エチル（５０ｍＬ）を用いて抽出を行い；複合有機層は、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄され、無水Na_2SO_4上で乾燥され、減圧下で濾過され濃縮された。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に１２％のＥＡ）で精製して、ＶＩＩ－５－１Ｉ（５．２ｇ、収率６１％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　３４８（Ｍ＋１）$^+$。

【０１２９】

ステップ－ＩＩＩ：８－クロロ－６－フルオロ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１,４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－５－ＩＩＩ）：ＶＩＩ－５－Ｉ１（４．８ｇ、１３．８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（メタノール）（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（３０ｍＬＨ２Ｏ中に２．８ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）を加え、この反応混合物を、６０℃で１時間撹拌した。減圧下でＭｅＯＨを除去し、１０％のクエン酸溶液を、反応混合物に加えて酸性（ｐＨ＝４）にした。ＥｔＯＡｃ（酢酸エチル）（５０ｍＬｘ３）を用いて抽出を行い；複合有機層を、水（１００ｍＬ）、（ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。次いで、残留物を、ジオキサン（５０ｍＬ）中の１ＭのＨＣｌ中で、室温で３時間撹拌した。そして、ジオキサンを減圧下で除去し；残留物を、エーテル（３０ｍＬｘ２）で洗浄し乾燥した。次いで、得られた固体を、ＤＭＦ（３０ｍＬ）中に溶解し、そこに、Ｎ－メチルモルホリン（４．２ｍＬ；３８．７ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７．４ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）を順番に加えた。反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。そして、氷冷水は反応混合物に加えられた、及び、得られた固体は濾過された及びＶＩＩ－５－ＩＩＩ（１．８ｇ、６０％の収率）を提供するために乾燥した。得られた固体を濾過して乾燥し、ＶＩＩ－５－ＩＩＩ（１．８ｇ、６０％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：２１６（Ｍ＋１）$^+$

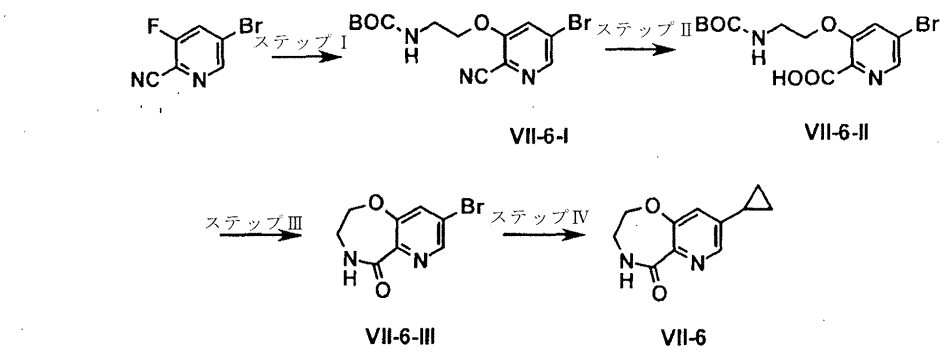
【０１３０】

ステップ－ＩＶ：８－シクロプロピル－６－フルオロ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１、４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－５）：
ＶＩＩ－１の合成について記載されたと同様に、中間のＶＩＩ－５－ＩＩＩ（収率：８０％）を用いて、中間体ＶＩＩ－５を合成した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：２２２（Ｍ＋１）$^+$
^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣ１$_3$、４００ＭＨｚ）δ０．６５－０．６８（ｍ、２Ｈ）；１．０１－１．０４（ｍ、２Ｈ）；１．８１－１．８６（ｍ、１Ｈ）；３．４０（ｑ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）；４．２７（ｔ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、２Ｈ）；６．５７（ｓ、１Ｈ）；６．６２（ｄ、Ｊ＝１　１．２Ｈｚ、ｌ　Ｈ）；７．２８（ｂｓ、１Ｈ）。

【０１３１】

中間体ＶＩＩ－６：８－シクロプロピル－６－フルオロ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１,４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化１３】



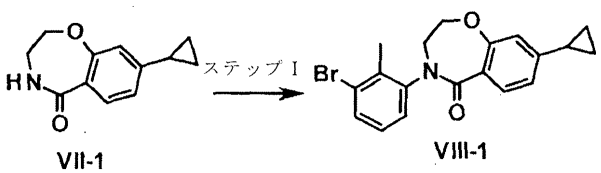
【０１３２】
ステップ－Ｉ：t-ブチルＮ－［２－［（５－ブロモ－２－シアノ－３－ピリジル）オキシ］エチル］カルバメート（ＶＩＩ－６－Ｉ）：５－ブロモ－３－フルオロピコリノニトリル（７．５ｇ、３７．７ｍｍｏｌ）及びt-ブチルＮ－（２－ヒドロキシエチル）カルバメート（７．３ｇ、４５．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液中に、無水Ｋ２Ｃ０３（１０．０ｇ、７５．４ｍｍｏｌ）を加え、この反応混合物を、１００℃で７時間撹拌した。
次いで、氷冷水（１００ｍＬ）をそれに加え、得られた固体を濾過及び乾燥して、ＶＩＩ－６－Ｉ（７．１ｇ、５５％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　３４２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１３３】
ステップ－ＩＩ：５－ブロモ－３－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）エトキシ］ピリジン－２－カルボン酸（ＶＩＩ－６－ＩＩ）：ＶＩＩ－６－Ｉ（５ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（エタノール）（１００ｍＬ）溶液に、水性ＮａＯＨ溶液（４０ｍＬの水の中に４．１ｇ、１０３．７ｍｍｏｌ）を加え、この反応混合物を、１６時間還流した。次いでＥｔＯＨを減圧下で除去し、１０％のクエン酸溶液を用いて残留物を酸性とした。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ２）を用いて抽出を行い；複合有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮して、ＶＩＩ－６－ＩＩ（３．６ｇ、６８％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：３６２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１３４】
ステップ－ＩＩＩ：８－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｆ［１，４］オキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－６－ＩＩＩ）：ＨＣｌガスで、ＶＩＩ－６－ＩＩ（３．６ｇ、９．９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（６０ｍＬ）溶液を、０℃で３時間パージした。反応混合物を、次いで、１６時間還流した。減圧下で溶媒を除去し、残留物を乾燥させた。次いで、１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）及びＴＥＡ（１　３．８ｍＬ、９９ｍｍｏｌ）中で、１６時間還流した。そして、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ＥｔＯＡｃ）にかけて、ＶＩＩ－６－ＩＩＩを提供した（１ｇ、４１％の収率）。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：２４３（Ｍ＋１）$^{+}$；２４５（Ｍ＋３）＋。

【０１３５】
ステップ－ＩＶ：８－シクロプロピル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［２，３－ｆ［１，４］オキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－６）：中間のＶＩＩ－６－ＩＩを用いて、ＶＩＩ－１の合成について記載したように、中間体ＶＩＩ－６を合成した。（収率：８０％）。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　２０５（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$_{d6}$；４００ＭＨｚ）δ０．７９－０．８５（ｍ、２Ｈ）；１．０２－１．０７（ｍ、２Ｈ）；１．９６－２．０１（ｍ、１Ｈ）；３．２９－３．３３（ｍ、２Ｈ）；４．２３（ｔ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）；７．１０（ｓ、１Ｈ）；８．２４（ｓ、１Ｈ）；８．４１（ｂｓ、１Ｈ）。

【０１３６】
中間体ＶＩＩＩ－１：４－（３－ブロモ－２メチル－フェニル）－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン
【化１４】



VII-1　　VIII-1

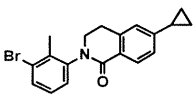
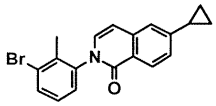
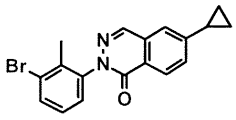
【０１３７】
ステップ－Ｉ：ＶＩＩ－１（９ｇ、４４．３３ｍｍｏｌ）、２、６－ジブロモトルエン

（１６．６ｇ、６６．５ｍｍｏｌ）Ｎ，Ｎ－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２．５２ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）及びK_3PO_4（１８．８ｇ、８８．６６ｍｍｏｌ）のジオキサン溶液を通してアルゴンで３０分間パージを行い、その後、ヨウ化第一銅（３．３７ｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、得られた反応混合物を、１００℃で１６時間加熱した。反応の完了の後（ＴＬＣにより監視）、固体を濾過にて除去し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）を用いてろ液を希釈した。有機層を、水（１００ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。このように得られた粗い製品を、シリカゲルカラムクロマトグラフィによって（ヘキサン中２０％のＥｔＯＡｃを用いて）精製し、標記化合物ＶＩＩＩ－１（７ｇ、４４％）を与えた；ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７２（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（$CDC1_3$、４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．７８（ｍ、２Ｈ）；１．０２－１．０６（ｍ、２Ｈ）；１．８０－１．９３（ｍ、ｌ　Ｈ）；２．３６（ｓ、３Ｈ）；３．８０－３．８２（ｍ、２Ｈ）；４．４２－４．４４（ｍ、２Ｈ）；６．７５（ｓ、１Ｈ）；６．９０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；７．１　１－７．１９（芳香族類、２Ｈ）；７．５５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；７．７６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１３８】

それらの対応する中間体からのＶＩＩＩ－１の合成について記載された同様の手順を用いて、以下の３つの中間体も、合成された。

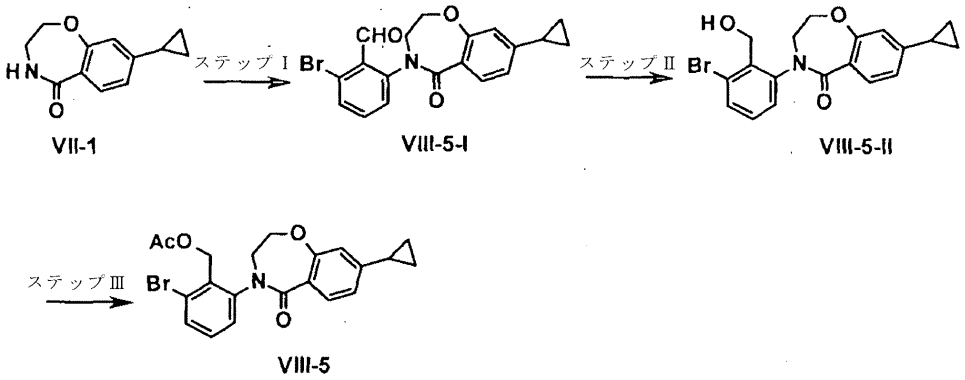
【表３】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ	使用した出発物質
VIII-2	 ２－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）－６－シクロプロピル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z*; 356 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.76-0.80 (m, 2H); 1.00-1.10 (m, 2H); 1.90-2.00 (m, 1H); 2.34 (s, 3H); 3.00-3.06 (m, 1H); 3.16-3.24 (m, 1H); 3.66-3.72 (m, 1H); 3.88-3.95 (m, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H); 7.09-7.18 (芳香族類, 2H); 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H); 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H)	VII-2
VIII-3	 ２－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z*; 364 (M+1)$^+$	VII-3
VIII-4	 ２－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）－６－シクロプロピル－フタラジンン－１－オン	LCMS: *m/z*; 365 (M+1)$^+$	VII-4

【０１３９】

中間体ＶＩＩＩ－５：４－［３－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化１５】



【０１４０】

ステップ－Ｉ：４－（３－ブロモ－２メチル－フェニル）－８－シクロプロピル－２、３－ジヒドロ－１、４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩＩ－５－１）：８－シクロプロピル－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－１,４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩ－１）（２．０ｇ、９．８５ｍｍｏｌ）の１,４－ジオキサン（１０ｍｌ）撹拌溶液に、２、６－ジブロモベンズアルデヒド（５．１４ｇ、１９．７ｍｍｏｌ）、キサントホス（０．１７１ｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４．５０ｇ、１３．７９ｍｍｏｌ、１．４当量）を加えた。反応混合物は、アルゴンを用いて４５分間パージされ、次いで、Ｐｄ（ＤＢＡ）$_2$（０．１１３ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物は、１００℃で１８時間撹拌された。反応混合物は室温に冷却され、シーライトを通して濾過され、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で洗浄された。複合有機層は水（５０ｍＬ）；ブライン（５０ｍＬ）で洗浄さ、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥され、減圧の下で濾過され濃縮されて、粗い製品を提供し、これはカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中２０－２５％の酢酸エチル）によってさらに精製されて、標記化合物ＶＩＩ　１～５－１（１．６０ｇ、４３％）を与えた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３８６．０（Ｍ＋１）$^+$。

【０１４１】

ステップ－ＩＩ：４－［３－ブロモ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－２、３－ジヒドロ－１、４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（ＶＩＩＩ－５－ＩＩ）：ＶＩＩＩ－５－Ｉ（１．６ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）撹拌溶液に、スーパーヒドリド（ＴＨＦ中１Ｍの溶液、８．３ｍＬ、８．２９ｍｍｏｌ）を２０℃で加えた。１５分後、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ溶液（３０ｍＬ）を用いて反応混合物をクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ２）を用いて抽出した。複合有機層は、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄され、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥され、濾過され、減圧下で蒸発されて、粗い製品を与え、これはさらに、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中２５－３０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物ＶＩＩＩ－５－ＩＩ（１．３５ｇ、８５％）を与えた。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　３８８（Ｍ＋１）$^+$。

【０１４２】

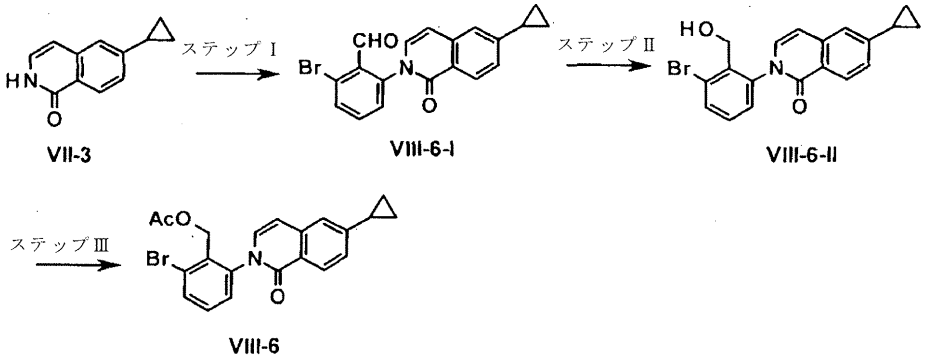
ステップ－ＩＩＩ：［２－ブロモ－６－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２、３－ジヒドロ－１、４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）フェニル］メチルアセテート（ＶＩＩＩ－５）：ＶＩＩＩ－５－ＩＩ（１．３０ｇ、３．３５ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃ１２（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ＴＥＡ（１．０ｍｌ、５．０２ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．６２ｍｌ、６．７１ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（５０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。２時間の撹拌の後、揮発性物質を減圧下で蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中１５－２５％の酢酸エチル）を用いて残留物を精製し、標記化合物ＶＩＩＩ－５（１．３７ｇ、９５％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　３８８（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．７８（ｍ、２Ｈ）；１．０２－１．０７（ｍ、２Ｈ）；１．８６－１．９３（ｍ、１Ｈ）；２．０５（ｓ、３Ｈ）；３．７３－３．７９（ｍ、Ｈ）；３．８７－３．９４（ｍ、１Ｈ）；４．４０－４．５０（ｍ

、２Ｈ）；５．１１（ｄ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）；５．３３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）；６．７４（ｄ、Ｊ＝１．６Ｈｚ、１Ｈ）；６．８９（ｄｄ、Ｊ、＝１．６Ｈｚ、Ｊ２＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）；７．２４－７．２８（芳香族類、１Ｈ）；７．３２（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；７．６３（ｔｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、Ｊ２＝８．０Ｈｚ、ＩＨ）；７．７５（ｄ、Ｊ＝８.０Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１４３】

中間体ＶＩＩ－６：［２－ブロモ－６－（６－シクロプロピル－１－オキソ－２－イソキノリル）フェニル］メチルアセテート

【化１６】



VII-3　VIII-6-I　VIII-6-II　VIII-6

【０１４４】

ステップ－Ｉ：２－ブロモ－６－（６－シクロプロピル－１－オキソ－２－イソキノリル）ベンズアルデヒド（ＶＩＩＩ－６－Ｉ）

ＶＩＩ－３及び２，６－ジブロモベンズアルデヒドを用い、ＶＩＩＩ－１の合成について記載したと同様に、中間体ＶＩＩＩ－６－Ｉを合成した。

【０１４５】

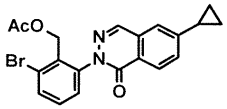
ステップ－ＩＩ及びＩＩＩ：ＶＩＩＩ－６－Ｉを用い、ＶＩＩＩ－５（ステップ－ＩＩ及びステップ－ＩＩＩ）の合成について記載したと同様に、中間体ＶＩＩＩ－６を合成した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　４１１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣ1_{3}、４００ＭＨｚ）δ０．８３－０．８７（ｍ、２Ｈ）；１．０８－１．１３（ｍ、２Ｈ）；１．９５（ｓ、３Ｈ）；２．００－２．０７（ｍ、１Ｈ）；４．９７（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、ＩＨ）；５．２２（ｄ、Ｊ＝１２．４Ｈｚ、ＩＨ）；６．４９（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、ＩＨ）；７．００（ｄ、Ｊ＝７．２Ｈｚ、ＩＨ）；７．１９－７．２２（芳香族類、２Ｈ）；７．２９（ｓ、ＩＨ）；７．３６（ｔ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、ＩＨ）；７．７２（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、ＩＨ）；８．２９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、ＩＨ）。

【０１４６】

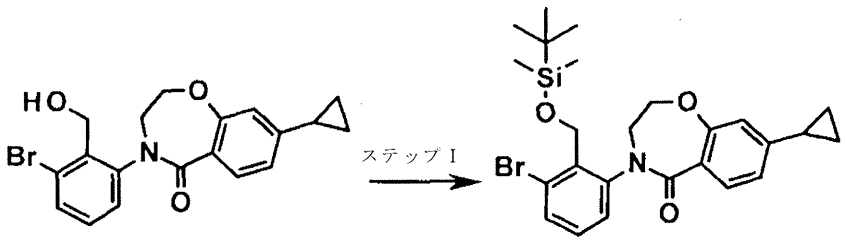
また、ＶＩＩ－４から開始して、同様の反応シーケンス及びＶＩＩＩ－６の合成について記載された手順を用いて、中間体ＶＩＩＩ－７も合成した。

【０１４７】

【表４】

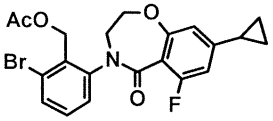
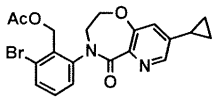
番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ	使用した出発物質
VIII-7	 ［２－ブロモ－６－（６－シクロプロピル－１－オキソ－フタラジン－２－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 413.2 $(M+1)^{+}$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.86-0.91 (m, 2H); 1.16-1.21 (m, 2H); 1.90 (s, 3H); 2.08-2.13 (m, 1H); 5.17 (bs, 2H); 7.35-7.40 (芳香族類, 3H); 7.50 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H); 7.73 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 7.2 Hz, 1H); 8.19 (s, 1H); 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H).	VII-4

【０１４８】
中間体ＶＩＩＩ－８：４－［３－ブロモ－２－［［t-ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン
【化１７】



VIII-5-II　　VIII-8

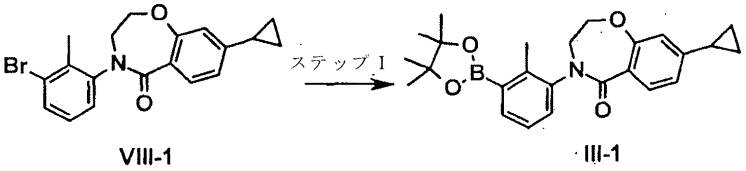
【０１４９】
ステップ－Ｉ：中間体ＶＩＩＩ－５－ＩＩ（３．１ｇ、７．９８ｍｍｏｌ）を、無水ＣＨ２Ｃｌ２（５０ｍＬ）中に溶解し、そこに、イミダゾール（１．３６ｇ、１９．９６ｍｍｏｌ）及びＴＢＤＭＳＣｌ（１．５６ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を順番に０℃で加えた。２時間後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中１０％のＥＡ）に通し、所望の化合物ＶＩＩＩ－８（４ｇ、定量収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５０２．１（Ｍ＋１）$^{+}$。
【０１５０】
中間体ＶＩＩＩ－５の合成につき記載したと同様の反応シーケンス及び手順を用いて、以下の２つの中間体を合成した。
【０１５１】
【表５】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ	使用した出発物質
VIII-9	 ［２－ブロモ－６－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－４－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 448 (M+1)$^{+}$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ 0.79-0.82 (m, 2H); 1.01-1.08 (m, 2H); 1.96-1.98 (m, 1H); 2.00 (s, 3H); 3.73-3.89 (m, 2H); 4.22-4.27 (m, 1H); 4.36-4.42 (m, 1H); 5.05 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.86 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 11.2 Hz, 1H); 7.42-7.50 (芳香族類, 2H); 7.75 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H).	VII-5
VIII-10	 ［２－ブロモ－６－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｆ］［１，４］オキサゼピン－４－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 431 (M+1)$^{+}$	VII-6

【０１５２】
中間体ＩＩＩ－１の合成：８－シクロプロピル－４－［２メチル－３－（４，４，５，５

－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－イル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化１８】



VIII-1　　III-1

【０１５３】

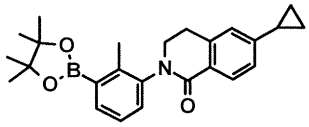
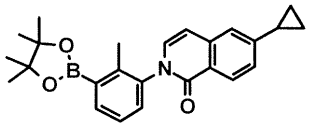
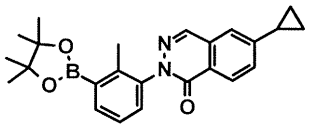
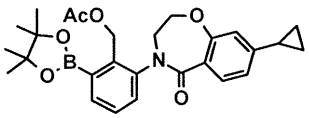
ステップ－Ｉ：ＶＩＩＩ－１（７ｇ、１８．８１ｍｍｏｌ）、ビスピナコラトジボロン（５．７ｇ、２２．５８ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（５．５４ｇ、５６．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１００ｍＬ）溶液を、アルゴンを用いて３０分間パージし、次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ２（０．４１ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、得られた反応混合物を、８０℃で１６時間加熱した。反応の完了の後（ＴＬＣにより監視）、固体を濾過し、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ２）で洗浄した。複合有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。こうして得られた粗い製品を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中５０％のＥｔＯＡｃ）により精製して、標記化合物ＩＩＩ－ｌを与えた（８ｇ、脱臭素化出発材料と一緒の製品の混合物）；ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　４２０．２（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（$CDCl_3$；４００ＭＨｚ）０．７４－０．７８（ｍ、２Ｈ）；１．００－１．０４（ｍ、２Ｈ）；１．２６（ｓ、１２Ｈ）；１．８５－１．９５（ｍ、１Ｈ）；２．４８（ｓ、３Ｈ）；３．６８－３．８８（ｍ、２Ｈ）；４．４３（ｔ、Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）；６．７４（ｓ、１Ｈ）；６．８９（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、ｌ　Ｈ）；７．２３－７．２９（芳香族類、２Ｈ）；７．７６－７．７９（芳香族類、２Ｈ）。

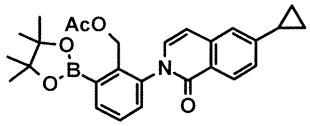
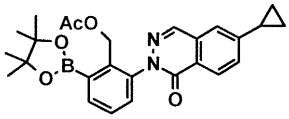
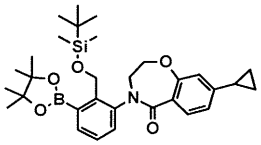
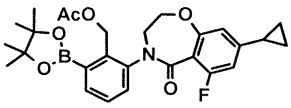
【０１５４】

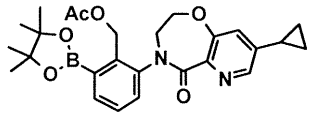
ＩＩＩ－１のために記載したと同様の手順を用いて、以下の中間体を合成した。

【０１５５】

【表６】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ	使用した出発物質
III-2	 ６－シクロプロピル－２－［２メチル－３－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－３,４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z*; 404.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 0.76-0.79 (m, 2H); 1.00-1.10 (m, 2H); 1.35 (s, 12H); 1.90-2.00 (m, 1H); 2.47 (s, 3H); 2.98-3.10 (m, 1H); 3.15-3.23 (m, 1H); 3.65-3.71 (m, 1H); 3.84-3.91 (m, 1H); 6.92 (s, 1H); 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.23-7.29 (芳香族類, 2H); 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H)	VIII-2
III-3	 ６－シクロプロピル－２－［２メチル－３－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］イソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z*; 402.2 $(M+1)^+$	VIII-3
III-4	 ６－シクロプロピル－２－［２メチル－３－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］フタラジン－１－オン	LCMS: *m/z*; 403.2 $(M+1)^+$	VIII-4
III-5	 ［２－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾアゼピン－４－イル）－６－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 478.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 1.01-1.06 (m, 2H); 1.33 (s, 12H); 1.86-1.93 (m, 1H); 2.00 (s, 3H); 3.71-3.77 (m, 1H); 3.87-3.94 (m, 1H); 4.40-4.50 (m, 2H); 5.14 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 5.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 6.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 6.87 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H); 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H)	VIII-5

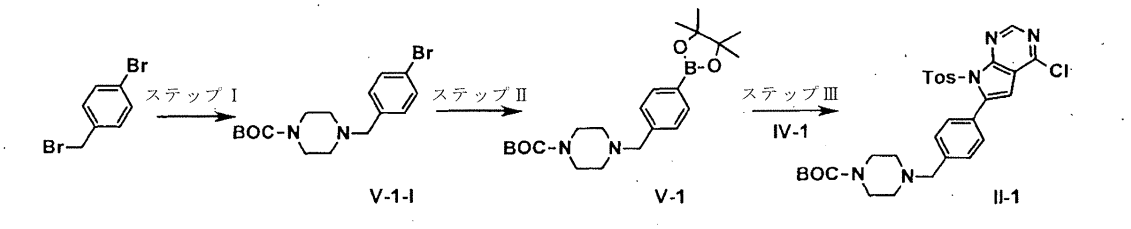
III-6	 ［２－（６－シクロプロピル－１－オキソ－２－イソキノリル）－６－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 460.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.83-0.88 (m, 2H); 1.08-1.13 (m, 2H); 1.34 (s, 12H); 1.90 (s, 3H); 2.00-2.06 (m, 1H); 5.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H); 5.45 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.18-7.22 (芳香族類, 2H); 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H)	VIII-6
III-7	 ［２－（６－シクロプロピル－１－オキソ－フタラジン－２－イル）－６－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 461.4 $(M+1)^+$	VIII-7
III-8	 ４－［２－［［t-ブチル（ジメチル）シリル］オキシメチル］－３－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］－８－シクロプロピル－２,３－ジヒドロ－１,４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z*; 550.3 $(M+1)^+$	VIII-8
III-9	 ［２－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾアゼピン－４－イル）－６－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 496.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 0.73-0.78 (m, 2H); 1.02-1.20 (m, 2H); 1.33 (s, 12H); 1.85-1.92 (m, 1H); 2.00 (s, 3H); 3.56-3.66 (m, 1H); 3.91-4.00 (m, 1H); 4.25-4.50 (m, 2H); 5.22 (d, J = 11.8 Hz, 1H); 5.52 (d, J = 11.9 Hz, 1H); 6.60-6.65 (芳香族類, 2H); 7.39-7.42 (芳香族類, 2H); 7.83-7.85 (aromatic, 1H)	VIII-9

III-10	 ［２－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロピリド［２，３－ｆ］［１，４］オキサゼピン－４－イル）－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチルアセテート	LCMS: *m/z*; 479.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ 0.83-0.84 (m, 2H); 1.05-1.07 (m, 2H); 1.28 (s, 12H); 1.94 (s, 3H); 2.00-2.03 (m, 1H); 3.78-3.82 (m, 2H); 4.30-4.40 (m, 2H); 4.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 5.27 (d, J = 11.6 Hz, 1H); 7.19 (s, 1H); 7.42-7.49 (芳香族類, 2H); 7.76 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 8.30 (s, 1H)	VIII-10

【０１５６】

中間体ＩＩ－ｌ：t-ブチル４－［［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化１９】



【０１５７】

ステップ－Ｉ：t-ブチル４－［（４－ブロモフェニル）メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｖ－Ｉ－１）：４－ブロモベンジルブロミド（５ｇ、２０ｍｍｏｌ）及びＮ－Ｂｏｃピペラジン（４．４７ｇ、２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中の混合物に、Ｋ２ＣＯ３（５．５２ｇ、４０ｍｍｏｌ）を加え、この反応混合物を、１６時間室温で撹拌した。反応の完了の後（ＴＬＣにより監視）、反応混合物を水（１００ｍＬ）の中に注入し、酢酸エチル（３０ｍＬｘ３）で抽出した。複合有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い製品Ｖ－１－Ｉを与えた。

この化合物は、精製なしで次のステップに用いられた。

【０１５８】

ステップ－ＩＩ：t-ブチル４－［［４－（４、４、５、５－テトラメチル－１、３、２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｖ１号）

Ｖ－１－Ｉ（７．５ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）、ビスピナコラトジボロン（８ｇ、３１．７ｍｍｏｌ）及びＫＯＡｃ（４．１ｇ、４２．２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（５０ｍＬ）中の混合物を、アルゴンを用いて３０分間パージし、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．７７ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を、９０℃で１６時間加熱した。反応の完了の後（ＴＬＣにより監視）、水（１００ｍＬ）を反応混合物に加え、製品をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ３）で抽出した。複合有機層を、水（１００ｍＬ）；ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗い製品を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（CH_2Cl_2中２－２０％のＭｅＯＨ）によって精製して、標記化合物Ｖ１号（７ｇ、８２％）を与えた。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　４０３．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０１５９】

ステップ－ＩＩＩ：t-ブチル４－［［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル

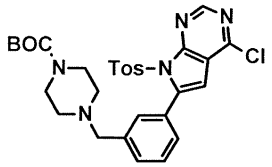
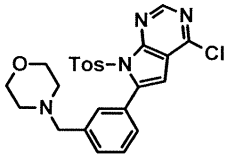
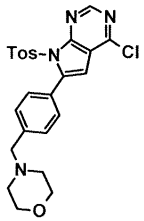
）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（ＩＩ－ｌ）：ＩＶ－Ｉ（０．５ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びＶ－１（０．３２ｇ、０．８ｍｍｏｌ）の混合物を、ジオキサンと水との混合物（４：１．１２ｍＬ）中に溶解し、これにK_2CO_3（０．３１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、アルゴンを用いて３０分間パージし、その後、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．０９ｇ、０．１　１ｍｍｏｌ）を付加した。得られた反応混合物を、１００℃で４時間加熱した。反応の完了の後（ＴＬＣにより監視）、水（３０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。

有機層を分離し、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄して、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。この粗い製品を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中１５％のＥｔＯＡｃ）により精製し、標記化合物ＩＩ－１（０．４３５ｇ、６５％）を与えた。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　５８２．２（Ｍ＋１）$^+$。

ＩＩ－ｌの合成につき記載した手順と同様のシーケンスを用いて、以下の中間体を、対応する出発材料から合成した。

【０１６０】

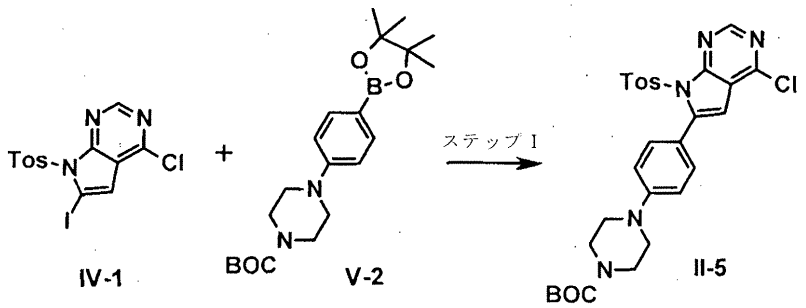
【表７】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-2	 ｔｅｒｔ-ブチル４－［［３－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペラジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z*; 582.2 $(M+1)^+$
II-3	 ４－［［３－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］モルフォリン	LCMS: *m/z*; 483.1 $(M+1)^+$
II-4	 ４－［［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］モルフォリン	LCMS: *m/z*; 483.1 $(M+1)^+$

【０１６１】

中間体ＩＩ－５：t-ブチル４－［４－（４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］ピペラジン－１－カルボキシレート

【化２０】



【０１６２】

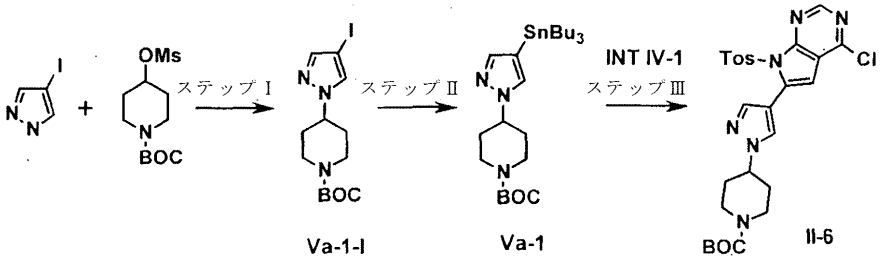
t-ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ピペラジン－１－カルボキシレート（中間体ＩＩ－５）の合成：

ジオキサン（２４ｍＬ）及び水（６ｍＬ）の混合物中、ＩＶ－１（１．５ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、４－［４－（４,４,５,５－テトラメチル－［１,３,２］ジオキサボロラン－２－イル）－フェニル］－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルＶ‐２（ＷＯ２００３／０４１６４９に述べられた通りに調製）（１．３４ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）及び粉末状の２ＣＯ３（０．９５４ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）の溶液に対して、アルゴンを１５分間通してパージした。$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．２８２ｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）を、この混合物に加え、次いで、９０℃で８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に３０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標記化合物ＩＩ－５（０．５５ｇ、３０％）を与えた；ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　５６８．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０１６３】

中間体ＩＩ－６：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ピラゾール－１－１］ピペリジン－１－カルボキシレート：

【化２１】



【０１６４】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヨードピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ＶＡ－１－１）：ＮａＨ（６０％の懸濁液、１．１３ｇ、２８．４ｍｍｏｌ）を少量ずつ、４－ヨードピラゾール（５ｇ、２５．７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に０℃で加え；それを１時間撹拌した。そして、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルピペリジン－１－カルボキシレート（ＣＡ：１４１６９９－５９－４）（６．５ｇ、３２．７ｍｍｏｌ）を、この反応混合物に加え、それを１００℃で１６時間撹拌した。次いで、それを、NH_4Cl（１００ｍＬ）の飽和溶液で冷却及びクエンチした。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬｘ２）を用いて抽出を行い；複合有機層を、水（１００ｍＬ）；（ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い製品を提供し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に２０％のＥｔＯＡｃ）によりさらに精製して、標記化合物Ｖａｌ－Ｉ（４ｇ、４１％）を与えた。ＬＣ

ＭＳ；ｍ／ｚ　３７８．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１６５】

ステップ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－トリブチルスタニルピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（ＶＡ－１）：ｎ－ＢｕＬｉ（ＴＨＦ中に１．６Ｍ、５ｍＬ、７．９６ｍｍｏｌ）を、Ｖａ－１－Ｉ（１．５ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に－７８℃で加え、それを１時間撹拌した。そして、ｎ－Ｂｕ$_{3}$ＳｎＣｌ（２．２ｍＬ、７．９６ｍｍｏｌ）を、この反応混合物に－７８℃で加え、反応混合物を室温へと２時間以上温めた。飽和ＮＨ４ＣＩ溶液（３０ｍＬ）を、反応混合物に加え、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ２）を用いて抽出を遂行した。複合有機層を、水（５０ｍＬ）；ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い製品を提供し、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に１０％のＥｔＯＡｃを用いた）によってさらに精製して、標記化合物Ｖａ－１（０．５ｇ、２３％）を与えた。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　５４１．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１６６】

ステップ－ＩＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｈ－６）：アルゴンを、ＩＶ－１（０．２５ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＶＡ－１（０．４７ｇ、０．８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．５ｍＬ）溶液に通し、１５分間パージを行った。

【０１６７】

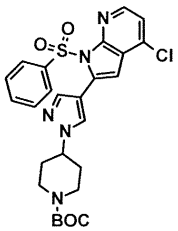
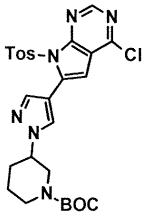
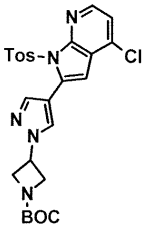
そして、ＰｄＣｌ$_{2}$（ＰＰｈ３）$_{2}$（０．０２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をそれに加え、この反応混合物を、１００℃で３時間撹拌した。次いで、水（２５ｍＬ）をそれに加え、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬｘ２）を用いて抽出を行った。複合有機層を、水（５０ｍＬ）；ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い製品を提供し、それを、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に３０％のＥｔＯＡｃを用いた）によってさらに精製して、標記化合物ＩＩ－６（０．１７ｇ、２３％）を与えた。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　５５７．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＤＭＳＯ$_{d6}$；４００ＭＨｚ）δ１．４２（ｓ、９Ｈ）；１．７５－１．９０（ｍ、２Ｈ）；２．０２－２．１０（ｍ、２Ｈ）；２．３４（ｓ、３Ｈ）；２．９５（ｂｓ、２Ｈ）；４．０２－４．０８（ｍ、２Ｈ）；４．４４－４．４９（ｍ、１Ｈ）；６．８８（ｓ、１Ｈ）；７．３８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；７．７１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．７７（ｓ、１Ｈ）；８．２１（ｓ、１Ｈ）；８．８０（ｓ、１Ｈ）。

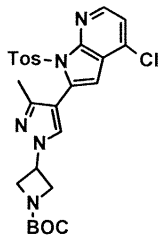
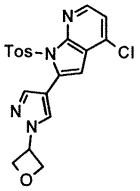
【０１６８】

ＩＩ－６について記載の同様の反応条件を用いて、以下の中間体を合成した。

【０１６９】

【表８】

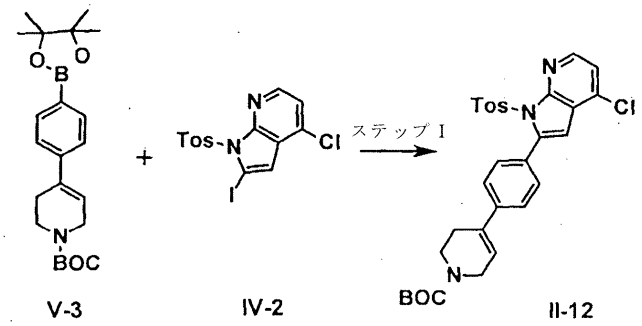
番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-7	 ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－（１－ベンゼンスルホニル）－４－クロロ－ピロロ［２、３ｂ］ピリジン－２－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z* 542.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 1.48 (s, 9H); 1.94-2.10 (m, 2H); 2.20-2.30 (m, 2H); 2.80-3.00 (m, 2H); 4.20-4.40 (m, 3H); 6.59 (s, 1H); 7.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H); 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H); 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.68 (s, 1H); 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 7.81 (s, 1H); 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H).
II-8	 ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）ピラゾール－１－イル］ピペリジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z*; 557.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) δ 1.42 (s, 9H); 1.50-1.60 (m, 1H); 1.72-1.80 (m, 1H); 1.98-2.20 (m, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.90-3.00 (m, 1H); 3.10-3.30 (m, 1H); 3.76-3.90 (m, 1H); 4.00-4.40 (m, 2H); 6.88 (s, 1H); 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.80 (s, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.81 (s, 1H)
II-9	 ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２、３ｂ］ピリジン－２－イル）ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z*; 528.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) 1.43 (s, 9H); 2.32 (s, 3H); 4.15-4.25 (m, 2H); 4.30-4.45 (m, 2H); 5.30-5.34 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.93 (s, 1H); 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 8.33 (s, 1H).

II-10	 ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２、３ｂ］ピリジン－２－イル）－３－メチル－ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z*; 542.2 $(M+1)^+$
II-11	 ４－クロロ－２－［１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－イル］－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２、３ｂ］ピリジン	LCMS: *m/z*; 429.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6; 400 MHz) 2.32 (s, 3H); 4.90-5.00 (m, 4H); 5.68-5.76 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 7.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 7.94 (s, 1H); 8.31 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H); 8.33 (s, 1H).

【０１７０】

中間体１１－１２：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート

【化２２】



【０１７１】

ステップ－Ｉ：アルゴンを、ＩＶ－２（０．８４ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）、Ｖ－３（０．７５ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）（ＷＯ２００９／１１４１８０に記載の通り合成）及び２Ｃ０３（０．５３ｇ、３．９ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（１５ｍＬ＋４ｍＬ）溶液を通して、３０分間パージを行った。

【０１７２】

そして、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－ＤＣＭ（０．１５８ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、この反応混合物に加え、アルゴンで５分間再びパージした。

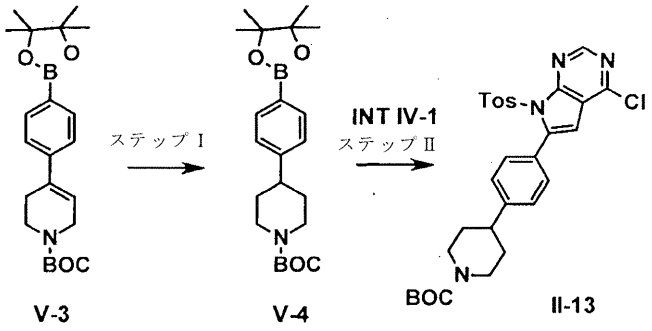
それを次いで、１００℃で３時間撹拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、粗い製品を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に５０％のＥｔＯＡｃ）に通して、ＩＩ－１２（０．９６ｇ、８７％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５６４．１（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（$CDCl_3$；４００ＭＨｚ）δ１．５３（ｓ、９Ｈ）；２．３５（ｓ、３Ｈ）；２．５５－２．６５（ｍ、２Ｈ）；３．６０－３．７０（ｍ、２Ｈ）；４．１０－４．２０（ｍ、２Ｈ）；６．１８（ｂｓ、１Ｂ）；６．６１（ｓ、１Ｈ）；７

．１７－７．２１（芳香族類、３Ｈ）；７．４８（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；７．５３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；７．７６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；８．３５（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１７３】

中間体ＩＩ－１３：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２３】



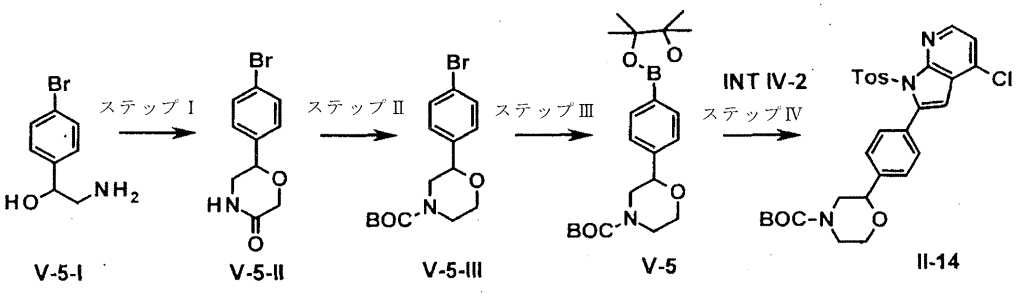
【０１７４】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４、４、５、５－テトラメチル－１、３、２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｖ－４）：Ｖ－３（１．４ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．１４ｇ）を加え、この反応混合物を、$Ｈ_2$雰囲気（バルーン圧力）の下で、１６時間撹拌した。触媒を濾過により取り除き、ろ液を減圧下で濃縮して、Ｖ－４（１．３ｇ、９１％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；３３２．１［（Ｍ－ｔｅｒｔ－Ｂｕ）＋１］＋。ステップ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］ピペリジン－１－カルボキシレート（ＩＩ－１３）：中間体Ｖ－４及びＩＶ－１を用いたＩＩ－１２の合成について記載されると同様に、標記化合物を合成した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５６７．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（$ＣＤＣ１_3$；４００ＭＨｚ）δ１．２４（ｓ、９Ｈ）；１．６４－１．７４（ｍ、２Ｈ）；１．８８－１．９６（ｍ、３Ｈ）；２．３４（ｓ、３Ｈ）；２．７２－２．９２（ｍ、２Ｈ）；４．２０－４．４０（ｍ、２Ｈ）；６．５８（ｓ、１Ｈ）；７．２５（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．３１（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；７．４５（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；７．８１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；８．８２（ｓ、１Ｈ）。

【０１７５】

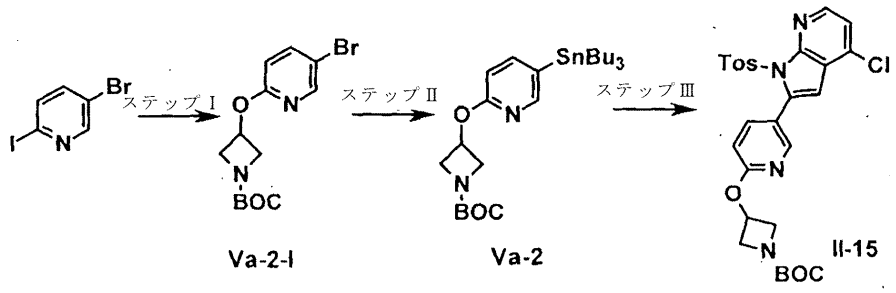
中間体ＩＩ－１４：ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル］モルフォリン－４－カルボキシレート

【化２４】



【０１７６】
ステップ－Ｉ：６－（４－ブロモフェニル）モルフォリン－３－オン（Ｖ－５－ＩＩ）：Ｖ－５－Ｉ（ＣＡ：４１の１４７－８２－４）（４．５ｇ、２０．０ｍｍｏｌ）のＣＨ２Ｃ１２（１００ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１ｇ、１００ｍＬ、２５．０ｍｍｏｌ）を加え、これを０℃に冷却した。クロロアセチルクロライド（２．５ｍＬ、３１．０ｍｍｏｌ）を、これに加え、この反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。そして、有機層を、１ＮのＨＣｌ（５０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で分離及び洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。得られた残留物を、ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、これに、ＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中のＫＯＨ（２．０ｇ、３５ｍｍｏｌ）を、一滴ずつ室温で加えた。これを１６時間撹拌し、その後濃縮した。水をこの残留物に加え、CH_2Cl_2（５０ｍｌｘ２）を用いて抽出を行った。複合有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。この残留物を、ジエチルエーテル（３０ｍＬ）中で撹拌し、濾過して、Ｖ－５－Ｉ１（１．７ｇ（純度６２％））を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；２５６の$(M+1)^+$。
【０１７７】
ステップ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－ブロモフェニル）モルフォリン－４－カルボキシレート（Ｖ－５－ＩＩＩ）：Ｖ－５－ＩＩ（１．７ｇ、６．６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＨＦ（３７．８ｍＬ、３９ｍｍｏｌ）中の１ＭのBH_3を加え、この反応混合物を１６時間還流した。その後、濃ＨＣＩ（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、１時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、そして、１Ｎ　ＮａＯＨ溶液（５０ｍＬ）を残留物に加えた。ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬｘ２）を用いて、抽出を行った。複合有機層を、水（３０ｍＬ）；ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い製品を提供し、これをCH_2Cl_2（２０ｍＬ）中に溶解した。これに、ＴＥＡ（１．９ｍＬ、１４．０ｍｍｏｌ）及び$(Boc)_2O$（１．９ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１６時間撹拌した後、溶媒を減圧下で除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィを用いて残留物を精製して、Ｖ－５－ＩＩ（１．５ｇ、２ステップの収率は１９％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；２８６［（Ｍ－ｔｅｒ－Ｂｕ）＋１］$^+$。
【０１７８】
ステップ－ＩＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－（４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル］モルフォリン－４－カルボキシレート（Ｖ－５）：ＩＩ－１の合成に関してステップ－ＩＩに記載と同様に、この中間体を合成した（Ｖ－５及びＩＶ－２を用い、収率５８％）。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；３３４［（Ｍ－ｔｅｒｔ－Ｂｕ）＋１］$^+$。ステップ－ＩＶ：ｔｅｒｔ－ブチル２－［４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル］モルフォリン－４－カルボキシレート（ＩＩ－１４）：ＩＩ－１２の合成について記載されるように行った（ＩＩ－１４－ＩＶ及びＩＶ－２を用い、収率３５％）。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５６８．２（Ｍ＋１）$^+$。
【０１７９】
中間体ＩＩ－１５：ｔｅｒｔ－ブチル３－［［５－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリジル］オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート

【化２５】



【０１８０】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（５－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（ＶＡ－２－Ｉ）：１－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシアゼチジン（４．０ｇ、２３ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（３０ｍＬ）に溶解し０℃に冷却した。これに、ＮａＨ（６０％の懸濁液、０．８３ｇ、３４ｍｍｏｌ）を加え、これを１５分間撹拌した。そして、５－ブロモ－２－ヨードピリジン（６．５ｇ、２３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液をこれに加え、この反応混合物を７０℃で５時間撹拌した。続いて、これを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）を用いて希釈した。有機層を、水（１５０ｍＬｘ２）、（ブライン（１５０ｍＬ））で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。得られた残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に１０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、ＶＡ－２－１（４．５ｇ、５９％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；３２９。

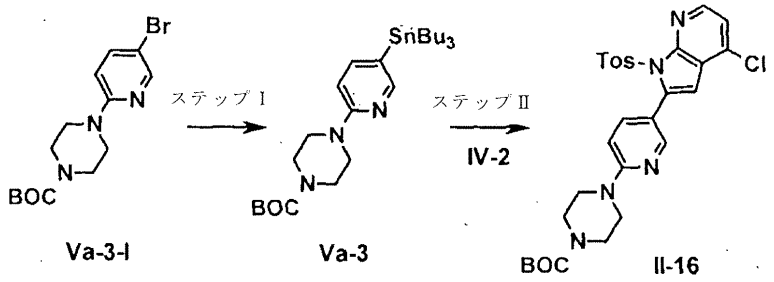
【０１８１】

ステップ－ＩＩ及びステップ－ＩＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル３－［（５－ブロモ－２－ピリジル）オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（ＶＡ－２）及びｔｅｒｔ－ブチル３－［［５－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリジル］オキシ］アゼチジン－１－カルボキシレート（ＩＩ－１５）：同様の手順は、中間のＩＩ－６の合成についてステップ－ＩＩ及びＩＩＩに記載と同様に、ＩＩ－１５の合成のために追従された。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５５５．３（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣ１３；４００ＭＨｚ）０　１．４７（ｓ、９Ｈ）；２．３５（ｓ、３Ｈ）；４．０３－４．０７（ｍ、２Ｈ）；４．３６－４．４０（ｍ、２Ｈ）；５．３８－５．４５（ｍ、１Ｈ）；６．６１（ｓ、ｌＨ）；６．８９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）；７．２０（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．２３（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）；７．７３（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．８５（ｄｄ、Ｊ／＝２．４Ｈｚ、Ｊ２＝８．４　Ｈｚ，１Ｈ）；８．２１（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）；８．３７（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１８２】

中間体ＩＩ－１６：ｔｅｒｔ－ブチル４－［５－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリジル］ピペラジン－１－カルボキシレート：

【化２６】



【０１８３】

中間体ＩＩ－６の合成に関して記載された手順を用いて、この中間体を合成した［ＶＡ－３－１（ＣＡ：１３７４７－９７－８）及びＩＶ－２から出発］。

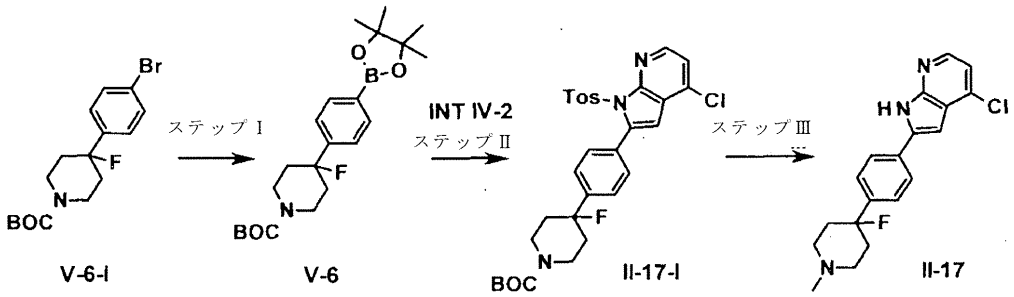
【０１８４】

ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５６８．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣＩ３；４００ＭＨｚ）δ１．５３（ｓ、９時間）；２．３３（ｓ、３Ｈ）；３．５６－３．６２（ｍ、４Ｈ）；３．６６－３．７０（ｍ、４Ｈ）；６．５６（ｓ、１Ｈ）；６．７４（ｄ、Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）；７．１７（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．２０（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）；７．２６（ｓ、１Ｈ）；７．７２（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．７７（ｄｄ、Ｊ、＝２．０Ｈｚ、Ｊ２＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）；８．２８（ｄ、Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）；８．３４（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１８５】

中間体ＩＩ－１７：４－クロロ－２－［４－（４－フルオロ－１－メチル－４－ピペリジル）フェニル］－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【化２７】



【０１８６】

ステップ－Ｉ及びステップ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｈ－１７－Ｉ）：ＩＩ－１２の合成のために記載された手順に従い、Ｖ６及びＩＶ－２を用いて中間体ＩＩ－１７－１を合成した。中間体Ｖ６は、Ｖ－６－１から合成された（ＷＯ２００９／１５１５９８に記載の通り合成）。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５８４．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１８７】

ステップ－ＩＩＩ：４－クロロ－２－［４－（４－フルオロ－１－メチル－４－ピペリジル）フェニル］－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（ＩＩ－１７）：ジオキサン溶液（１０ｍＬ）中４ＭのＨＣｌを、ＩＩ－１７－１（１．２ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）溶液に室温で加え、この反応混合物を１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル（１０ｍＬ×２）で洗浄した。続いて残留物に飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）を加え、得られた固体を濾過し、乾燥して、対応するＢｏｃ－及びトシル－脱保護中間体（０．６ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を提供し、これをＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解した。ホルマリン（３７％、０．７ｍＬ、

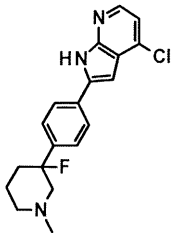
２１．８ｍｍｏｌ）をこれに加え、この反応混合物を１時間還流した。そして、$NaBH_3CN$（０．１７ｇ、２．７３ｍｍｏｌ）を０℃で反応混合物に加え、２時間撹拌した。溶媒を減圧の下で除去し、残留物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解した。有機層を水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィ（CH_2Cl_2中に５％のＭｅＯＨ）を用いて残留物を精製し、所望の中間のＩＩ－１７を提供した（０．３２ｇ、２ステップの収率は４５％）。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；３４４．１（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＤＭＳＯｄ６；４００ＭＨｚ）δ１．２０－１．３０（ｍ、２Ｈ）；１．８８－１．９４（ｍ、２Ｈ）；２．０５－２．２０（ｍ、２Ｈ）；２．２６（ｓ、３Ｈ）；２．７０－２．７６（ｍ、２Ｈ）；７．０２（ｓ、１Ｈ）；７．２１（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）；７．５３（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；８．０１（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；８．１８（ｄ、Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）；１２．５５（ｂｓ、１Ｈ）。

【０１８８】

以下の中間体ＩＩ－１８を、ＩＩ－１７の合成について記載したと同様の反応シーケンス及び手順を用いて、合成した。

【０１８９】

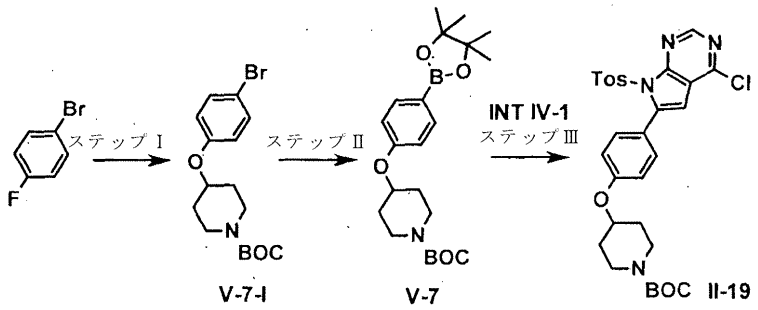
【表９】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-18	 ４－クロロ－２－［４－（３－フルオロ－１－メチル－３－ピペリジル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン	LCMS: *m/z* 344.1 (M+1)$^+$

【０１９０】

中間体ＩＩ－１９：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェノキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート

【化２８】



【０１９１】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ブロモフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｖ－７－１）：Ｖ－７－１は、ＷＯ２０１０／０４８１４９に記載の通り合成された。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；３５６（Ｍ＋１）$^+$。

【０１９２】

ステップ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｖ

－７）：Ｖ－７は、ＷＯ２００８／０７８０９１に記載の通り合成された。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；４０４．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０１９３】

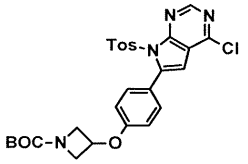
ステップ－ＩＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］、ピリミジン－６－イル］フェノキシ］ピペリジン－１－カルボキシレート（ＩＩ－１９）：ＩＩ－１９は、１１－１２の合成に関して記載したと同様の手順に従い合成された。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　５８３．３（Ｍ＋１）$^{+}$。１Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣ１３；４００ＭＨｚ）δ１．２４（ｓ、９Ｈ）；１．７６－２．１０（ｍ、４Ｈ）；２．３８（ｓ、３Ｈ）；３．３６－３．４２（ｍ、２Ｈ）；３．７０－３．７７（ｍ、２Ｈ）；４．５６－４．６０（ｍ、１Ｈ）；６．５４（ｓ、１Ｈ）；６．９９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．２４（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．４２（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．７９（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；８．８１（ｓ、１Ｈ）。

【０１９４】

ＩＩ－１９に対して記載されたと同じ反応シーケンス及び手順を用いて、以下の中間のＩＩ－２０が合成された。

【０１９５】

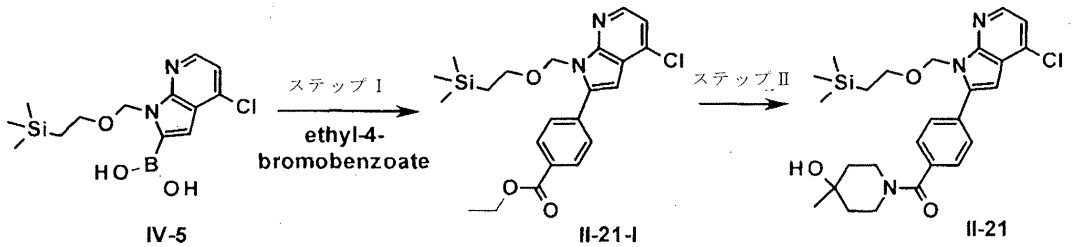
【表１０】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-20	 ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］アゼチジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z* 555.2 (M+1)$^{+}$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 1.24 (s, 9H); 2.38 (s, 3H); 4.00-4.16 (m, 2H); 4.30-4.39 (m, 2H); 4.94-5.00 (m, 1H); 6.54 (s, 1H); 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 8.82 (s, 1H)

【０１９６】

中間体ＩＩ－２１：［４－［４－クロロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル］－（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）メタノン

【化２９】



【０１９７】

ステップ－Ｉ：エチル４－［４－クロロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｂ］、ピリジン－２－イル］ベンゾアート（ＩＩ－２１－Ｉ）：K_2CO_3（６．７ｇ、４８．９６ｍｍｏｌ）の水（１０ｍＬ）溶液を、ＩＶ－５（４ｇ、１２．２４ｍｍｏｌ）及びエチル－４－ブロモベンゾエート（２．０ｍＬ、１２．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）溶液に加え；これをアルゴンで３０分間パージした。そして、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１．４ｇ、１．２２ｍｍｏｌ）をこれに加え、パージをさらに１０分間続けた。その後反応混合物を、９０℃で１２時間撹拌した。その後、これを室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を用いて希釈した。有機層を、ブライン

（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。残留物を、 シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に１０％のＥｔＯＡｃ）を用いて精製して、ＩＩ－２１－Ｉ（３．８ｇ、７２％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；４３１（Ｍ＋１）$^+$。

【０１９８】

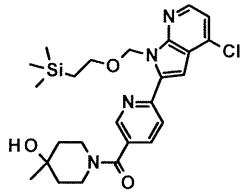
ステップ－ＩＩ：［４－［４－クロロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］フェニル］－（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）メタノン（ＩＩ－２１）：ＩＩ－２１－１（２．０ｇ、４．６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（０．９３ｇ、２３．２ｍｍｏｌ、８ｍＬ）を加え、この反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。これはその後、１０％のクエン酸溶液を用いて酸性化され、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬｘ２）を用いて抽出が行われた。複合有機層を、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮して、対応する酸性の中間体を提供し（１．３ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）、これはＤＭＦ（１５ｍＬ）に溶解された。これに、４－メチルピペリジン－４－オル（ＣＡ：３９７０－６８－１）（０．９７ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（２．１ｍＬ、１２．８８ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１．８３ｇ、４．８３ｍｍｏｌ）を加え；この反応混合物を、室温で１６時間撹拌した。その後、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を用いてこれを希釈し、水（１００ｍＬ×２）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。そして、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に２０％のアセトン）を用いて残留物を精製し、１１－２１（０．７ｇ、３０％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５００．２（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３、４００ＭＨｚ）０．１６（ｓ、９Ｈ）；１．０１（ｔ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；１．３６（ｓ、３Ｈ）；１．７２－１.７５－（ｍ、４Ｈ）；３．４１－３．５９（ｍ、４Ｈ）；３．７９（ｔ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；４．４０（ｂｓ、１Ｈ）；５．６９（ｓ、２Ｈ）；６．７６（ｓ、１Ｈ）；７.１９（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）；７．５６（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；７．９０（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；８．２６（ｄ、Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）。

【０１９９】

ＩＩ－２１の合成について記載したと同様の手順を用いて、以下の中間体ＩＩ－２２を合成した。

【０２００】

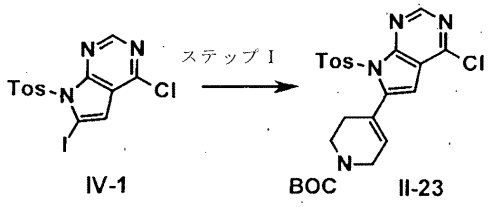
【表１１】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-22	 ［６－［４－クロロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３－ピリジル］－（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）メタノン	LCMS: *m/z* 501.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.01 (s, 9H); 0.97 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); 1.49 (s, 3H); 1.83-2.20 (m, 4H); 3.41-3.59 (m, 4H); 3.69 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); 4.57 (bs, 1H); 6.37 (s, 2H); 7.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 7.42 (s, 1H); 8.03 (dd, *J* = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H); 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 8.44 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H)

【０２０１】

中間体ＩＩ－２３：ｔｅｒｔ-ブチル４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｄ］、ピリミジン－６－イル］－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート

【化３０】



【０２０２】

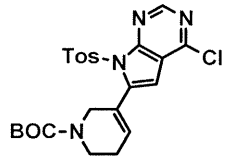
ステップ－Ｉ：ＩＶ－１（３ｇｍ、６．９２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル４－（４、４、５（５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル））－３、６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（ＷＯ２０１０／００５７８３Ａ１に述べられた手順に従った調製）（１．４９ｇｍ、４．８４ｍｍｏｌ）のジオキサン（６０ｍＬ）混合物に、Ｋ２Ｃ０３（１．９ｇｍ、１３．８４ｍｍｏｌ）の水（１２ｍＬ）溶液を加え、アルゴンを用いて得られた反応混合物を２０分間パージした。得られた溶液に、Ｐｄ（ＰＰｈ３）４（０．０７８ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加え、９０－９５℃で４時間加熱した。この反応混合物を、氷冷水（１００ｍＬ）中に注入し、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。複合有機層を、ブライン溶液（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗い製品を提供し、これを、カラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に２０％のＥｔＯＡｃ）によって精製して、標記化合物ＩＩ－２３（１ｇ、３１．８％）を与えた；ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　４８９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２０３】

以下の中間体ＩＩ－２４は、ＩＩ－２３について記載される同様の手順に従って合成された。

【０２０４】

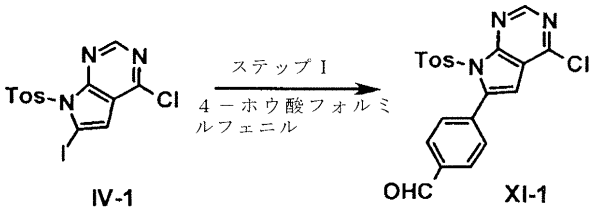
【表１２】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-24	 ｔｅｒｔ-ブチル５－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［2,3－ｄ］、ピリミジン－６－イル］－3,6－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート	LCMS: *m/z* 489.1 $(M+1)^+$

【０２０５】

中間体ＸＩ－１：４－［４－クロロ－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンズアルデヒド

【化３１】



IV-1　　XI-1

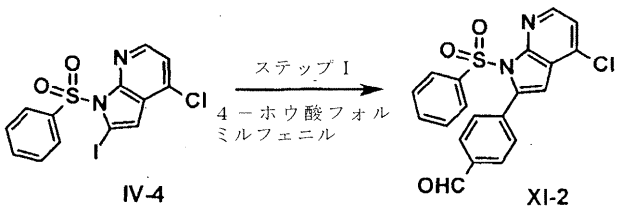
【０２０６】

ステップ－Ｉ：アルゴンを、ＩＶ－１（８．４ｇ、１９．３９ｍｍｏｌ）、４－ホルミルフェニルホウ酸（２．７６ｇ、１８．４２ｍｍｏｌ）及びNa_2CO_3（５．１３ｇ、４８．４７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル－水（１９４ｍＬ＋４８ｍＬ）溶液に通して、３０分間パージを行った。そして、$PdCl_2(PPh_3)_2$（１．９０ｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を、この反応混合物に加え、パージをさらに１０分間続けた。この反応混合物を、１００℃で２時間撹拌した。これをその後、シーライトパッドを通して濾過し、残留物をCH_2Cl_2（３００ｍＬ×２）で洗浄した。複合有機層を、ブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）を用いて、残留物を最終的に結晶化し、所望の中間体ＸＩ－１（６．０ｇ、７５％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；４１２．１（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＤＭＳＯｄ６；４００ＭＨｚ）δ２．３６（ｓ、３Ｈ）；７．１１（ｓ、１Ｈ）；７．４４（ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）；７．８０－７．８４（芳香族類、４Ｈ）；８．０５（ｄ、Ｊ＝７．６Ｈｚ、２Ｈ）；８．８８（ｓ、１Ｈ）；１０．１　３（ｓ、１Ｈ）。

【０２０７】

中間体ＸＩ－２：４－［１－（ベンゼンスルホニル）－４－クロロ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ベンズアルデヒド

【化３２】



IV-4　　XI-2

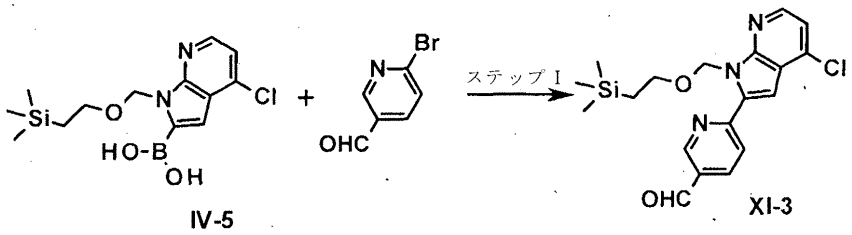
【０２０８】

ステップ－Ｉ：ＸＩ－１の合成に関して記載したと同じ。粗い製品（ＬＣＭにより７６％）をこのように用い、更に精製を行わなかった。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；３９６．９（Ｍ＋１）$^+$。

【０２０９】

中間体ＸＩ－３：６－［４－クロロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－３－カルバルデヒド

【化３３】



【０２１０】

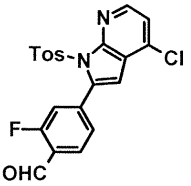
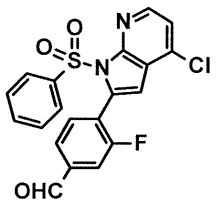
ステップ－Ｉ：アルゴンを、ＩＶ－５（１．０５ｇ、３．２２ｍｍｏｌ）６－ブロモ－３－ピリジンカルボキシアルデヒド（ＣＡ：１４９８０６－０６－４）（０．５ｇ、２．７ｍｍｏｌ）及びＫＦ（０．４７ｇ、８．０６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル：水（７ｍＬ＋３．５ｍＬ）溶液を通して、３０分間パージを行った。最終的にＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（０．９３ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）をこの反応混合物に加え、パージをさらに１０分間続けた。これは、その後、４時間９０℃で撹拌した。反応混合物を冷却した後に、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ）を用いてこれを希釈し、有機層を、水（５０ｍＬｘ２）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮した。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に１２％のＥｔＯＡｃ）を用いて残留物を精製して、ＸＩ－３（０．５６ｇ、５３％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；３８８．１（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３；４００ＭＨｚ）δ－０．１６（ｓ、９Ｈ）；０．８２（ｔ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；３．５２（ｔ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；６．２９（ｓ、２Ｈ）；７．１８（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）；７．１９（ｓ、１Ｈ）；８．０８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）；８．２６（ｄｄ、Ｊ、＝２．４Ｈｚ、Ｊ２＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）；８．３１（ｄ、Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）；９．１５（ｄ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、１Ｈ）；１０．１５（ｓ、１Ｈ）。

【０２１１】

ＸＩ－１の合成に関して記載したと同様の手順に従い、以下の２つの中間体を合成した。

【０２１２】

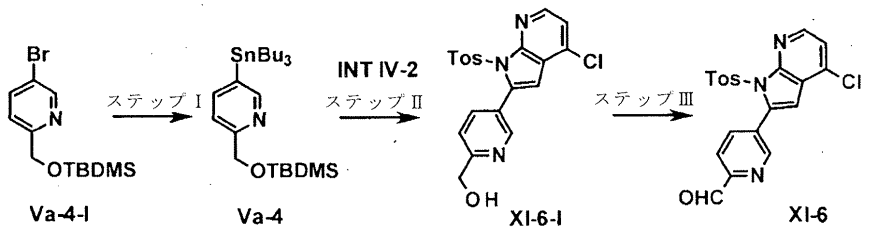
【表１３】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
XI-4	 ４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－フルオローベンズアルデヒド	LCMS: *m/z* 429.0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 2.35 (s, 3H); 6.73 (s, 1H); 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 7.26 (s, 1H); 7.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); 7.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H); 8.40 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 10.44 (s, 1H)
XI-5	 ４－［１－（ベンゼンスルホニル）－４－クロロ－ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３－フルオローベンズアルデヒド	LCMS: *m/z* 414.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$; 400 MHz) δ 6.78 (s, 1H); 7.46 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H); 7.58-7.61 (芳香族類, 1H); 7.67-7.74 (芳香族類, 2H); 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); 8.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); 10.09 (s, 1H).

【０２１３】

中間体ＸＩ－６：５－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－２－カルバルデヒド

【化３４】



【０２１４】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチルジメチル－［（５－トリブチルスタンニル－２－ピリジル）メトキシ］シラン（ＶＡ－４）：ＶＡ－４は、ジエチルエーテルを溶媒として用い、ＶＡ－４－Ｉ（ＷＯ２０１１／０９２１４０に従って合成）を出発材料として用いて、ＩＩ－６の合成のためのステップ－ＩＩに記載される手順に従い合成された。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；５１４．３（Ｍ＋１）$^+$。

【０２１５】

ステップ－ＩＩ：［５－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］－２－ピリジルメタノール（ＸＩ－６－Ｉ）：この中間体は、ＶＡ－４及びＩＶ－２中間体を用いて、ＩＩ－６の合成のためのステップ－ＩＩＩに記載の通り合成された。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ；４１４．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２１６】

ステップ－ＩＩＩ：５－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２,３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－２－カルバルデヒド（ＸＩ－６）：ＸＩ－６－Ｉ（０．９ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）の無水のCH_2Cl_2（１５ｍＬ）溶液に、デスマーチンペルヨージナン（１．８４ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、この反応混合物を、

３０分間撹拌した。

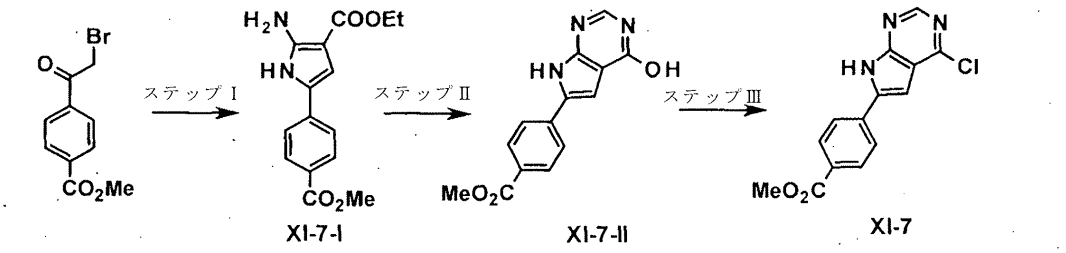
【０２１７】

その後、CH_2C1_2（５０ｍＬ）を用いてこれを希釈し、１０％のチオ硫酸ナトリウム溶液（３０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$溶液（５０ｍＬ）及びブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。無水Na_2SO_4による乾燥後、溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に１０％のＥｔＯＡｃ）により精製し、所望の中間体ＸＩ－６（０．６４ｇ、７１％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　４１２．１（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（$CDCl_3$；４００ＭＨｚ）δ２．３５（ｓ、３Ｈ）；６．７８（ｓ、１Ｈ）；７．２３（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；７．２８（ｓ、１Ｈ）；７．８０（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；８．４１－８．４４（芳香族類、２Ｈ）；８．４２（ｄ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ，１Ｈ）；８．９４（ｓ、１Ｈ）；１０．１８（ｓ、１Ｈ）。

【０２１８】

中間体ＸＩ－７：メチル４－（４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾアート

【化３５】



【０２１９】

ステップ－Ｉ：エチル２－アミノ－５－（４－メトキシカルボニルフェニル）－１Ｈ－ピロール－３－カルボキシレート（ＸＩ－７－Ｉ）：

【０２２０】

金属Ｎａ（１．９６ｇ、８５．３ｍｍｏｌ）を、少量ずつエタノール（２１０ｍＬ）に加えて、３０分間撹拌して、透明な溶液を得た。エチル３－アミノ３イミノプロパノエートヒドロクロリド（ＣＡ：５７５０８－４８－２、１４．２５ｇ、８５．６ｍｍｏｌ）をこれに加え、室温でさらに３０分間撹拌した。最終的に、メチル４－（２－ブロモアセチル）ベンゾアート（１１ｇ、４２．８ｍｍｏｌ）を、この反応混合物に加えて、１６－２０時間室温で撹拌した。反応の完了（ＴＬＣ及びＬＣＭにより示される）の後、反応混合物はシーライトを通して濾過され、残留物はＭｅＯＨ（５０ｍＬ×２）で洗浄された。複合ろ液を、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に４０％のＥｔＯＡｃ）を用いて残留物を精製して、ＸＩ－７－Ｉ（７ｇ、５６．７％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：２８９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２１】

ステップ－ＩＩ：メチル４－（４－ヒドロキシ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾアート（ＸＩ－７－ＩＩ）：ホルムアミド（１０ｍＬ）、ギ酸（４ｍＬ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）の混合物に、ＸＩ－７－Ｉ（７．５ｇ、２６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を、１５０℃で１６－２０時間撹拌した。反応の完了（ＴＬＣ及びＬＣＭによって監視）の後、反応混合物を０℃に冷却し、２－プロパノール（３５ｍＬ）をそれに加えた。１５分間の撹拌の後、残留物を濾過し、ジエチルエーテル（１０ｍＬ）で洗浄して、ＸＩ－７－ＩＩ（６ｇ、８５．６％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：２７０（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２２】

ステップ－ＩＩＩ：メチル４－（４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾアート（ＸＩ－７）：過剰の$POCl_3$（１００ｍＬ）中のＸＩ－７－

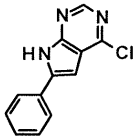
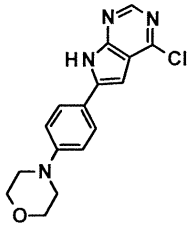
ＩＩ（６ｇ、２２．３ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１６－２０時間還流した。反応の完了（ＴＬＣによって監視）の後、減圧下でＰＯＣｌ$_3$を除去した。飽和ＮａＨＣＯ３（１００ｍＬ）溶液をゆっくり残留物に加え、３０分間撹拌した。固体を濾過し、これを最小限の量のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中に懸濁させた。３０分間の撹拌の後、これを濾過し、乾燥して、Ｘｌ－７（５．８ｇ、９０％の収率）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：２８８（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（ＣＤＣｌ３；４００ＭＨｚ）δ３．８６（ｓ、３Ｈ）；７．２８（ｓ、１Ｈ）；８．０４（ｄ、Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）；８．１６（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）；８．６１（ｓ、１Ｈ）；１３．１８（ｓ、１Ｈ）。

【０２２３】

ＸＩ－７の調製について記載したと同様の反応及び手順のシーケンスに従い、以下の中間体（１１－２５及び１１－２６）を合成した。

【０２２４】

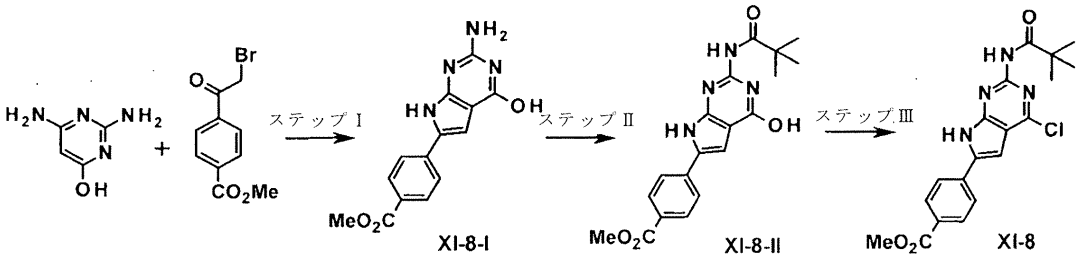
【表１４】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
II-25	 ４－クロロ－６－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン	LCMS: *m/z* 230 $(M+1)^+$
II-26	 ４－［４－（４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）フェニル］モルフォリン	LCMS: *m/z* 315 $(M+1)^+$

【０２２５】

中間体ＸＩ－８：メチル４－［４－クロロ－２－（２、２－ジメチルプロパノイルアミノ）－７Ｈ－ピロロ３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾアート

【化３６】



【０２２６】

ステップ－Ｉ：メチル４－（２－アミノ－４－ヒドロキシ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾアート（ＸＩ－８－１）：２（６－ジアミノ－４－ヒドロキシピリミジン（ＣＡ：５６－０６－４、１ｇ、７．９３ｍｍｏｌ））及び酢酸ナトリウム（０．８５ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ）の水（１８０ｍＬ）溶液を、１００℃で３０分間撹拌した。メチル４－（２－ブロモアセチル）ベンゾアート（２．２４ｇ、８．７２ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中に懸濁させ、これをゆっくりと、上記の溶液に加えた

。その後この反応混合物を、１００℃で１６－２０時間撹拌し、その後、室温に冷却した。残留物を濾過し、これを乾燥した。その後、これをCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中で撹拌し、濾過して、ＸＩ－８－１（１．０７ｇ、４７．５％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　２８５（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２７】

ステップ－ＩＩ：メチル４－［２－（２、２－ジメチルプロパノイルアミノ）－４－ヒドロキシ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾアート（ＸＩ－８－ＩＩ）：トリメチル酢無水物（５ｍＬ）中のＸＩ－８－１（２ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）の懸濁液を、３－５時間還流した。反応の完了（ＴＬＣによって監視）の後、反応混合物を室温に冷却し、これにヘキサン（１０ｍＬ）を加えた。残留物を濾過し、ジエチルエーテル（５ｍＬ）で洗浄して、ＸＩ－８－ＩＩ（１．９ｇ、７３．３％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ：３６９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２８】

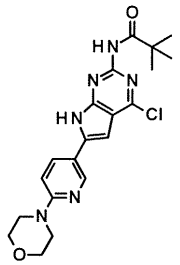
ステップ－ＩＩＩ：メチル４－［４－クロロ－２－（２、２－ジメチルプロパノイルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾアート（ＸＩ－８）：ＰＯＣｌ３（２ｍＬ）中のＸＩ－８－ＩＩ（１．９ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）の懸濁液を、３－５時間還流した。反応の完了（ＴＬＣによって監視）の後、ＰＯＣを減圧下で除去し、飽和ＮａＨＣＯ３溶液（５０ｍＬ）を残留物に加えた。得られた固体を濾過し、これを乾燥した。その後、これをＭｅＯＨ（５ｍＬ）中で１５分間撹拌し、濾過及び乾燥して、ＸＩ－８（１ｇ、５０％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　３８７．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２２９】

ＸＩ－８の調製について用いたと同様の反応及び手順のシーケンスに従い、以下の中間体を調製した。

【０２３０】

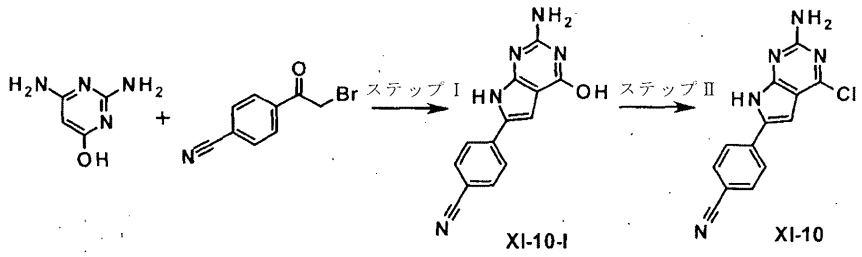
【表１５】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性データ
XI-9	 Ｎ－［４－クロロ－６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２，２－ジメチルプロパンアミド	LCMS: *m/z* 415.1 (M+1)$^+$

【０２３１】

中間体ＸＩ－１０：４－２－アミノ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾニトリル

【化３７】



【０２３２】

ステップ－Ｉ：４－（２－アミノ－４－ヒドロキシ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾニトリル（ＸＩ－１０－Ｉ）：２（６－ジアミノピリミジン－４－オル（１ｇ、７．９３ｍｍｏｌ））及びＮａＯＡｃ（０．８４６ｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）の水（１８０ｍＬ）との混合物を、１００℃に２０分間加熱した。４－（２－ブロモアセチル）ベンゾニトリル（２．２ｇｍ、８．７３ｍｍｏｌ）［Ｊ．Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ，　２０１１，　５４（１２），　４０４２－４０５６に述べられる手順に従った調製］のＭｅＯＨ（２５ｍＬ）懸濁液をこれに加え、一晩１００℃に加熱した。反応の完了の後、反応混合物を０℃に冷却した。得られた固体製品を濾過して取り出し、減圧下で乾燥して、標記化合物ＸＩ－１０－Ｉ（１．２ｇ、１００％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　２５２（Ｍ＋１）$^{+}$。

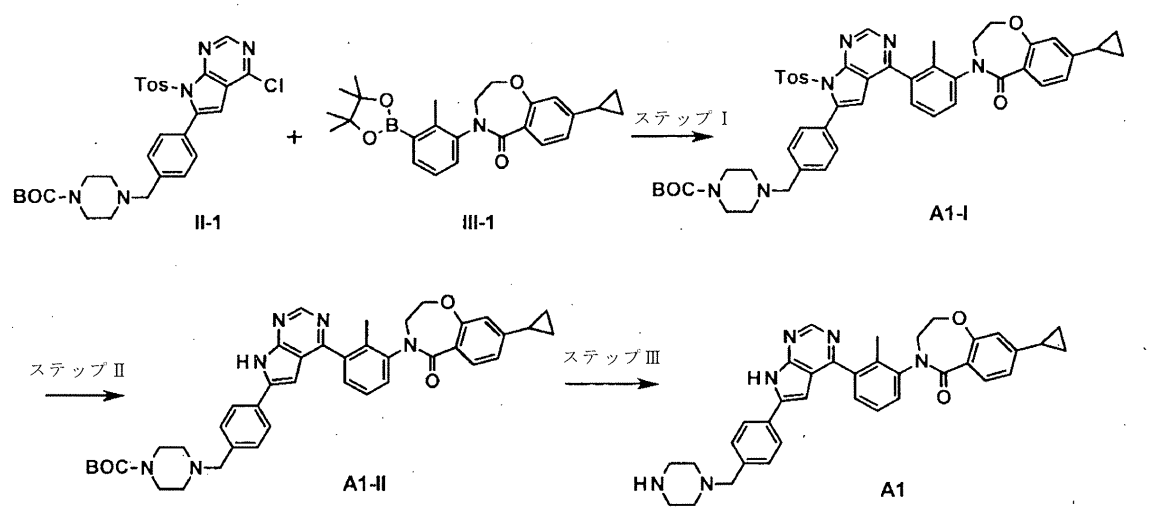
【０２３３】

ステップ－ＩＩ：４－（２－アミノ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２、３ｄ］ピリミジン－６－イル）ベンゾニトリル（ＸＩ－１０）：$POCl_3$（１０ｍＬ）中のＸ１－１０－Ｉ（０．５ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の懸濁液を、１６時間還流した。反応の完了の後、過剰な$POCl_3$を、減圧下で除去した。反応混合物を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液をゆっくりと加えてこれを中和した。製品は、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出された。有機層を、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥して、減圧下で濾過して濃縮して粗い製品を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中に４０％のアセトン）によって精製して、標記化合物ＸＩ－１０（０．１８ｇ、３３％）を提供した。ＬＣＭＳ；ｍ／ｚ　２７０（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ；ＮＭＲ（$DMSO_{d6}$　４００ＭＨｚ）δ６．７８（ｂｓ、２Ｈ）；７．０５（ｓ、１Ｈ）；７．８８（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）；８．０５（ｄ、Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）；１２．１７（ｂｓ、１Ｈ）。

【０２３４】

実施例Ａ－１：８－シクロプロピル－４－[２－メチル－３－[６－[４－ピペラジン－１－イルメチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化３８】



【０２３５】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[[４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７－メチル－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]メチル]ピペラジン－１－カルボキシレート（Ａ－１－Ｉ）：ジオキサン（２０ｍＬ）中、中間体ＩＩ－１（０．４ｇ、０．６８ミリモル）及びＩＩＩ－１（０．５７ｇ、１．３７ミリモル）の溶液に、Na_2CO_3の水溶液（０．１８ｇ、１．７１ミリモル、４ｍＬ）を加えた。得られた反応混合物を、アルゴンを使用して３０分間パージし、次いで$Pd(PPh_3)_4$（０．０８ｇ、０．０６８ミリモル）をこれに加えた。次いで反応混合物を１００℃で６時間にわたって加熱した。反応完了後（ＴＬＣにより監視）、反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）を使用して、抽出を行った。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中６０％のＥｔＯＡｃ）により精製し、標題化合物Ａ－１－Ｉ（０．４５ｇ、７９％）を得た；ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　８３９．１（Ｍ＋１）$^+$。

【０２３６】

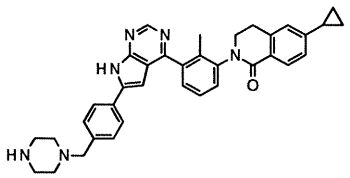
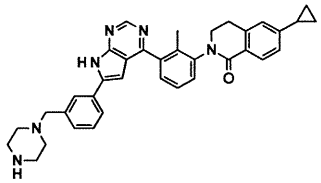
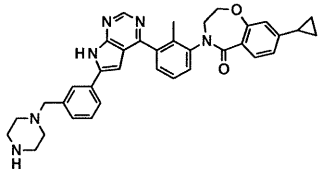
ステップ－ＩＩ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[[４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]メチル]ピペラジン－１－カルボキシレート（Ａ１－ＩＩ）：ＴＨＦ、メタノール及び水の混合物（３：１：１）（５ｍＬ）中、中間体Ａ－１－Ｉ（０．４５ｇ、０．５３ミリモル）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（０．０６７ｇ、１．６０ミリモル）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後に、水（３０ｍＬ）を加え、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）を使用して、抽出を行った。合わせた有機層を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、いかなる精製も行わずに使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８５．１（Ｍ＋１）$^+$。

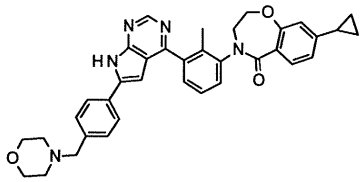
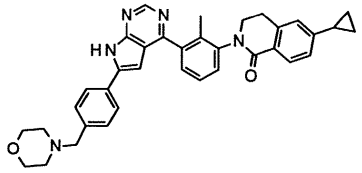
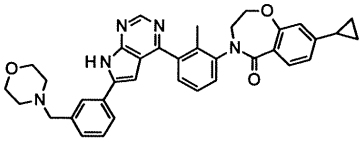
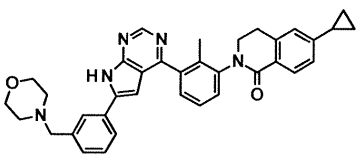
【０２３７】

ステップＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－メチル－３－[６－[４－ピペラジン－１－イルメチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（実施例Ａ－１）：ジオキサン（５ｍＬ）中、中間体Ａ－１－ＩＩ（０．３ｇ、０．４３７ミリモル）及び４ＭＨＣｌの混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後（ＴＬＣにより監視）、溶媒を減圧下で蒸発させ、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）をこれに加えた。沈殿した固体を濾過し、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2中１０％メタノール）により精製し、標題化合物Ａ－１

（０．０４５ｇ、１８％）を黄色固体として得た；ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８５．４（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．７４－０．７７（ｍ，２Ｈ）；０．９８－１．０６（ｍ，２Ｈ）；１．９３－２．００（ｍ，１Ｈ）；２．１５（ｓ，３Ｈ）；２．３０－２．４０（ｍ，４Ｈ）；２．７３－２．８０（ｍ，４Ｈ）；３．４８（ｓ，２Ｈ）；３．８９－３．９９（ｍ，２Ｈ）；４．４５－４．４８（ｍ，２Ｈ）；６．８２（ｓ，２Ｈ）；６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）；７．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）；７．４３－７．４７（芳香族類、２Ｈ）；７．５２－７．５４（芳香族類、１Ｈ）；７．６２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；７．９３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）；８．８４（ｓ，１Ｈ）；１２．８０（ｓ，１Ｈ）。

【表１６】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用 中間体
A-2	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－ピペラジン－１－イルメチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリノン－１－オン	LCMS: *m/z* 569.9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.76 (m, 2H); 0.95-1.05 (m, 2H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.13 (s, 3H); 2.15-2.31 (m, 4H); 2.62-2.70 (m, 3H); 3.00-3.25 (m, 3H); 3.43 (s, 2H); 3.70-3.80 (m, 1H); 3.94-4.02 (m, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.06-7.09 (芳香族類, 2H); 7.30-7.55 (芳香族類, 5H); 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 8.79 (s, 1H); 12.9 (bs 1H)	II-1 & III-2
A-3	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［３－ピペラジン－１－イルメチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリノン－１－オン	LCMS: *m/z* 569.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.32-2.42 (m, 4H); 2.72-2.80 (m, 4H); 3.07-3.23 (m, 3H); 3.49 (s, 2H); 3.73-3.77 (m, 1H); 3.98-4.05 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.08-7.12 (芳香族類, 2H); 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.45-7.52 (芳香族類, 3H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.86-7.89 (芳香族類, 2H); 8.84 (s, 1H); 12.80 (bs, 1H)	II-2 & III-2
A-4	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［３－ピペラジン－１－イルメチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 585.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.95-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.30-2.41 (m, 4H); 2.72-2.80 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 3.88-3.95 (m, 2H); 4.40-4.50 (m, 2H); 6.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H); 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.41-7.55 (芳香族類, 4H); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.85-7.89 (芳香族類, 2H); 8.85 (s, 1H); 12.80 (s, 1H)	II-2 & III-1

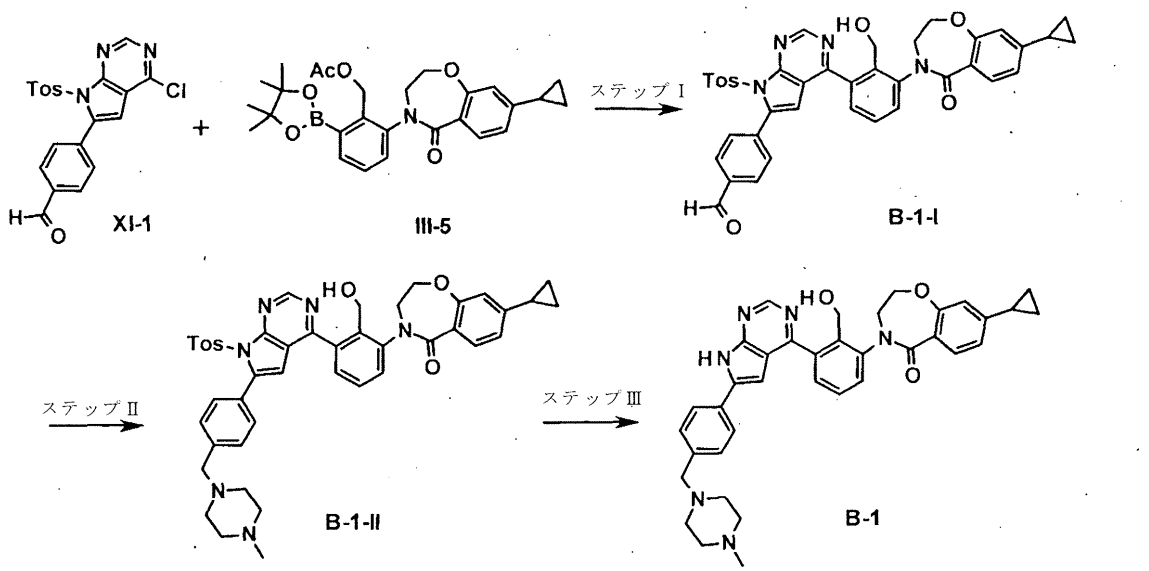
A-5	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 586.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.33-2.40 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 3.55-3.60 (m, 4H); 3.90 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H); 4.45-4.49 (m, 2H); 6.82 (bs, 2H); 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H); 7.43-7.54 (芳香族類, 3H); 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 8.84 (s, 1H); 12.73 (s, 1H)	II-4 & III-1
A-6	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 570.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.33-2.40 (m, 4H); 3.07-3.21 (m, 2H); 3.50 (s, 2H); 3.48-3.62 (m, 4H); 3.73-7.79 (m, 1H); 3.97-4.04 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.07-7.11 (芳香族類, 2H); 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7.44-7.46 (芳香族類, 2H); 7.50-7.53 (芳香族類, 1H); 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 8.83 (s, 1H); 12.73 (bs, 1H)	II-4 & III-2
A-7	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［３－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 586.3 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.94-1.99 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.32-2.40 (m, 4H); 3.52 (s, 2H); 3.56-3.60 (m, 4H); 3.88-3.96 (m, 2H); 4.45-4.49 (m, 2H); 6.82 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H); 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.34 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H); 7.41-7.54 (芳香族類, 4H); 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 12.78 (s, 1H)	II-3 & III-1
A-8	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［３－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 570.4 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.05 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.32-2.40 (m, 4H); 3.07-3.20 (m, 2H); 3.52 (s, 2H); 3.55-3.42 (m, 4H); 3.73-3.78 (m, 1H); 3.98-4.04 (m, 1H); 6.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H); 7.07-7.11 (芳香族類, 2H); 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.42-7.53 (芳香族類, 4H); 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.76 (s, 1H)	II-3 & III-2

【０２３８】

実施例Ｂ－１：８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４［

（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化３９】



【０２３９】

ステップ－Ｉ：４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]ベンズアルデヒド（Ｂ－１－Ｉ）：中間体Ｂ－１－Ｉを、Ａ－１－Ｉの合成について記載されたものと同様の手順に従って、中間体Ｘ１－Ｉ及びＩＩＩ－５を用いて調製した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６８５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２４０】

ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｂ－１－ＩＩ）：１，２－ジククロエタン（２ｍＬ）中、中間体Ｂ－１－Ｉ（０．０８ｇ、０．１０ミリモル）の撹拌溶液に、Ｎ－メチルピペラジン（０．０１６ｇ、０．１５ミリモル）、酢酸（２滴）及び活性化分子篩（０．１ｇ）を２５℃で加えた。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、同じ温度でシアノホウ水素ナトリウム（０．０１ｇ、０．１６ミリモル）をこれに加えた。反応混合物を１時間撹拌し、その後これを蒸発乾固して酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した。有機層を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物Ｂ－１－ＩＩ（０．１２０ｇ）を得て、これをいかなる精製も行わずに、次の反応に用いた。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７６９．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２４１】

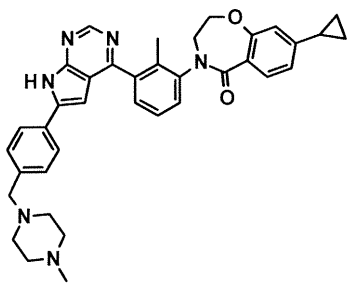
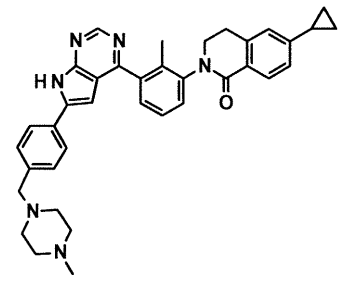
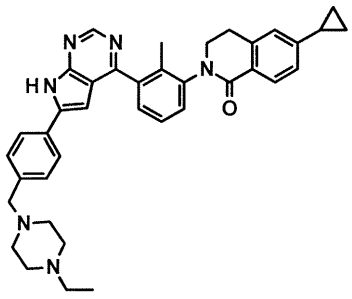
ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｂ－１）：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中、中間体Ｂ－１－ＩＩ（０．１２ｇ、０．１５ミリモル）の撹拌溶液に、水酸化リチウム（０．０３２ｇ、０．７８ミリモル）を加えた。室温で１８時間にわたって撹拌した後に、揮発性物質を減圧下で蒸発させた。得られた残渣を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）中に溶解し、これを、水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、標題化合物Ｂ－１（０．００６ｇ、６％）を得た。

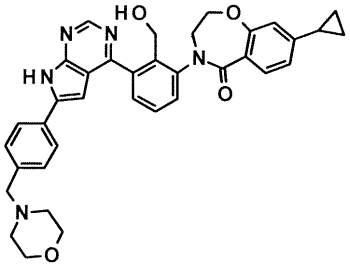
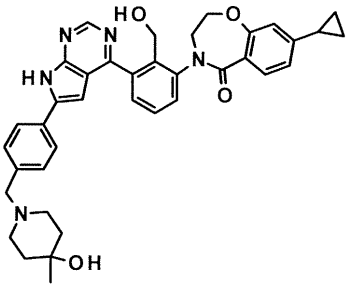
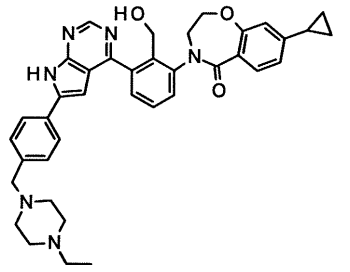
ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．７９（ｍ，２Ｈ）；１．００－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．９４－２．００（ｍ，１Ｈ）；２．１７（ｓ，３Ｈ）；２．２４－２．４４（ｍ，８Ｈ）；３．５０（ｓ、２Ｈ）；３．８４－４．０２（ｍ，２Ｈ）；４．３６－４．４４（ｍ，２Ｈ）；４．４７－４．６１（ｍ，２Ｈ）；５．３７－５．４１（ｍ，１Ｈ）；６．８３（ｓ，１Ｈ）；６．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）；７．０４（ｓ、１Ｈ）；７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）；７．５０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．６３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）；７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）；７．９６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）；８．８２（ｓ，１Ｈ）；１２．８２（ｂｓ，１Ｈ）。

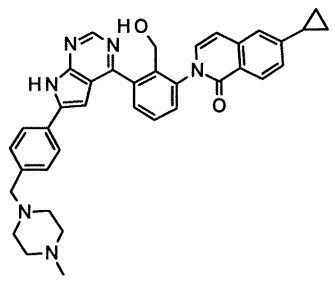
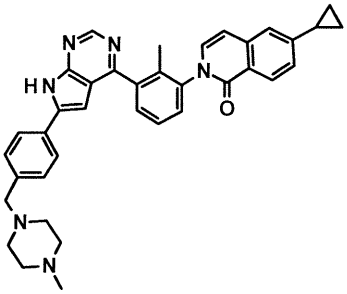
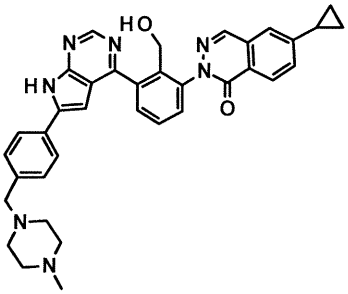
【０２４２】

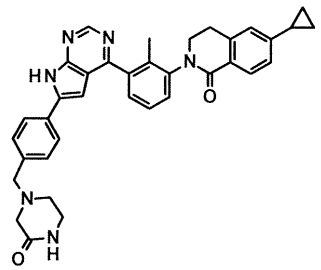
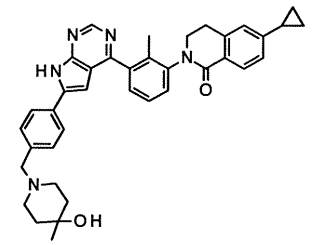
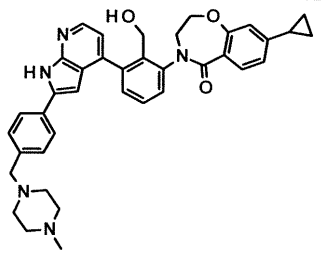
以下の化合物を、Ｂ－１の合成について記載された同一の反応ステップ及び手順を用いて合成した。

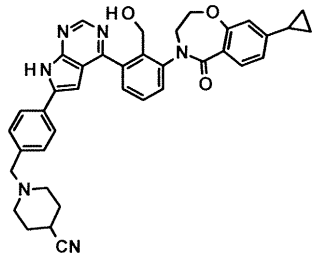
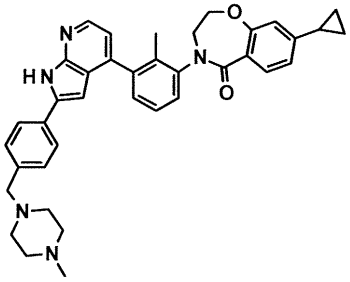
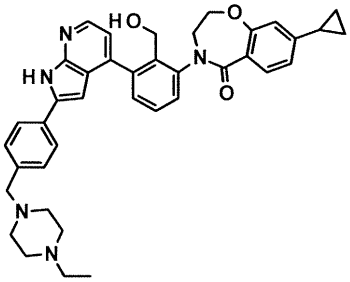
【表１７】

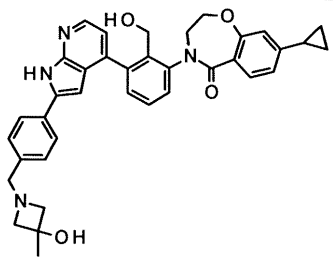
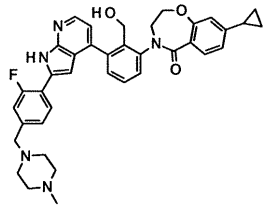
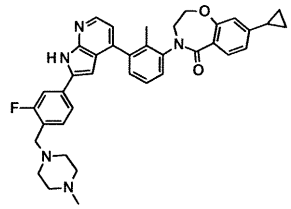
番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
B-2	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 599.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.76 (m, 2H); 0.99-1.03 (m, 2H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.32-2.40 (m, 8H); 3.48 (s, 2H); 3.85-3.95 (m, 2H); 4.43-4.50 (m, 2H); 6.81 (s, 2H); 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 7.44-7.53 (芳香族類, 3H); 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 8.83 (s, 1H); 12.78 (s, 1H)	XI-1 & III-1
B-3	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 583.4 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.76-0.79 (m, 2H); 1.00-1.05 (m, 2H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.17 (s, 3H); 2.24-2.44 (m, 8H); 3.07-3.23 (m, 2H); 3.49 (s, 2H); 3.73-3.80 (m, 1H); 3.97-4.04 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.45-7.53 (芳香族類, 3H); 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 8.83 (s, 1H); 12.74 (s, 1H)	XI-1 & III-2
B-4	 ６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 597.4 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.75-0.82 (m, 2H); 0.96-1.08 (m, 5H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.22-2.54 (m, 10H); 3.05-3.23 (m, 2H); 3.51 (bs, 2H); 3.73-3.79 (m, 1H); 3.97-4.04 (m, 1H); 6.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.45-7.53 (芳香族類, 3H); 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.84 (s, 1H); 12.75 (bs, 1H)	XI-1 & III-2

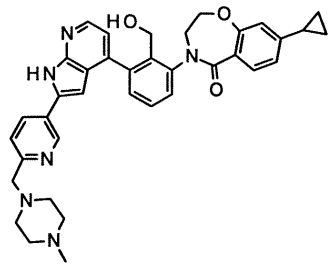
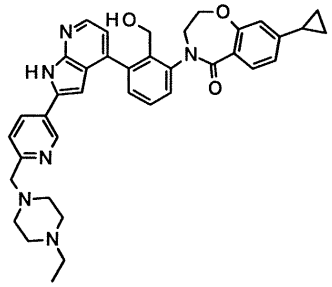
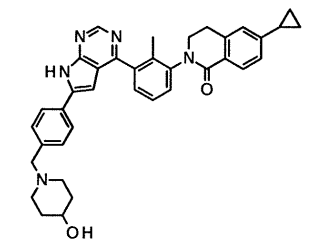
B-5	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［6－［4［（モルホリノメチル）フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 602.4 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.34-2.42 (m, 4H); 3.50 (s, 2H); 3.56-3.64 (m, 4H); 3.86-3.99 (m, 2H); 4.34-4.44 (m, 2H); 4.47-4.62 (m, 2H); 5.83-5.41 (m, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 7.05 (s, 1H); 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H); 8.86 (s, 1H); 12.86 (bs, 1H)	XI-1 & III-5
B-6	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［6－［4［（4－ヒドロキシ－4－メチル－1－ピペリジル）メチル］フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 630.4 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.10 (s, 3H); 1.42-1.56 (m, 4H); 1.94-1.99 (m, 1H); 2.30-2.44 (m, 4H); 3.50 (bs, 2H); 3.86-3.99 (m, 2H); 4.11 (bs, 1H); 4.39-4.44 (m, 2H); 4.47-4.51 (m, 1H); 4.57-4.61 (m, 1H); 5.39-5.42 (m, 1H); 6.83 (s, 1H); 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H); 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.59-7.63 (芳香族類, 2H); 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H); 8.86 (s, 1H); 12.85 (bs, 1H)	XI-1 & III-5
B-7	 8－シクロプロピル－4－［3－［6－［4［（4－エチルピペラジン－1－イル）メチル］フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 629.2 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 0.96-1.06 (m, 5H); 1.94-2.01 (m, 1H); 2.20-2.50 (m, 10H); 3.50 (s, 2H); 3.85-4.02 (m, 2H); 4.36-4.44 (m, 2H); 4.48-4.64 (m, 2H); 5.38-5.41 (m, 1H); 6.83 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H); 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.59-7.63 (芳香族類, 2H); 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H); 8.86 (s, 1H); 12.80 (bs, 1H)	XI-1 & III-5

B-8	 6－シクロプロピル－2－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［6－［4［（4－メチルピペラジン－1－イル）メチル］フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］イソキノリン－1－オン	LCMS: *m/z* 597.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.82-0.88 (m, 2H); 1.06-1.12 (m, 2H); 2.05-2.15 (m, 1H); 2.31 (s, 3H); 2.40-2.67 (m, 8H); 3.53 (s, 2H); 4.16 (d, J = 11.9 Hz, 1H); 4.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H); 5.25 (bs, 1H); 6.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.07 (s, 1H); 7.28 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.40-7.45 (芳香族類, 4H); 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.67 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.86 (s, 1H); 12.87 (s, 1H)	XI-1 & III-6
B-9	 6－シクロプロピル－2－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［6－［4［（4－メチルピペラジン－1－イル）メチル］フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］イソキノリン－1－オン	LCMS: *m/z* 581.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.82-0.86 (m, 2H); 1.04-1.11 (m, 2H); 2.01 (s, 3H); 2.07-2.11 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.20-2.45 (m, 8H); 3.49 (s, 2H); 6.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 6.87 (s, 1H); 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.38-7.48 (芳香族類, 5H); 7.52-7.56 (芳香族類, 1H); 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.84 (s, 1H); 12.78 (s, 1H)	XI-1 & III-3
B-10	 6－シクロプロピル－2－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［6－［4［（4－メチルピペラジン－1－イル）メチル］フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］フタラジン－1－オン	LCMS: *m/z* 598.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.88-0.96 (m, 2H); 1.12-1.20 (m, 2H); 2.16-2.24 (m, 1H); 2.31-2.45 (m, 11H); 3.52-3.60 (bs, 2H); 4.26-2.40 (m, 2H); 5.10 (t, J = 6.1 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.63-7.67 (芳香族類, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.82 (s, 1H)	XI-1 & III-7

B-11	 6－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４［（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 583.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.96-2.03 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.50-2.58 (m, 2H); 2.92 (bs, 2H); 3.07-3.20 (m, 4H); 3.58 (bs, 2H); 3.73-3.80 (m, 1H); 3.97-4.03 (m, 1H); 6.84 (s, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.41-7.53 (芳香族類, 4H); 7.77 (bs, 1H); 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H); 8.84 (s, 1H); 12.75 (bs, 1H)	XI-1 & III-2
B-12	 ６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４［（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 598.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.76-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.09 (s, 3H); 1.42-1.50 (m, 4H); 1.94-2.04 (m, 3H); 2.15 (s, 3H); 2.32-2.42 (m, 4H); 3.48 (s, 2H); 3.73-3.79 (m, 1H); 3.97-4.03 (m, 1H); 4.10 (bs, 1H); 6.81 (s, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.43-7.53 (芳香族類, 3H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 8.83 (s, 1H); 12.75 (bs, 1H)	XI-1 & III-2
B-13	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 614.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.70-0.80 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.20-2.44 (m, 8H); 3.47 (bs, 2H); 3.88-3.98 (m, 2H); 4.20-4.40 (m, 2H); 4.52-4.58 (m, 2H); 4.79 (bs, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.20 (bs, 1H); 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 8.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H); 12.27 (s, 1H)	XI-2 & III-5

B-14	 1－［［4－［4－［3－（8－シクロプロピル－5－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－4－イル）－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－7Ｈ－ピロロ［2，3－ｄ］ピリミジン－6－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－4－カルボニトリル	LCMS: *m/z* 625.2 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 1.00-1.05 (m, 2H); 1.67-1.74 (m, 2H); 1.82-1.90 (m, 2H); 1.94-2.01 (m, 1H); 2.24-2.34 (m, 2H); 2.42-2.57 (m, 2H); 2.84-2.92 (m, 1H); 3.51 (bs, 2H); 3.86-4.00 (m, 2H); 4.37-4.44 (m, 2H); 4.46-4.52 (m, 1H); 4.56-4.62 (m, 1H); 5.36-5.40 (m, 1H); 6.83 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 6.91 (dd, J_1 = 1.3, J_2 = 8.2 Hz, 1H); 7.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.86 (s, 1H); 12.84 (bs, 1H)	XI-1 & III-5
B-15	 8－シクロプロピル－4－［2－メチル－3－［2－［4［（4－メチルピペラジン－1－イル）メチル］フェニル］－1Ｈ－ピロロ［2，3－ｂ］ピリジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 598.2 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.98-1.02 (m, 2H); 1.92-2.01 (m, 1H); 2.05 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.22-2.46 (m, 8H); 3.47 (bs, 2H); 3.91 (t, J = 4.6 Hz, 2H); 4.43-4.49 (m, 2H); 6.60 (bs, 1H); 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 6.91 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H); 7.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 7.33-7.45 (芳香族類, 5H); 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 12.27 (bs, 1H)	XI-2 & III-1
B-16	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［2－［4［（3－ヒドロキシ－3－メチル－アゼチジン－1－イル）メチル］フェニル］－1Ｈ－ピロロ［2，3－ｂ］ピリジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 628.3 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.95-1.04 (m, 5H); 1.93-2.00 (m, 1H); 2.20-2.50 (m, 10H); 3.47 (s, 2H); 3.91-3.95 (m, 2H); 4.20-4.40 (m, 2H); 4.50-4.60 (m, 2H); 4.70 (bs, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 6.89 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1H); 7.20 (bs, 1H); 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.56-7.58 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 12.28 (bs, 1H)	XI-2 & III-5

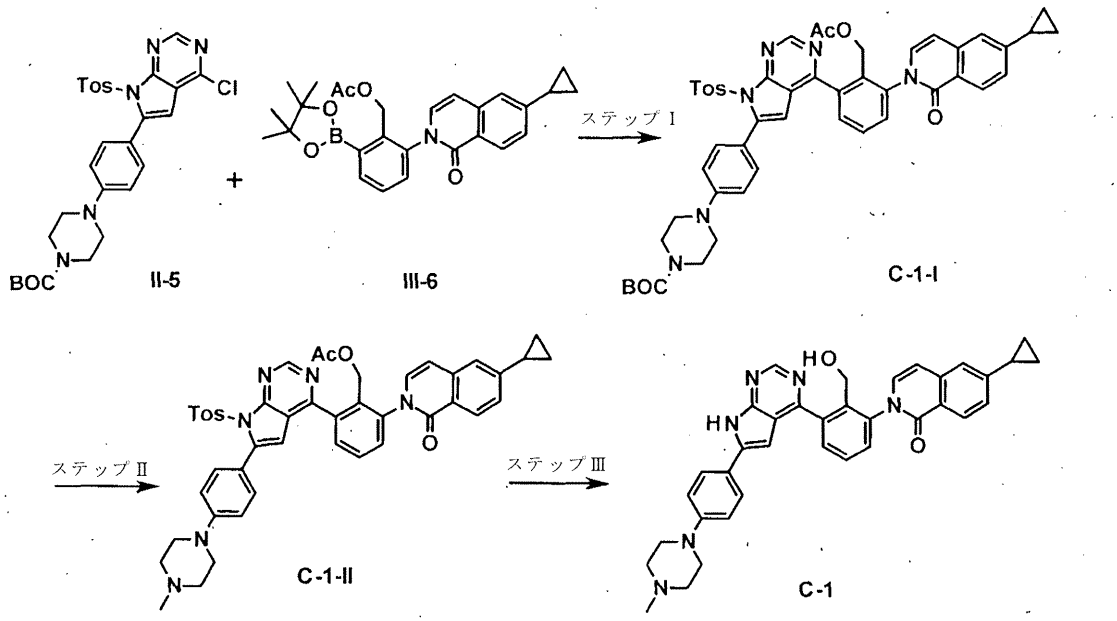
B-17	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４［（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 601.2 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.78 (m, 2H); 1.00-1.04 (m, 2H); 1.36 (s, 3H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.86-2.94 (m, 2H); 3.16-3.24 (m, 2H); 3.60 (bs, 2H); 3.88-3.98 (m, 2H); 4.20-4.40 (m, 2H); 4.52-4.60 (m, 2H); 5.18 (bs, 1H); 6.65 (s, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.20 (bs, 1H); 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.54-7.58 (m, 1H); 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 12.27 (s, 1H)	XI-2 & III-5
B-18	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［２－フルオロ－４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 632.2 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.95-1.99 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.24-2.48 (m, 8H); 3.50 (s, 2H); 3.90-3.96 (m, 2H); 4.20-4.38 (m, 2H); 4.55 (t, J = 4.6 Hz, 2H); 6.65 (s, 1H); 6.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 6.89 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H); 7.20-7.25 (芳香族類, 3H); 7.42-7.46 (芳香族類, 2H); 7.53-7.58 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H); 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 12.26 (s, 1H)	XI-5 & III-5
B-19	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［３－フルオロ－４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 616.4 (M+1)$^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.94-2.00 (m, 1H); 2.05 (s, 3H); 2.14 (s, 3H); 2.24-2.48 (m, 8H); 3.51 (s, 2H); 3.88-3.96 (m, 2H); 4.42-4.52 (m, 2H); 6.72 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.02 (d, J = 4.6 Hz, 1H); 7.35-7.45 (芳香族類, 4H); 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.73-7.78 (芳香族類, 2H); 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 12.35 (s, 1H)	XI-4 & III-1

B-20	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［６［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 615.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.24-2.48 (m, 8H); 3.60 (bs, 2H); 3.90-3.98 (m, 2H); 4.18-4.40 (m, 2H); 4.54-4.60 (m, 2H); 4.83 (bs 1H); 6.81 (s, 2H); 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.24 (bs, 1H); 7.43-7.48 (芳香族類, 3H); 7.55-7.57 (芳香族類, 1H); 7.66 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1H); 8.26-8.31 (芳香族類, 2H); 9.05 (s, 1H); 12.44 (bs, 1H)	XI-6 & III-5
B-21	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［６［（４－エチルピペラジン－１－イル）－メチル］－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 629.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.78 (m, 2H); 0.94-1.06 (m, 5H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.30-2.44 (m, 10H); 3.60 (s, 2H); 3.90-3.98 (m, 2H); 4.18-4.40 (m, 2H); 4.54-4.60 (m, 2H); 6.80-6.82 (芳香族類, 2H); 6.89 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.24 (bs, 1H); 7.43-7.58 (m, 4H); 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.27 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 9.05 (s, 1H); 12.46 (bs, 1H)	XI-6 & III-5
B-22	 ６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４［（４－ヒドロキシ－１－ピペリジル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 584.4 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.20-1.44 (m, 3H); 1.50-1.62 (m, 1H); 1.64-1.76 (m, 2H); 1.94-2.08 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.62-2.72 (m, 2H); 3.04-3.24 (m, 3H); 3.46 (bs, 2H); 3.72-3.80 (m, 1H); 3.96-4.04 (m, 1H); 4.54 (d, J = 3.4 Hz, 1H); 6.78 (s, 1H); 7.07-7.11 (芳香族類, 2H); 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 7.44-7.52 (芳香族類, 3H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.79 (s, 1H); 12.71 (bs, 1H)	XI-1 & III-2

【０２４３】

実施例Ｃ－１：６－シクロプロピル－２－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]イソキノリン－１－オンの合成

【化４０】



【０２４４】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[４－[４－[３－（６－シクロプロピル－１－オキソ－２－イソキノリル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]ピペラジン－１－カルボキシレート（Ｃ－１－Ｉ）：中間体Ｃ－１－Ｉを、Ｂ－１－Ｉの合成について記載されたものと同様な手順に従って、中間体ＩＩ－５及びＩＩＩ－６を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　８６５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２４５】

ステップ－ＩＩ：[２－（６－シクロプロピル－１－オキソ－２－イソキノリル）－６－[６－[４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]メチルアセテート（Ｃ－１－ＩＩ）：CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中、中間体Ｃ－１－Ｉ（０．５ｇ、０．５７ミリモル）の溶液を、ＴＦＡ（４ｍＬ）で室温にて処理し、次いで３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）をこれに加えた。CH_2Cl_2（３０ｍＬ×２）を用いて抽出を行った。合わせた有機層を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で連続的に洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、対応するＢｏｃ－脱保護中間体（０．１ｇ、０．１３ミリモル）を得て、これをＭｅＯＨ（４ｍＬ）中に溶解した。これに、ホルムアルデヒド水溶液（３７％溶液、０．１１ｍＬ、１．４３ミリモル）及び氷酢酸（１滴）を加え、次いで反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。混合物を０℃までゆっくりと冷やし、CH_2Cl_2（１ｍＬ）で処理し、続いてシアノホウ水素ナトリウム（０．１１ｇ、１．７６ミリモル）で処理した。撹拌を更に１時間続けた。反応の完了を（ＴＬＣにより）確認後に、溶媒を減圧下で除去した。残渣をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）中に溶解し、水（１５ｍＬ）及びブライン（１０ｍＬ）で連続的に洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、濃縮して、標題化合物Ｃ－１－ＩＩ（０．１１５ｇ、１００％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７７９．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２４６】

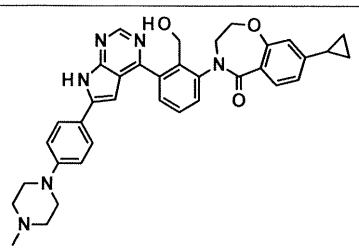
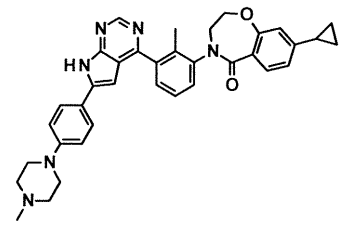
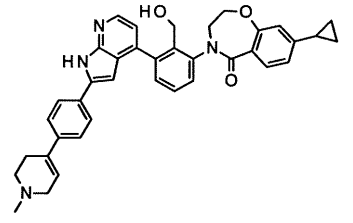
ステップ－ＩＩＩ：６－シクロプロピル－２－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]イソキノリン－１－オン（実施例Ｃ－１）：ＴＨＦ（６ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）の混合物中、中間体Ｃ－１－ＩＩ（０．１ｇ、０．１２８ミリモル）

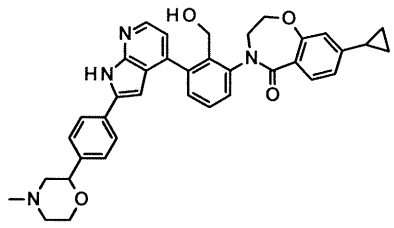
の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（０．０２７ｇ、０．６４ミリモル）を室温で加え、混合物をこの温度で３日間にわたって撹拌した。反応の完了を確認後に、溶媒を減圧下で除去し、残渣を分取ＴＬＣプレート（シリカゲル、８％ＭｅＯＨ：CH_2Cl_2）を用いて精製し、標題化合物Ｃ－１（０．０２７ｇ、３８．５％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８３．３（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）δ０．８２－０．８８（ｍ，２Ｈ）；１．０６－１．１３（ｍ，２Ｈ）；２．０６－２．１６（ｍ，１Ｈ）；２．２４（ｓ，３Ｈ）；２．４２－２．５０（ｍ，４Ｈ）；３．１１－３．３０（ｍ，４Ｈ）；４．１４（ｄｄ，J_1＝８．２Ｈｚ，J_2＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）；４．４３（ｄｄ，J_1＝４．３Ｈｚ，J_2＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）；５．３２－５．３５（ｍ，１Ｈ）；６．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）；６．９０（ｂｓ、１Ｈ）；７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；７．２７（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）；７．４０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）；７．４４（ｂｓ，１Ｈ）；７．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；７．６６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）；７．８４－７．９２（芳香族類、３Ｈ）；８．１２（ｄ，Ｊ＝８．４，１Ｈ）；８．８０（ｓ，１Ｈ）；１２．６８（ｓ，１Ｈ）。

【０２４７】

以下の例を、Ｃ－１の合成について記載されたものと同様の反応ステップ及び手順を用いて合成した。

【表１８】

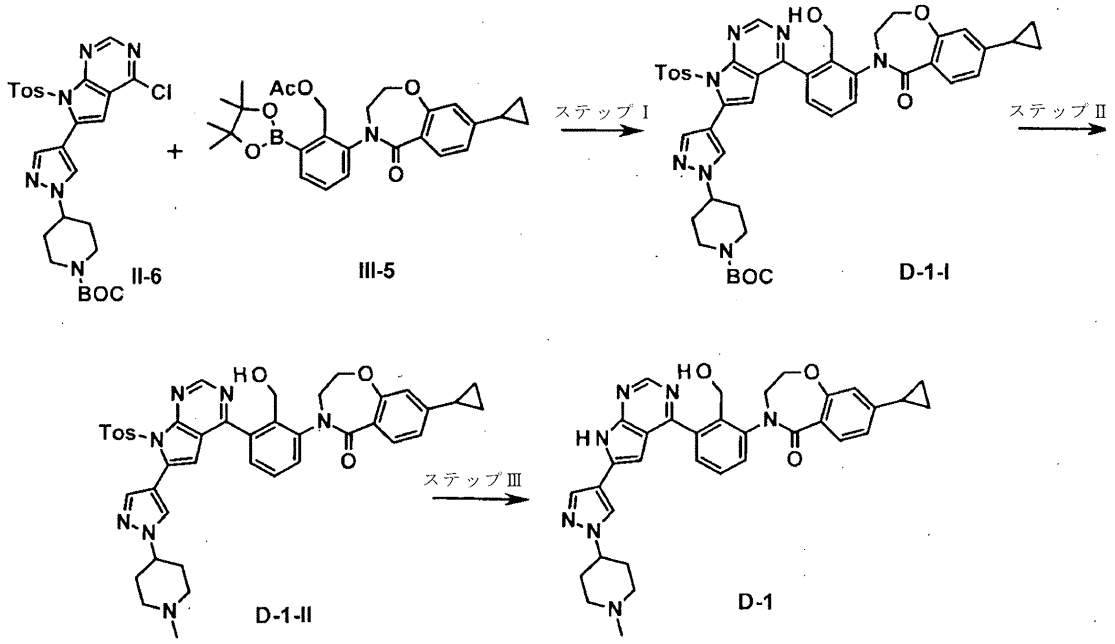
番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
C-2	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 601.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.94-2.01 (m, 1H); 2.23 (s, 3H); 2.42-2.50 (m, 4H); 3.20-3.30 (m, 4H); 3.85-4.06 (m, 2H); 4.33-4.43 (m, 2H); 4.46-4.62 (m, 2H); 5.48 (dd, J_1 = 4.6 Hz, J_2 = 8.5 Hz, 1H); 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 6.87 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 6.91 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H); 7.03 (d, J = 9.1 Hz, 2H); 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.58-7.63 (芳香族類, 2H); 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 8.80 (s, 1H); 12.67 (bs, 1H)	II-5 & III-5
C-3	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル）－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 585.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$ δ 0.76-0.80 (m, 2H); 1.02-1.06 (m, 2H); 1.96-1.98 (m, 1H); 2.26 (s, 3H); 2.27 (s, 3H); 2.46-2.54 (m, 4H); 3.24-3.32 (m, 4H); 3.93-4.06 (m, 2H); 4.51-4.58 (m, 2H); 6.67 (s, 1H); 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 6.93 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H); 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.44-7.47 (芳香族類, 2H); 7.55 (dd, J_1 = 3.6, J_2 = 5.5 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H); 8.76 (s, 1H); 11.42 (bs, 1H)	II-5 & III-1
C-4	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－（１－メチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 597.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.79 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.94-2.00 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 2.54-2.60 (m, 2H); 3.00-3.06 (m, 2H); 3.20-3.40 (m, 2H); 3.90-3.98 (m, 2H); 4.20-4.30 (m, 1H); 4.31-4.40 (m, 1H); 4.54-4.59 (m 2H); 4.76-4.88 (m, 1H); 6.26 (s, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.88 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H); 7.20 (bs, 1H); 7.42-7.58 (芳香族類, 5H); 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.27 (d, J = 4.6 Hz, 1H); 12.30 (bs, 1H)	II-12 & III-5

C-5	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［４－（４－メチルモルフォリン－２－イル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 601.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.86 (t, J = 10.5 Hz, 1H); 1.95-2.14 (m, 2H); 2.21 (s, 3H); 2.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H); 2.88 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 3.67 (td, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 11.4 Hz, 1H); 3.88-3.98 (m, 3H); 4.20-4.38 (m, 2H); 4.49-4.59 (m, 3H); 4.80 (bs, 1H); 6.68 (s, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.21 (bs, 1H); 7.40-7.44 (芳香族類, 3H); 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.54-7.58 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H); 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 12.30 (bs, 1H)	II-14 & III-5

【０２４８】

実施例Ｄ－１：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化４１】



【０２４９】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]ピラゾール－１－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｄ－１－Ｉ）：中間体Ｄ－１－Ｉを、Ｂ－１－Ｉの合成について記載されたものと同様の手順に従って、中間体ＩＩ－６及びＩＩＩ－５を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　８３０．４（Ｍ＋１）$^+$。

【０２５０】

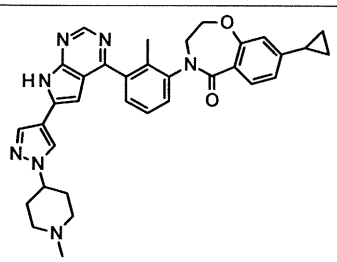
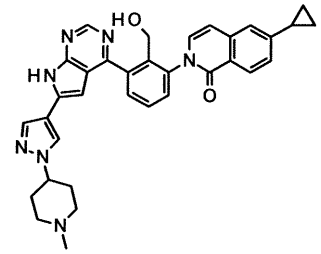
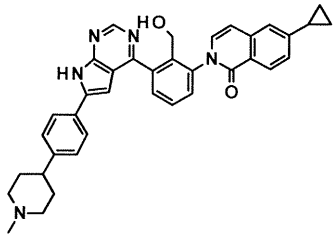
ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[

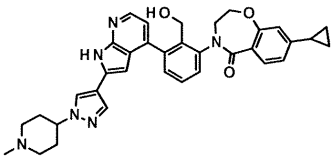
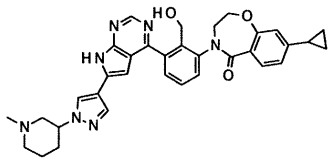
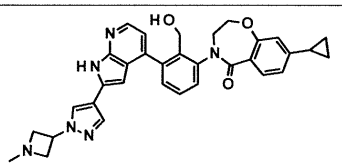
１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｄ－１－ＩＩ）：中間体Ｄ－１－ＩＩを、Ｃ－１－ＩＩの合成について記載されたものと同様の手順に従って、中間体Ｄ－１－Ｉから合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７４４．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

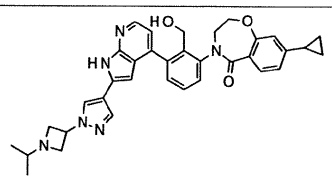
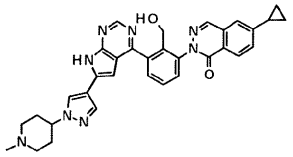
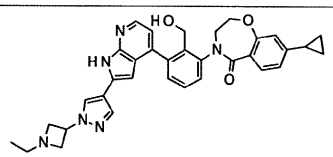
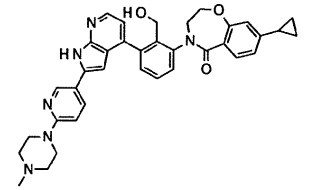
【０２５１】

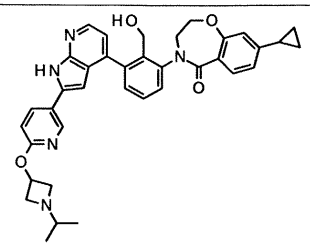
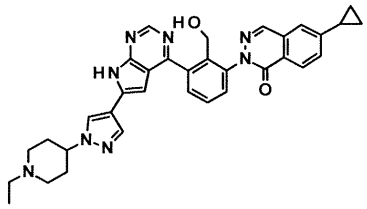
ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｄ－１）：実施例Ｄ－１を、Ｃ－１の合成について記載されたもの（ステップ－ＩＩＩ）と同様の手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９０．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７２－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．９８－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．９０－２．００（ｍ，３Ｈ）；２．０３－２．０９（ｍ、４Ｈ）；２．２２（ｓ，３Ｈ）；２．８０－２．９０（ｍ，２Ｈ）；３．８２－４．００（ｍ，２Ｈ）；４．１０－４．２０（ｍ，１Ｈ）；４．３３－４．３９（ｍ，２Ｈ）；４．４２－４．５８（ｍ、２Ｈ）；５．４２－５．４５（ｍ，１Ｈ）；６．７５（ｓ，１Ｈ）；６．８２（ｓ，１Ｈ）；６．９１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；６．４８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．５８－７．６３（芳香族類、２Ｈ）；７．７３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；８．０９（ｓ，１Ｈ）；８．４２（ｓ，１Ｈ）；８．７８（ｓ，１Ｈ）；１２．６４（ｓ，１Ｈ）。

【表１９】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用 中間体
D-2	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 574.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.78 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.90-2.08 (m, 7H); 2.13 (s, 3H); 2.22 (bs, 3H); 2.84-2.94 (m, 2H); 3.82-3.92 (m, 2H); 4.12-4.20 (m, 1H); 4.42-4.48 (m, 2H); 6.53 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.42-7.49 (芳香族類, 3H); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.06 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.76 (s, 1H); 12.51 (s, 1H)	II-6 & III-1
D-3	 ６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］イソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 572.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.80-0.86 (m, 2H); 1.05-1.12 (m, 2H); 1.90-2.18 (m, 6H); 2.23 (s, 3H); 2.85-2.95 (m, 2H); 3.35-3.37 (m, 1H); 4.09-4.19 (m, 2H); 4.30 (dd, J_1 = 3.9 Hz, J_2 = 11.7 Hz, 1H); 5.25-5.28 (m, 1H); 6.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 6.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 7.26 (dd, J_1 = 1.2 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1H); 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.43 (bs, 1H); 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 8.08-8.11 (芳香族類, 2H); 8.41 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 12.62 (bs, 1H)	II-6 & III-3
D-4	 ６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－（１－メチル－４－ピペリジル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］イソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 582.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.82-0.88 (m, 2H); 1.06-1.13 (m, 2H); 1.64-1.82 (m, 4H); 2.00-2.14 (m, 3H); 2.25 (s, 3H); 2.88-2.98 (m, 2H); 3.16 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 4.10-4.20 (m, 1H); 4.32-4.40 (m, 1H); 5.22-5.30 (m, 1H); 6.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.04 (s, 1H); 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.36-7.41 (芳香族類, 3H); 7.44 (s, 1H); 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.94 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.85 (s, 1H); 12.83 (bs, 1H)	II-13 & III-3

D-5	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［2－［1－（1－メチル－4－ピペリジル）ピラゾール－4－イル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 589.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.78 (m, 2H); 1.00-1.04 (m, 2H); 1.90-2.10 (m, 7H); 2.21 (s, 3H); 2.86 (d, J = 11.0 Hz, 2H); 3.86-3.94 (m, 2H); 4.10-4.15 (m, 1H); 4.20-4.22 (m, 1H); 4.31-4.34 (m, 1H); 4.51-4.60 (m, 2H); 4.78 (bs, 1H); 6.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 7.14 (bs, 1H); 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.52-7.56 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.00 (s, 1H); 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 8.32 (s, 1H); 12.02 (bs, 1H)	II-7 & III-5
D-6	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［6－［1－（1－メチル－4－ピペリジル）ピラゾール－4－イル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 590.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 1.00-1.04 (m, 2H); 1.60-1.80 (m, 4H); 1.94-2.06 (m, 3H); 2.23 (s, 3H); 2.62-2.70 (m, 1H); 2.96-3.04 (m, 1H); 3.84-3.98 (m, 2H); 4.29-4.42 (m, 3H); 4.44-4.52 (m, 1H); 4.57-4.62 (m, 1H); 5.40-5.43 (m, 1H); 6.74 (s, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.58-7.74 (芳香族類, 2H); 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 12.62 (s, 1H)	II-8 & III-5
D-7	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［2－［1－（1－メチルアゼチジン－3－イル）ピラゾール－4－イル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 561.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.71-0.75 (m, 2H); 0.97-1.02 (m, 2H); 1.93-1.97 (m, 1H); 2.30 (s, 3H); 3.22-3.41 (m, 2H); 3.68 (t, J = 7.3Hz, 2H); 3.86-3.94 (m, 2H); 4.16-4.26 (m, 1H); 4.29-4.33 (m, 1H); 4.50-4.56 (m, 2H); 4.70-4.80 (m, 1H); 4.90-4.96 (m, 1H); 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 6.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 6.86 (dd, J_1 = 1.3 Hz, J_2 = 8.2 Hz, 1H); 7.14 (d, J = 4.0 Hz, 1H); 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.50-7.54 (m, 1H); 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 8.42 (s, 1H); 12.03 (s, 1H)	II-9 & III-5

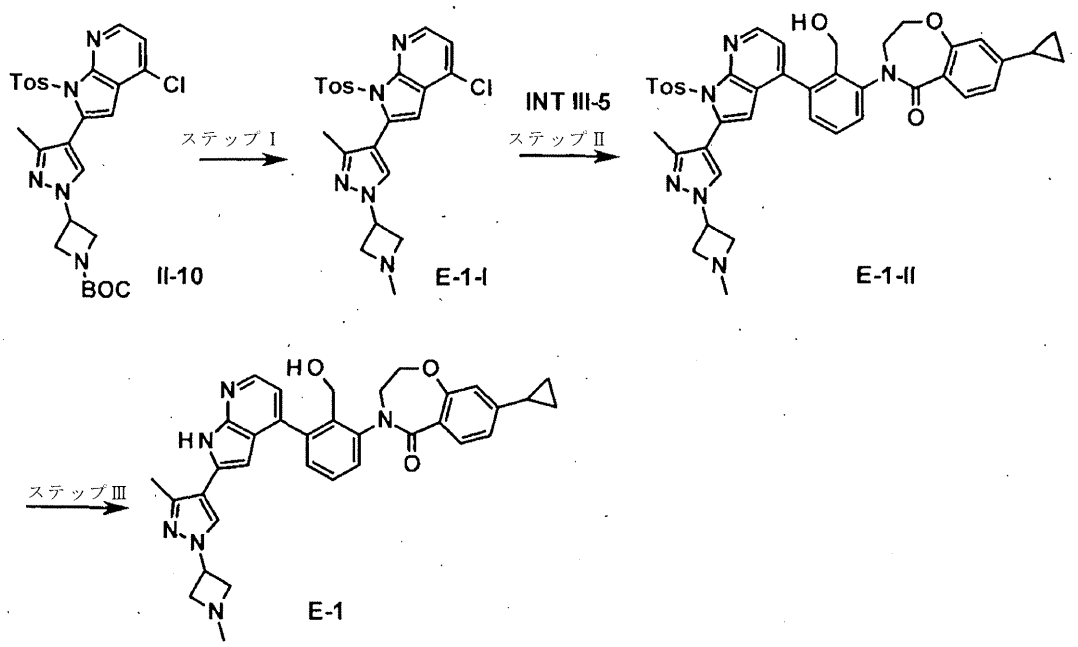
D-8	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［2－［1－（1－イソプロピルアゼチジン－3－イル）ピラゾール－4－イル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 589.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.77 (m, 2H); 0.90 (d, J = 6.1 Hz, 6H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.94-2.01 (m, 1H); 3.22-3.41 (m, 2H); 3.62-3.70 (m, 2H); 3.89-3.94 (m, 2H); 4.20-4.36 (m, 2H); 4.52-4.58 (m, 2H); 4.74-4.80 (m, 1H); 4.88-4.94 (m, 1H); 6.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H); 6.88 (dd, J_1 = 1.6 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1H); 7.15 (d, J = 3.9 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.52-7.56 (m, 1H); 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.04 (s, 1H)	II-9 & III-5
D-9	 6－シクロプロピル－2－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［2－［1－（1－メチル－4－ピペリジル）ピラゾール－4－イル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］フェニル］フタラジン－1－オン	LCMS: *m/z* 573.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.88-0.92 (m, 2H); 1.13-1.18 (m, 2H); 1.91-2.24 (m, 5H); 2.25 (s, 3H); 2.84-2.94 (m, 3H); 4.12-4.26 (m, 4H); 5.15 (t, J= 6.3 Hz, 1H); 6.73 (s, 1H); 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.62-7.66 (芳香族類, 2H); 7.72 (s, 1H); 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 8.09 (s, 1H); 8.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 8.43 (s, 1H); 8.48 (s, 1H); 8.78 (s, 1H); 12.62 (bs, 1H)	II-6 & III-4
D-10	 8－シクロプロピル－4－［3－［2－［1－（1－エチルアゼチジン－3－イル）ピラゾール－4－イル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 575.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.76 (m, 2H); 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.00-1.03 (m, 2H); 1.94-1.97 (m, 1H); 3.29-3.33 (m, 3H); 3.68 (t, J = 7.7 Hz, 2H); 3.88-3.94 (m, 2H); 4.20-4.36 (m, 2H); 4.52-4.58 (m, 2H); 4.70-5.82 (m, 1H); 4.96-5.00 (m, 1H); 6.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.16 (bs, 1H); 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.52-7.56 (m, 1H); 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.05 (s, 1H); 8.19 (d, J = 5.1 Hz, 1H); 8.44 (s, 1H); 12.03 (s, 1H)	II-9 & III-5
D-11	 8－シクロプロピル－4－［2－（ヒドロキシメチル）－3－［2－［6－（4－メチルピペラジン－1－イル）－3－ピリジル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］フェニル－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 601.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.95-1.99 (m, 1H); 2.22 (s, 3H); 2.38-2.41 (m, 4H); 3.50-3.60 (m, 4H); 3.87-3.98 (m, 2H); 4.21-4.28 (m, 1H); 4.32-4.36 (m, 1H); 4.52-4.57 (m, 2H); 4.72-4.84 (m, 1H); 6.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H); 6.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 6.87-6.92 (m, 2H); 7.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 6.9 Hz, 1H); 7.53-7.57 (m, 1H); 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.04 (dd, J_1 = 2.4, J_2 = 9.0 Hz, 1H); 8.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 12.17 (bs, 1H)	II-16 & III-5

D-12	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［６－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）オキシ－３－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル-２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 616.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.78 (m, 2H); 0.88 (d, J = 5.9 Hz, 6H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.93-1.99 (m, 1H); 2.31-2.36 (m, 1H); 2.92-3.00 (m, 2H); 3.64-3.72 (m, 2H); 3.88-3.94 (m, 2H); 4.20-4.38 (m, 2H); 454-4.60 (m, 2H); 4.76-4.86 (m, 1H); 5.09-5.12 (m, 1H); 6.70 (s, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.87-6.92 (芳香族類, 2H); 7.22 (bs, 1H); 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 7.53-7.57 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.24 (dd, J_1 = 2.4 Hz, J_2 = 8.8 Hz, 1H); 8.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 12.30 (s, 1H)	II-19 & III-5
D-13	 ６－シクロプロピル－２－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン	LCMS: *m/z* 587.2 $(M+1)^+$	II-6 & III-4

【０２５２】

実施例Ｅ－１：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[３－メチル－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化４２】



【０２５３】

ステップ－Ｉ：４－クロロ－２－[３－メチル－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン（Ｅ－１－Ｉ）：中間体Ｅ－１－Ｉを、Ｄ－１－ＩＩの合成について記載されたもの（ステップ－ＩＩ）と同様の手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４５６．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２５４】

ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[３－－メチル－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｅ－１－ＩＩ）：中間体Ｅ－１－ＩＩを、Ｂ－１－ＩＩの合成について記載されたものと同様の手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７２９．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

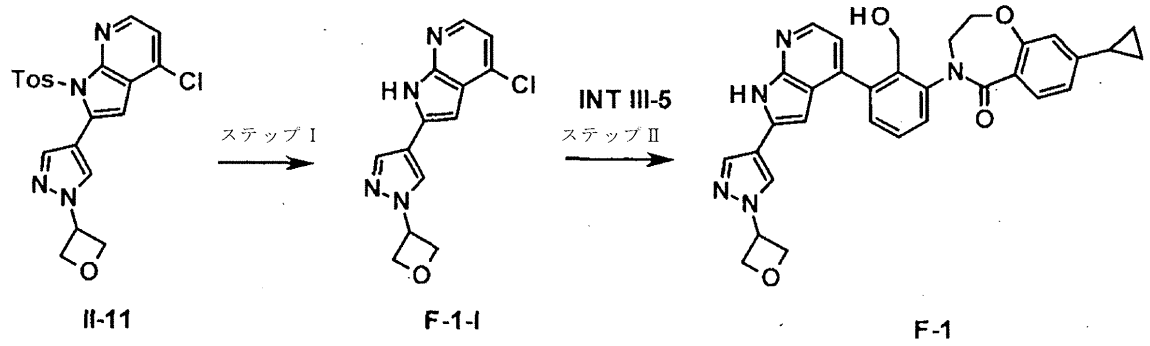
【０２５５】

ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[３－メチル－１－（１－メチルアゼチジン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン：実施例Ｅ－１を、Ｃ－１の合成について記載されたものと同様の手順を用いて、Ｅ－１－ＩＩから合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５７５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７７（ｍ，２Ｈ）；１．００－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．９５－１．９８（ｍ，１Ｈ）；２．３３（ｓ，３Ｈ）；２．３４（ｓ，３Ｈ）；３．２２－３．２４（ｍ，２Ｈ）；３．７０（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）；３．９０－３．９６（ｍ，２Ｈ）；４．２０－４．２６（ｍ，１Ｈ）；４．３２－４．４０（ｍ，１Ｈ）；４．５２－４．６０（ｍ、２Ｈ）；４．７６－４．８４（ｍ，１Ｈ）；４．８６－４．９１（ｍ、２Ｈ）；６．２５（ｓ，１Ｈ）；６．８１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ）；６．８９（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．５Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．１７（ｂｓ，１Ｈ）；７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．４７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．５２－７．５６（ｍ、１Ｈ）；７．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；８．２１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；８．３４（ｓ，１Ｈ）；１１．９８（ｓ，１Ｈ）。

【０２５６】

実施例Ｆ－１：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化４３】



【０２５７】

ステップ－Ｉ：４－クロロ－２－[１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン（Ｆ－１－Ｉ）：中間体Ｆ－１－ＩＩを、Ｃ－１のステップ－ＩＩで記載されたものと同様の手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　２７５．２（Ｍ＋１）$^{+}$。

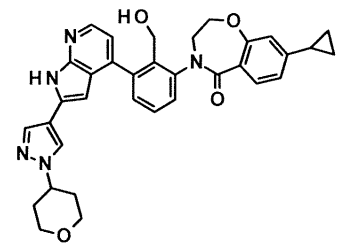
【０２５８】

ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[１－（オキセタン－３－イル）ピラゾール－４－イル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｆ－１）：実施例Ｆ－１を、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載されたものと同様な手順を用いて調製した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４８．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７１－０．７５（ｍ，２Ｈ）；０．９７－１．０１（ｍ，２Ｈ）；１．９０－１．９８（ｍ，１Ｈ）；３．８２－３．９２（ｍ，２Ｈ）；４．１６－４．２４（ｍ，１Ｈ）；４．２６－４．３６（ｍ，１Ｈ）；４．４７－４．５４（ｍ，２Ｈ）；４．７０－４．８０（ｍ，１Ｈ）；４．８６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）；４．９２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）；５．５４－５．６０（ｍ，１Ｈ）；６．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；６．７８（ｓ，１Ｈ）；６．８６（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）；７．１４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．３８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）；７．４３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．５０－７．５４（ｍ，１Ｈ）；７．６３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；８．１１（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；８．４０（ｓ，１Ｈ）；１２．０３（ｓ，１Ｈ）。

【０２５９】

以下の例を、Ｆ－１の合成について記載されたものと同様な反応ステップ及び条件を用いて合成した。

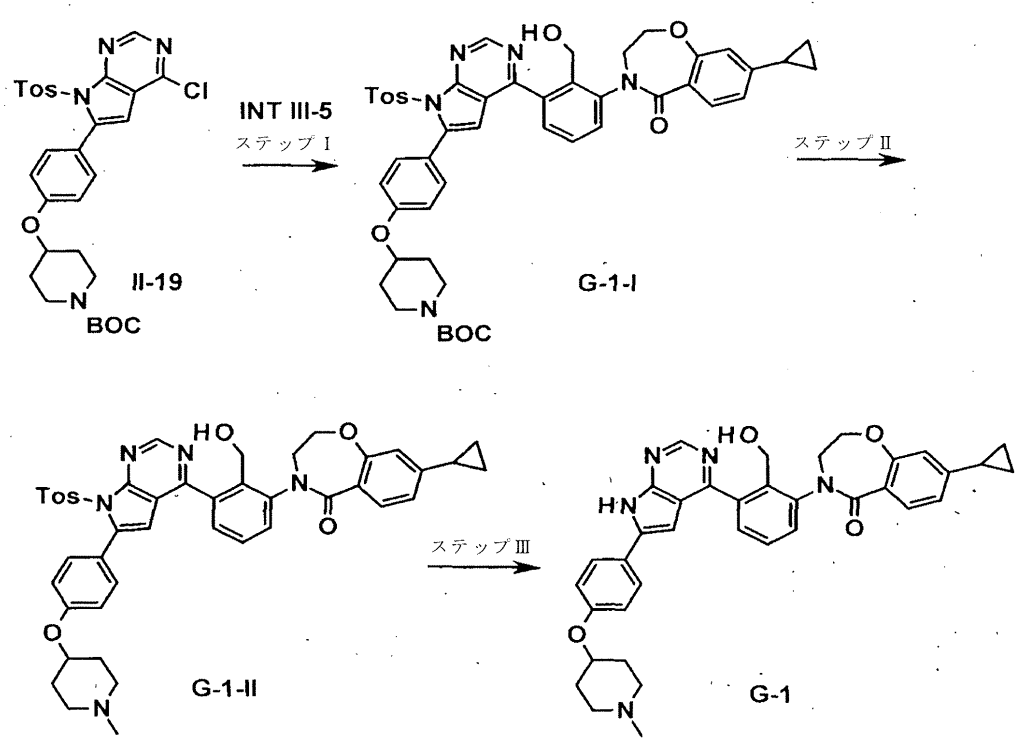
【表２０】

F-2	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（テトラヒドロフラン－４－イル）ピラゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z*; 576.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.77-0.80 (m, 2H); 1.04-1.09 (m, 2H); 1.91-1.95 (m, 1H); 2.09-2.18 (m, 4H), 3.54-3.61 (m, 2H); 3.86-4.01 (m, 3H); 4.10-4.16 (m, 2H); 4.38-4.43 (m, 2H); 4.52-4.61 (m, 3H); 6.38 (s, 1H); 6.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H); 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.35-7.38 (m, 2H); 7.51-7.55 (m, 2H); 7.80-7.83 (m, 2H); 7.87 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 10.97 (s, 1H)	III-5

【０２６０】

実施例Ｇ－１：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４[（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化４４】



【０２６１】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェノキシ]ピペリジン－１－カルボキシレート（Ｇ－１－Ｉ）：中間体Ｇ－１－Ｉを、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順に従って合成し

た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；８５６（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６２】

ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４[（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ]フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｇ－１－ＩＩ）：中間体Ｇ－１－ＩＩを、Ｄ－１－ＩＩの合成についてステップ－ＩＩで記載されたものと同様の手順に従って合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；７７０．１（Ｍ＋１）$^{+}$。

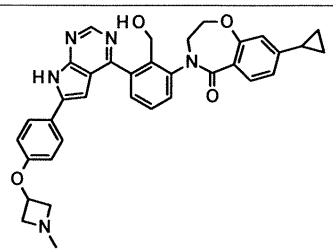
【０２６３】

ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[６－[４[（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｇ－１）：実施例Ｇ－１を、Ｃ－１の合成についてステップ－ＩＩで記載されたものと同様な手順を用いて調製した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１６．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７５－０．７７（ｍ，２Ｈ）；１．００－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．６４－１．７０（ｍ，２Ｈ）；１．９４－１．９９（ｍ，２Ｈ）；２．２３（ｓ，３Ｈ）；２．２６－２．３５（ｍ，２Ｈ）；２．６１－２．７２（ｍ，２Ｈ）；３．８４－４．０２（ｍ，２Ｈ）；４．０４－４．１４（ｍ，１Ｈ）；４．３４－４．４３（ｍ，２Ｈ）；４．４７－４．５０（ｍ、２Ｈ）；４．５６－４．６２（ｍ，１Ｈ）；５．４５（２つのｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；６．８３（ｓ，１Ｈ）；６．８９（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．７Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝６．５Ｈｚ，１Ｈ）；６．９２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ、１Ｈ）；７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．５９－７．６３（芳香族類、２Ｈ）；７．７８（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．０Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；７．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；８．８３（ｓ，１Ｈ）；１２．７６（ｓ，１Ｈ）。

【０２６４】

実施例Ｇ－２もまた、Ｇ－１の合成について記載されたように合成した。

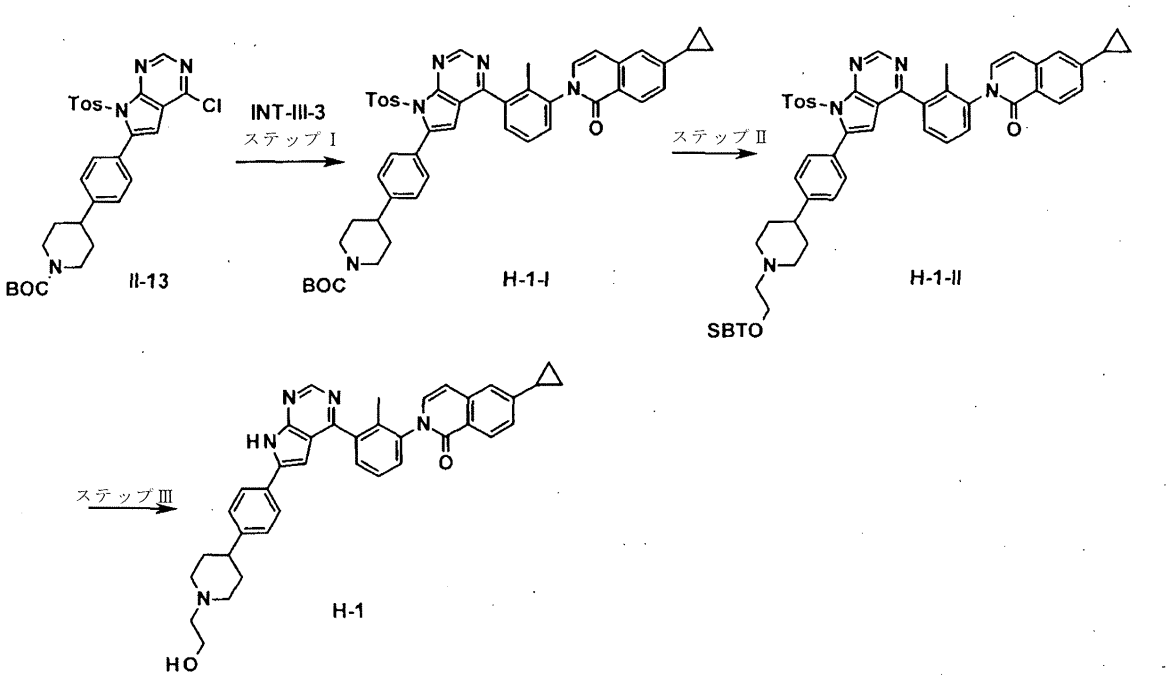
【表２１】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
G-2	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４［（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシフェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 588.1 (M+1)$^{+}$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 1.00-1.04 (m, 2H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.29 (s, 3H); 2.98-3.01 (m, 2H); 3.74-3.78 (m, 2H); 3.85-3.99 (m, 2H); 4.35-4.43 (m, 2H); 4.46-4.51 (m, 1H); 4.56-4.61 (m, 1H); 4.81-4.85 (m, 1H); 5.39 and 5.41 (two d, *J* = 5.0 Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.89-6.95 (芳香族類, 4H); 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H); 7.58-7.63 (芳香族類, 2H); 7.77 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H); 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 8.83 (s, 1H); 12.75 (s, 1H)	II-20 & III-5

【０２６５】

実施例Ｈ－Ｉ：６－シクロプロピル－２－[３－[６－[４－[１－（２－ヒドロキシエチル）－４－ピペリジル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]イソキノリン－１－オンの合成

【化４５】



【０２６６】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[４－[４－[３－（６－シクロプロピル－１－オキソ－２－イソキノリル）－２－メチル－フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]フェニル]ピペリジニン－１－カルボキシレート（Ｈ－１－Ｉ）：中間体Ｈ－１－Ｉを、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順に従って合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；８０６．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６７】

ステップ－ＩＩ：２－[３－[６－[４－[１－[２－[ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル]オキシエチル]－４－ピペリジル]フェニル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン（Ｈ－１－ＩＩ）：中間体Ｈ－１－Ｉ（０．６４ｇ、０．７９５ミリモル）をジオキサン（３ｍＬ）中に溶解し、これにエーテル（６ｍＬ）中の２Ｍ　ＨＣｌを加え、反応混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（３０ｍＬ）を残渣に加えた。ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）を用いて抽出を行い、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣（０．２５ｇ）を、ＤＭＦ（２ｍＬ）中に溶解し、これに無水Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．０７３ｇ、０．５３ミリモル）及び２－ブロモエトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（０．１ｇ、０．４２ミリモル）を加えた。反応混合物を室温で１６時間にわたって撹拌した。氷冷水（３０ｍＬ）をこれに加え、沈殿した固体を濾過した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてこれを最終的に精製し、Ｈ－１－ＩＩ（０．２６ｇ、二ステップについて３８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；８６４．５（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２６８】

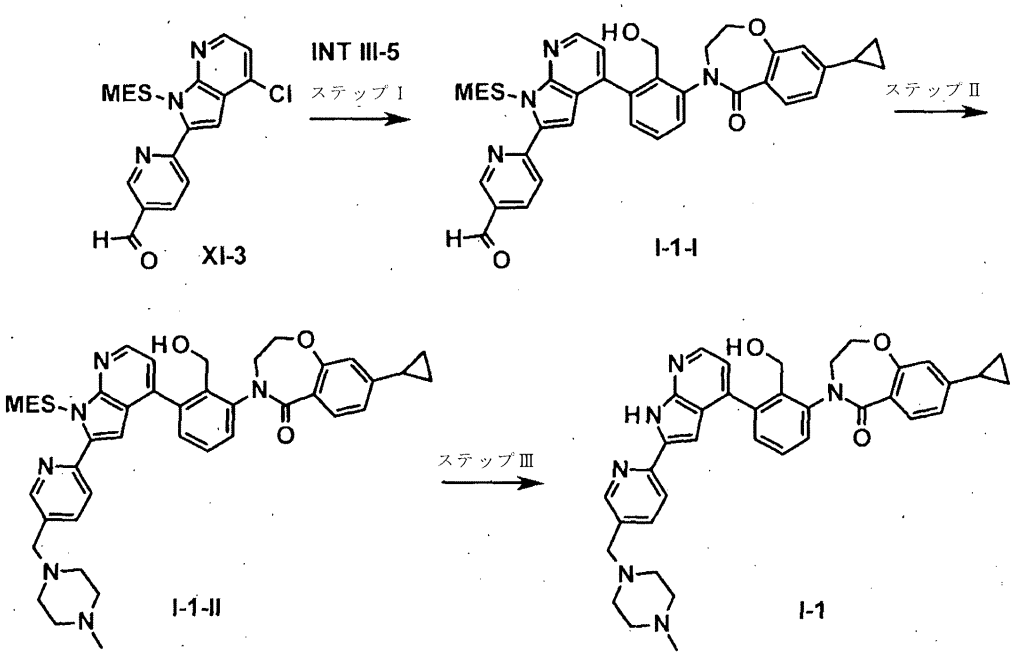
ステップ－ＩＩＩ：６－シクロプロピル－２－[３－[６－[４－[１－（２－ヒドロキシエチル）－４－ピペリジル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]イソキノリン－１－オン：中間体Ｈ－１－ＩＩ（０．２６ｇ、０．３０ミリモル）をＴＨＦ（２ｍＬ）中に溶解し、１Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）をこれに加えた。反応混合物を２時間撹拌し、その後揮発性物質を減圧下で除去した。得られた残渣をＴＨＦ－Ｈ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ＋５ｍＬ）中に溶解し、これにＬｉＯＨ＋Ｈ$_{2}$Ｏ（０．１ｇ、２．４６ミリモル）を加え、反応混合物を室温で１６時間にわたって撹拌した。次いで

、これを、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を用いて希釈し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で除去し、得られた残渣を、分取ＨＰＬＣ精製を用いて精製し、標題化合物Ｈ－１（０．０１４ｇ、８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．８０－０．８６（ｍ，２Ｈ）；１．０８－１．１０（ｍ，２Ｈ）；１．６６－１．７４（ｍ，４Ｈ）；１．８７－１．９６（ｍ，４Ｈ）；２．００－２．１８（ｍ，４Ｈ）；２．３８－２．４４（ｍ，２Ｈ）；２．９８（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，２Ｈ）；３．５１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）；６．６８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；６．８５（ｓ，１Ｈ）；７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）；７．３５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）；７．４１－７．５２（芳香族類、３Ｈ）；７．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；７．６６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ）；７．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ）；８．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；８．８４（ｓ，１Ｈ）。

【０２６９】

実施例Ｉ－１：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[５－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]－２－ピリジル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化４６】



【０２７０】

ステップＩ：６－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）－フェニル]－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－２－イル]ピペリジン－３－カルボアルデヒド（Ｉ－１－Ｉ）：中間体Ｉ－１－Ｉを、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；６６１．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２７１】

ステップＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[５－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]－２－ピリジル]－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｉ－１－ＩＩ）：中間体Ｉ－１－ＩＩを、Ｂ－１のステップ－ＩＩで記載されたものと同様な手順を用いて合成した。ＬＣＭ

Ｓ：ｍ／ｚ；７４５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

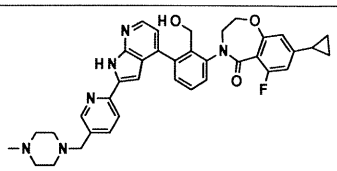
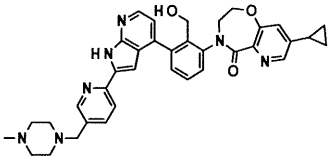
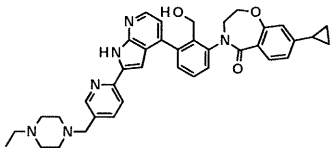
【０２７２】

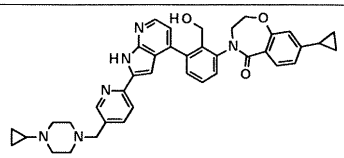
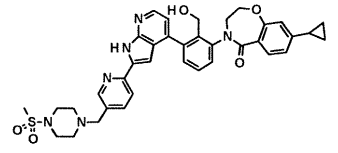
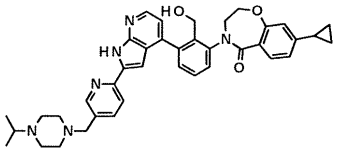
ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル）－３－[２－[５－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]－２－ピリジル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｉ－１）：中間体Ｉ－１－ＩＩ（０．４５ｇ、０．６０ミリモル）をジオキサン（５ｍＬ）中１Ｍ　ＨＣｌに溶解し、これに４ＭのＨＣｌ水溶液（２０ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で４８時間にわたって撹拌した。最終的に、溶媒を減圧下で除去し、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）を残渣に加えた。ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）を用いて抽出を行い、合わせた有機層を、水（５０ｍＬ）、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ精製を用いて精製し、標題化合物Ｉ－１（０．１５５ｇ、３３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１５．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７７（ｍ，２Ｈ）；１．００－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．９４－１．９９（ｍ，１Ｈ）；２．１９（ｓ，３Ｈ）；２．３０－２．４５（ｍ，８Ｈ）；３．５２（ｓ，２Ｈ）；３．８６－３．９６（ｍ，２Ｈ）；４．２０－４．２８（ｍ，１Ｈ）；４．３０－４．４０（ｍ，１Ｈ）；４．５２－４．５８（ｍ，２Ｈ）；４．７２－４．８２（ｍ，１Ｈ）；６．８１（ｓ，１Ｈ）；６．８７－６．９０（芳香族類、２Ｈ）；７．２２（ｂｓ，１Ｈ）；７．４３－７．４８（芳香族類、２Ｈ）；７．５５－７．５９（ｍ，１Ｈ）；７．６６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；７．７６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；８．０１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；８．３２（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，１Ｈ）；８．５３（ｓ，１Ｈ）；１２．３６（ｂｓ，１Ｈ）。

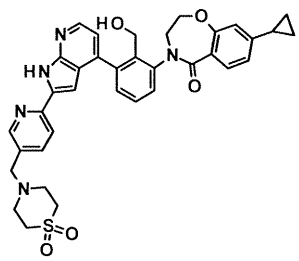
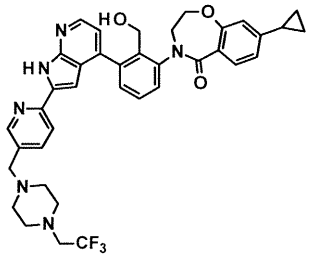
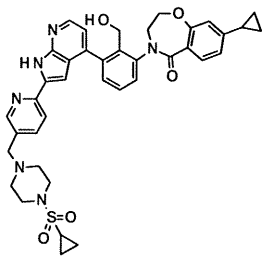
【０２７３】

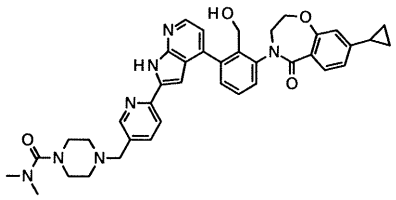
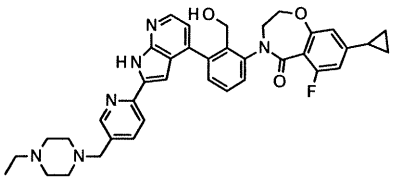
以下の化合物を、Ｉ－１の合成について記載されたものと同一の反応ステップ及び手順を用いて合成した。

【表２２】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
I-2	 ８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 633.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.79-0.80 (m, 2H); 1.02-1.05 (m, 2H); 1.98-2.00 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 2.32-2.45 (m, 8H); 3.51 (s, 2H); 3.80-3.84 (m, 1H); 3.94-4.03 (m, 1H); 4.26 (s, 1H); 4.38-4.39 (m, 2H); 4.49-4.55 (m, 1H); 4.85 (s, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.84 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 7.21 (bs, 1H); 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.56-7.60 (m, 1H); 7.75 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 8.0 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 8.52 (s, 1H); 12.36 (s, 1H)	XI-3 & III-5
I-3	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ［２，３－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 616.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.82-0.90 (m, 2H); 1.04-1.12 (m, 2H); 2.02-2.08 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 2.24-2.42 (m, 8H); 3.51 (bs, 2H); 3.84-4.04 (m, 2H); 4.20-4.30 (m, 1H); 4.36-4.44 (m, 1H); 4.48-4.62 (m, 2H); 4.78-4.90 (m, 1H); 6.91 (s, 1H); 7.23 (s, 2H); 7.46-7.50 (芳香族類, 2H); 7.57-7.59 (芳香族類, 1H); 7.76 (d, J = 7.1 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 8.32 (s, 2H); 8.52 (s, 1H); 12.36 (s, 1H)	XI-3 & III-5
I-4	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 629.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.95-1.04 (m, 5H); 1.94-1.99 (m, 1H); 2.26-2.32 (m, 4H); 2.34-2.44 (m, 6H); 3.51 (bs, 2H); 3.90-3.96 (m, 2H); 4.20-4.28 (m, 1H); 4.32-4.38 (m, 1H); 4.52-4.58 (m, 2H); 4.74-4.82 (m, 1H); 6.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H); 6.87-6.94 (芳香族類, 2H); 7.21 (bs, 1H); 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.55-7.59 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 8.32 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 8.52 (s, 1H); 12.35 (s, 1H)	XI-3 & III-5

I-5	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 641.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.22-0.28 (m, 2H); 0.38-0.42 (m, 2H); 0.72-0.78 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.54-1.62 (m, 1H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.26-2.60 (m, 8H); 3.50 (bs, 2H); 3.90-3.96 (m, 2H); 4.20-4.38 (m, 2H); 4.52-4.60 (m, 2H); 4.74-4.82 (m, 1H); 6.81 (s, 1H); 6.87-6.90 (芳香族類, 2H); 7.21 (bs, 1H); 7.42-7.48 (芳香族類, 2H); 7.55-7.60 (芳香族類, 1H); 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 8.52 (bs, 1H); 12.35 (bs, 1H)	XI-3 & III-5
I-6	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－メチルスルホニルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 679.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.40-2.60 (m, 4H); 2.79 (s, 3H); 3.08-3.18 (m, 4H); 3.59 (bs, 2H); 3.88-3.98 (m, 2H); 4.20-4.28 (m, 1H); 4.30-4.38 (m, 1H); 4.52-4.60 (m, 2H); 4.76-4.86 (m, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.89 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H); 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 7.20-7.26 (芳香族類, 1H); 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.55-7.59 (m, 1H); 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.79 (dd, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 8.4 Hz, 1H); 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 8.55 (s, 1H); 12.40 (bs, 1H)	XI-3 & III-5
I-7	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 643.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.76-0.80 (m, 2H); 1.02-1.12 (m, 8H); 1.92-1.98 (m, 1H); 2.50-2.80 (m, 10H); 3.55 (s, 2H); 3.90-4.00 (m, 2H); 4.30-4.40 (m, 1H); 4.48-4.64 (m, 3H); 6.78-6.81 (芳香族類, 2H); 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H); 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.50-7.74 (芳香族類, 5H); 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.44 (bs, 1H); 8.55 (bs, 1H); 10.40 (bs, 1H)	XI-3 & III-5

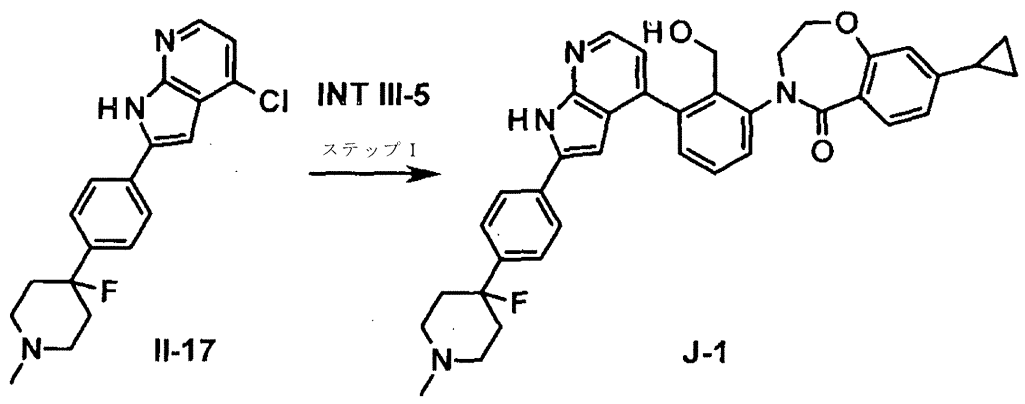
I-8	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 650.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.76-0.81 (m, 2H); 1.04-1.09 (m, 4H); 1.90-1.97 (m, 1H); 2.63 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H); 3.00-3.14 (m, 6H); 3.70 (s, 2H); 3.92-4.00 (m, 2H); 4.20-4.40 (bs, 1H); 4.50-4.62 (m, 2H); 6.79 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H); 6.84 (bs, 1H); 6.93 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H); 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H); 7.55-7.59 (芳香族類, 3H); 7.66-7.68 (芳香族類, 1H); 7.72-7.75 (芳香族類, 1H); 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 8.44 (bs, 1H); 8.56 (bs, 1H); 10.24 (bs, 1H)	XI-3 & III-5
I-9	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－［（４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 683.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.76-0.81 (m, 2H); 1.04-1.09 (m, 2H); 1.89-1.96 (m, 1H); 2.44-2.56 (m, 4H); 2.66-2.76 (m, 4H); 2.93-3.01 (m, 2H); 3.54 (s, 2H); 3.92-3.98 (m, 2H); 4.26-4.44 (bs, 1H); 4.50-4.64 (m, 3H); 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H); 6.81 (bs, 1H); 6.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.36-7.39 (芳香族類, 1H); 7.52-7.72 (芳香族類, 5H); 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 8.44 (bs, 1H); 8.55 (bs, 1H); 10.40 (bs, 1H)	XI-3 & III-5
I-10	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（４－シクロプロピルスルホニルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 705.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.76-0.81 (m, 2H); 0.96-1.02 (m, 2H); 1.04-1.10 (m, 2H); 1.14-1.20 (m, 2H); 1.89-1.98 (m, 1H); 2.23-2.35 (m, 1H); 2.50-2.80 (m, 8H); 3.58 (s, 2H); 3.92-4.00 (m, 2H); 4.50-4.60 (m, 2H); 4.50-4.64 (m, 3H); 6.78 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H); 6.84 (bs, 1H); 6.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); 7.37-7.39 (芳香族類, 1H); 7.50-7.60 (芳香族類, 4H); 7.65-7.73 (芳香族類, 1H); 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H); 8.38 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); 8.60 (bs, 1H); 11.15 (bs, 1H)	XI-3 & III-5

I-11	 4－［［6－［4－［3－（8－シクロプロピル－5－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－4－イル）－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－2－イル］－3－ピリジル］メチル］－N，N－ジメチル－ピペラジン－1－カルボキサミド	LCMS: *m/z*; 572.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 0.77-0.80 (m, 2H); 1.04-1.09 (m, 2H); 1.89-1.96 (m, 1H); 2.42-2.49 (m, 4H), 2.82 (s, 6H); 3.1-3.27 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 3.91-3.97 (m, 2H), 4.41 (bs, 1H), 4.45-4.56 (m, 4H), 6.78-6.82 (芳香族類, 2H); 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.37-7.39 (芳香族類, 2H), 7.52-7.56 (芳香族類, 2H), 7.71-7.73 (芳香族類, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H); 8.55 (s, 1H); 10.24 (s, 1H)	XI-3 & III-5
I-12	 ＡＤＶ－１００９４９２ 8－シクロプロピル－4－［3－［2－［5－［（4－エチルピペラジン－1－イル）メチル］－2－ピリジル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－6－フルオロ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 647.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.77-0.78 (m, 2H); 0.94-1.03 (m, 5H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.28-2.33 (m, 6H); 3.52 (bs, 2H); 3.76-3.85 (m, 2H); 3.93-3.99 (m, 2H); 4.20-4.26 (m, 2H); 4.31-4.41 (m, 2H); 4.46-4.52 (m, 2H); 4.82 (bs, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.83 (芳香族類, 1H); 6.88 (s, 1H); 7.20 (bs, 1H); 7.29-7.30 (芳香族類, 1H); 7.42-7.48 (m, 2H); 7.59-7.58 (芳香族類, 1H); 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 8.51 (s, 1H); 12.36 (s, 1H)	XI-3 & III-9

【０２７４】

実施例Ｊ－１：８－シクロプロピル－４－[３－[２－[４－（４－フルオロ－１－メチル－４－ピペリジル）フェニル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]－２－（ヒドロキシメチル）フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化４７】



【０２７５】

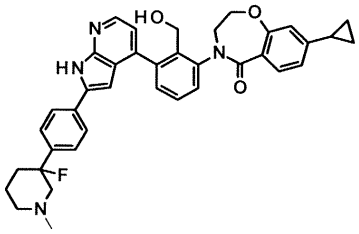
ステップ－Ｉ：８－シクロプロピル－４－[３－[２－[４－（４－フルオロ－１－メチ

ル－４－ピペリジル）フェニル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]－２－（ヒドロキシメチル）フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成（Ｊ－１）：実施例Ｊ－１を、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順を用いて調製した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１７．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７２－０．７７（ｍ，２Ｈ）；０．９６－１．０２（ｍ，２Ｈ）；１．８７－２．００（ｍ，６Ｈ）；２．０６－２．２７（ｍ，４Ｈ）；２．６６－２．７６（ｍ，２Ｈ）；３．８８－４．００（ｍ，２Ｈ）；４．２０－４．２８（ｍ，１Ｈ）；４．３０－４．３８（ｍ，１Ｈ）；４．５０－４．６０（ｍ，２Ｈ）；４．７２－４．８４（ｍ，１Ｈ）；６．７０（ｓ，１Ｈ）；６．８１（ｓ，１Ｈ）；６．８８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．２０（ｂｓ、１Ｈ）；７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．４９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，３Ｈ）；７．５４－７．５８（芳香族類、１Ｈ）；７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；７．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；８．２８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）；１２．３３（ｓ，１Ｈ）。

【０２７６】

以下の実施例Ｊ－２もまた、Ｊ－１の合成について記載されたものと同じ反応ステップ及び手順を用いて合成した。

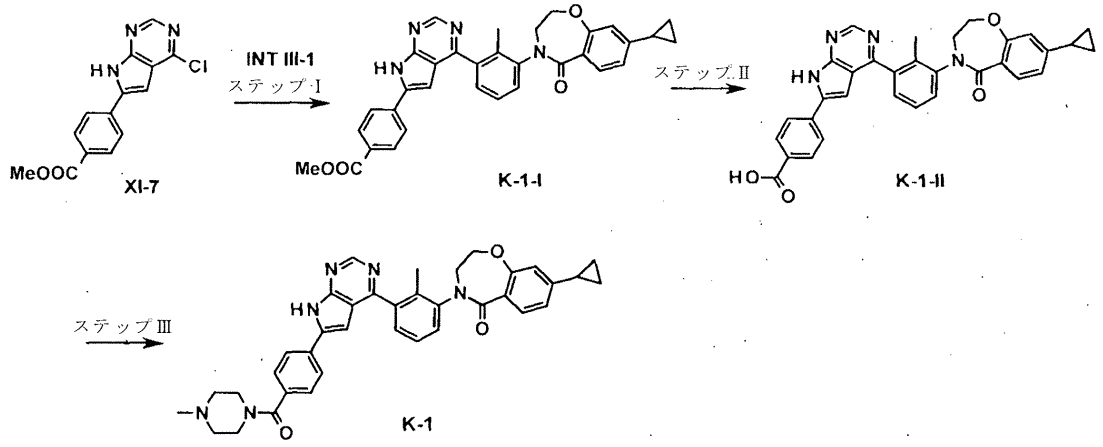
【表２３】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
J-2	 ８－シクロプロピル－４－［３－［２－［４－（３－フルオロ－１－メチル－４－ピペリジル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 617.2 (M+1)$^{+}$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.70-0.76 (m, 2H); 0.96-1.02 (m, 2H); 1.50-1.58 (m, 1H); 1.80-1.98 (m, 4H); 2.04-2.09 (m, 1H); 2.18 (s, 3H); 2.29-2.40 (m, 1H); 2.66-2.81 (m, 2H); 3.86-3.94 (m, 2H); 4.16-4.36 (m, 2H); 4.48-4.58 (m, 2H); 4.70-4.80 (m, 1H); 6.69 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.19 (bs, 1H); 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); 7.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H); 7.50-7.54 (芳香族類, 3H); 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); 8.26 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 12.32 (s, 1H)	II-18 & III-5

【０２７７】

実施例Ｋ－１：８－シクロプロピル－４－[２－メチル－３－[６－[４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成（Ｋ－１）：

【化４８】



【０２７８】

ステップ－Ｉ：４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]ベンゾエート（Ｋ－１－Ｉ）：中間体Ｋ－１－Ｉを、Ｂ－１の合成のステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順に従って、中間体ＸＩ－７及びＩＩＩ－１から調製した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２７９】

ステップ－ＩＩ：４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]安息香酸（Ｋ－１－ＩＩ）：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中、中間体Ｋ－１－Ｉ（２ｇ、３．６７ミリモル）の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液（０．４４ｇ、１１．０２ミリモル、１０ｍＬ）を加え、得られた反応混合物を、６～８時間還流加熱した。（ＴＬＣによって監視した）反応の完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いで残渣を、１０％クエン酸水溶液で酸性化した。このようにして得られた固体を濾過し、真空下で乾燥し、標題化合物Ｋ－１－ＩＩ（１．９ｇ、９８％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５３１．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２８０】

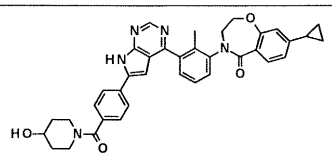
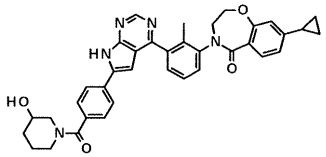
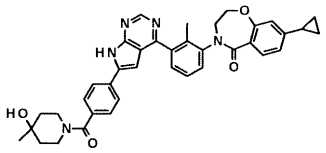
ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－メチル－３－[６－[４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン：ＤＭＦ（３ｍＬ）中、中間体Ｋ－１－ＩＩ（０．１ｇ、０．１８８ミリモル）、Ｎ－メチルピペラジン（０．０９ｇ、０．９４３ミリモル）及びベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスフォニウム　ヘキサフルオロホスフェート（０．１５ｇ、０．２８３ミリモル）の混合物に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．１２ｇ、０．９４３ミリモル）を加えた。次いで得られた反応混合物を、室温で一晩撹拌した。（ＴＬＣによって監視した）反応の完了後に、反応混合物を氷冷水（１５ｍＬ）に注いだ。得られた沈殿物を濾過し、真空下で乾燥した。このようにして得られた粗固体を、分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2中７％のＭｅＯＨ）により精製し、標題化合物Ｋ－１（０．０５５ｇ、４８％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１３．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．８１－０．８７（ｍ，２Ｈ）；０．９９－１．０３（ｍ，２Ｈ）；１．９４－２．０２（ｍ，１Ｈ）；２．１６（ｓ，３Ｈ）；２．１９（ｓ，３Ｈ）；２．２１－２．４１（ｍ，４Ｈ）；３．６２（ｂｓ，１Ｈ）；３．８８－３．９４（ｍ，２Ｈ）；４．４４－４．５０（ｍ，２Ｈ）；６．８２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ）；６．９２（ｄｄ，J_1＝１．２Ｈｚ，J_2＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；６．９５（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ）；７．４４－７．５０（芳香族類、４Ｈ）；７．５５（ｄｄ，J_1＝２．０Ｈｚ，J_2＝６．６Ｈｚ，１Ｈ）；７．６３（ｄ，Ｊ

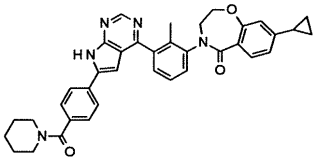
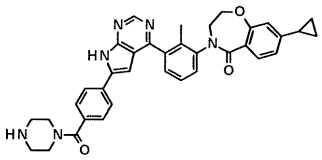
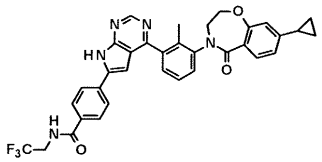
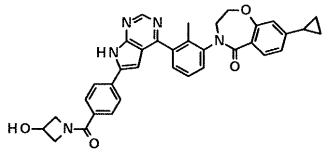
＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；８．０５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ）；８．８７（ｓ，１Ｈ）；１２．８５（ｓ，１Ｈ）。

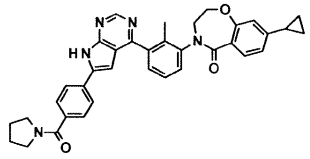
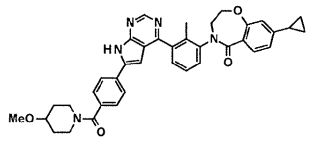
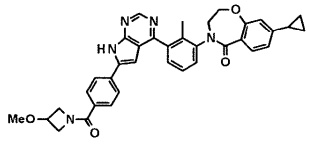
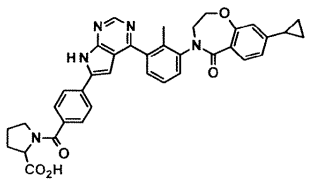
【０２８１】

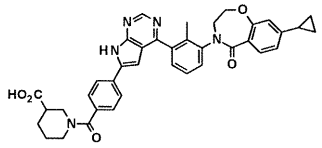
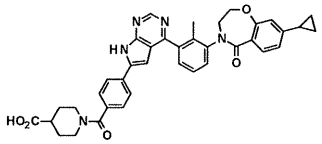
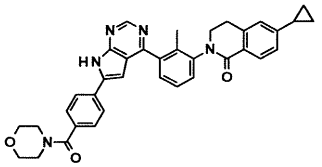
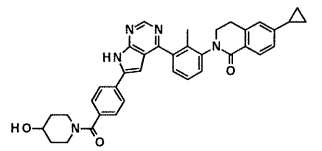
以下の化合物を、Ｋ－１の調製のために使用したものと同じ作業手順を用いて合成した。

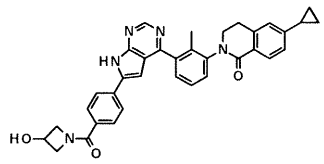
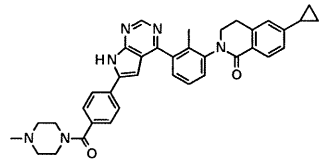
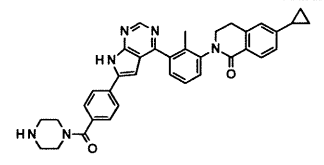
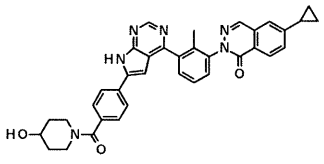
【表２４】

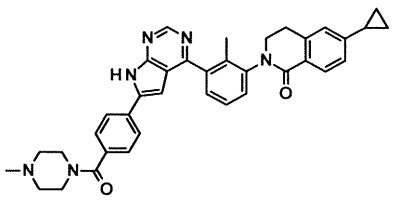
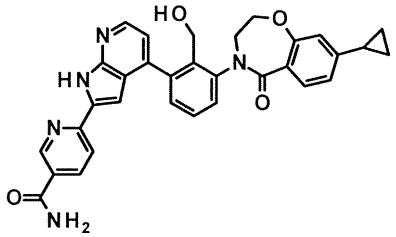
番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用 中間体
K-2	 ８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（４－ヒドロキシピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 614.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,,400 MHz) δ 0.70-0.76 (m, 2H); 0.96-1.04 (m, 2H); 1.35-1.45 (m, 2H); 1.64-1.84 (m, 2H); 1.92-1.98 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 3.14-3.24 (m, 3H); 3.62-3.72 (m, 1H); 3.84-3.92 (m, 2H); 3.97-4.03 (m, 1H); 4.40-4.50 (m, 2H); 4.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 6.80 (s, 1H); 6.88-6.92 (芳香族類, 2H); 7.44-7.46 (芳香族類, 4H); 7.51-7.53 (芳香族類, 1H); 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.85 (s, 1H); 12.82 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-3	 ８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（３－ヒドロキシピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 614.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,,400 MHz) δ 0.73-0.78 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.20-1.28 (m, 2H); 1.36-1.50 (m, 2H); 1.72-1.92 (m, 2H); 1.94-2.04 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.96-3.10 (m, 1H); 3.45-3.60 (m, 2H); 3.74-3.84 (m, 1H); 3.86-3.96 (m, 2H); 4.42-4.54 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.91-6.95 (芳香族類, 2H); 7.46-7.49 (芳香族類, 3H); 7.55 (dd, J_1 = 2.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 2H); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.85 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-4	 ８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 628.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,,400 MHz) δ 0.72-0.80 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.15 (s, 3H); 1.40-1.60 (m, 4H); 1.95-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.16-3.39 (m, 4H); 3.84-3.92 (m, 2H); 4.04-4.14 (bs, 1H); 4.40-4.52 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.90-6.94 (芳香族類, 2H); 7.46-7.49 (芳香族類, 3H); 7.54 (d, J = 7.8, 2H); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.83 (s, 1H)	XI-7 & III-1

K-5	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－[４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル]フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 598.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.72-0.80 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.42-1.64 (m, 5H); 1.70-1.76 (m, 2H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.99-3.01 (m, 2H); 3.56-3.64 (m, 1H); 3.88-3.96 (m, 2H); 4.42-4.52 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.90-6.94 (芳香族類, 2H); 7.46-7.49 (芳香族類, 4H); 7.54 (d, J = 6.1, 1H); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.84 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-6	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 599.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.72-0.79 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.94-2.00 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.60-2.80 (m, 4H); 3.20-3.30 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 2H); 3.86-3.94 (m, 2H); 4.40-4.54 (m, 2H); 6.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 6.90-6.94 (芳香族類, 2H); 7.46-7.49 (芳香族類, 4H); 7.54 (dd, J_1 = 2.0, J_2 = 6.6 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.84 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-7	 ４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ベンズアミド	LCMS: *m/z* 612.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.75-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.95-2.00 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.90-3.92 (m, 2H); 4.07-4.16 (m, 2H); 4.45-4.51 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.92 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1H); 7.03 (s, 1H); 7.45-7.50 (芳香族類, 2H); 7.56 (dd, J_1 = 1.9 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 8.88 (s, 1H); 9.17 (t, J = 6.2 Hz, 1H); 12.89 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-8	 ８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 586.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 1.00 -1.06 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.76-3.85 (m, 1H); 3.88-3.98 (m, 2H); 4.05-4.13 (m, 1H); 4.22-4.32 (m, 1H); 4.42-4.56 (m, 4H); 5.77 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.92 (dd, J_1 = 1.7 Hz, J_2 = 8.3 Hz, 1H); 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.45-7.50 (芳香族類, 2H); 7.55 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H); 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.87 (s, 1H)	XI-7 & III-1

K-9	 8－シクロプロピル－4－［2－メチル－3－［6－［4－（ピロリジン－1－カルボニル）フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 584.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.80-1.89 (m, 4H); 1.95-1.99 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.41-3.52 (m, 4H); 3.89-3.92 (m, 2H); 4.45-4.49 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.44-7.49 (芳香族類, 2H); 7.54 (dd, J = 1.9 Hz, J = 6.9 Hz,1H); 7.60-7.63 (芳香族類, 3H); 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.84 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-10	 8－シクロプロピル－4－［3－［6－［4－（4－メトキシピペリジン－1－カルボニル）フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］－2－メチル－フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 628.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.78 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.38-1.54 (m, 2H); 1.77-1.93 (m, 2H); 1.95-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.26 (s, 3H); 3.26-3.46 (m, 4H); 3.88-3.98 (m, 3H); 4.45-4.49 (m, 2H); 6.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 6.91 (dd, J_1 = 1.4 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H); 6.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 7.46- 7.49 (芳香族類, 3H); 7.54 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 6.8 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.84 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-11	 8－シクロプロピル－4－［3－［6－［4－（3－メトキシピペリジン－1－カルボニル）フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］－2－メチル－フェニル］－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 600.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.95-1.99 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.22 (s, 3H); 3.80-3.92 (m, 3H); 4.15-4.30 (m, 3H); 4.45-4.50 (m, 3H); 6.82 (d, J = 1.4 Hz, 1H); 6.91 (dd, J_1 = 1.5 Hz, J_2 = 8.1 Hz, 1H); 6.98 (s, 1H); 7.44-7.50 (芳香族類, 2H); 7.55 (dd, J_1 = 2.2 Hz, J_2 = 6.6 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.88 (s, 1H); 12.88 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-12	 1－［4－［4－［3－（8－シクロプロピル－5－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－4－イル）－2－メチル－フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－6－イル]ベンゾイル]ピロリジン－2－カルボン酸	LCMS: *m/z* 628.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.76 (m, 2H); 0.97-1.02 (m, 2H); 1.80-1.90 (m, 3H); 1.92-2.00 (m, 1H); 2.14 (s, 3H); 3.50-3.60 (m, 2H); 3.86-3.92 (m, 2H); 4.38-4.41 (m, 1H); 4.41-4.47 (m, 2H); 6.81 (s, 1H); 6.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 6.95 (bs,1H); 7.44-7.48 (芳香族類, 2H); 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H); 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.85 (s, 1H); 12.56 (bs, 1H); 12.85 (s, 1H)	XI-7 & III-1

K-13	 1－［4－［4－［3－（8－シクロプロピル－5－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－4－イル）－2－メチル－フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－6－イル］ベンゾイル］ピペリジン－3－カルボン酸	LCMS: *m/z* 642.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.72-0.79 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.40-1.55 (m, 2H); 1.56-1.76 (m, 3H); 1.94-2.04 (m, 2H); 2.16 (s, 3H); 2.94-3.10 (m, 2H); 3.60-3.72 (m, 0.5H); 3.86-3.96 (m, 2H); 4.06-4.16 (m, 0.5H); 4.40-4.49 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.44-7.50 (芳香族類, 4H); 7.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H); 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.50 (bs, 1H); 12.84 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-14	 1－［4－［4－［3－（8－シクロプロピル－5－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－4－イル）－2－メチル－フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－6－イル]ベンゾイル]ピペリジン－4－カルボン酸	LCMS: *m/z* 642.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.72-0.79 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.44-1.56 (m, 2H); 1.70-1.89 (m, 2H); 1.94-2.00 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.90-3.20 (m, 3H); 3.50-3.64 (m, 1H); 3.86-3.96 (m, 2H); 4.22-4.36 (m, 1H); 4.44-4.49 (m, 2H); 6.82 (s, 1H); 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.44-7.50 (芳香族類, 4H); 7.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.86 (s, 1H); 12.84 (s, 1H)	XI-7 & III-1
K-15	 6－シクロプロピル－2－［2－メチル－3－［6－［4－（モルフォリン－4－カルボニル）フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］フェニル］－3，4－ジヒドロイソキノリン－1－オン	LCMS: *m/z* 584.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.72-0.80 (m, 2H); 1.02-1.08 (m, 2H); 1.70-1.78 (m, 2H); 1.95-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.95-3.20 (m, 4H); 3.52-3.70 (m, 4H); 3.70-3.86 (m, 1H); 3.95-4.05 (m, 1H); 6.95 (s, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.47-7.52 (芳香族類, 5H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.07 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.82 (s, 1H)	XI-7 & III-2
K-16	 6－シクロプロピル－2－［3－［6－［4－（4－ヒドロキシピペリジン－1－カルボニル）フェニル］－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－4－イル］－2－メチル－フェニル］－3，4－ジヒドロイソキノリン－1－オン	LCMS: *m/z* 598.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.74-0.82 (m, 2H); 1.00-1.04 (m, 2H); 1.32-1.44 (m, 2H); 1.64-1.84 (m, 2H); 1.94-2.04 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.07-3.24 (m, 3H); 3.48-3.54 (s, 2H); 3.74-3.80 (m, 2H); 3.98-4.08 (m, 2H); 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H); 6.94 (s, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.46-7.56 (芳香族類, 5H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H); 8.86 (s, 1H); 12.83 (s, 1H)	XI-7 & III-2

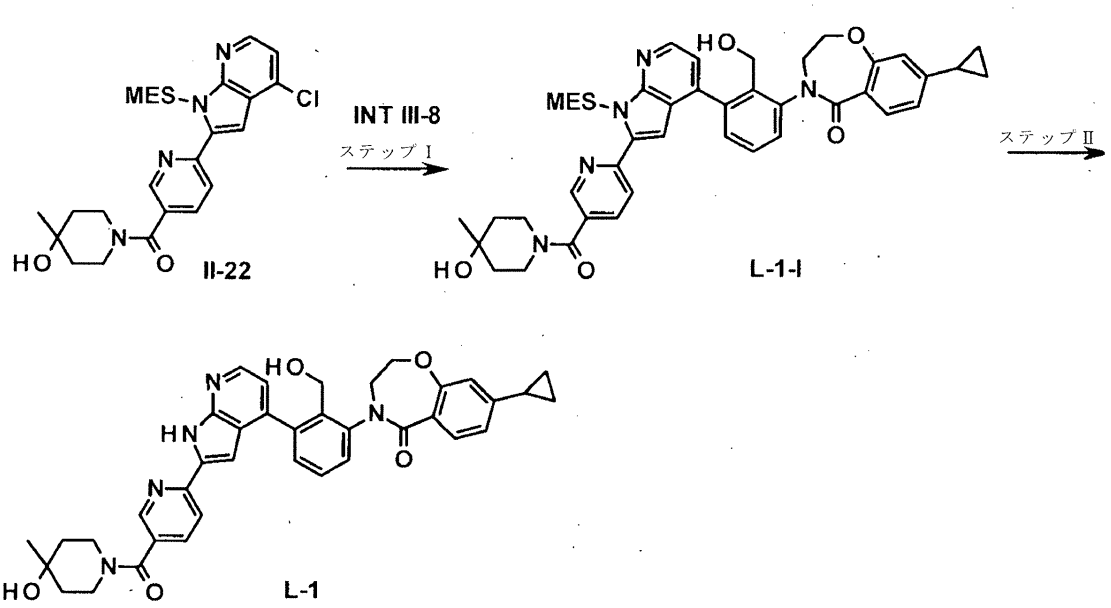
K-17	 ６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 570.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 3.07-3.22 (m, 2H); 3.75-3.84 (m, 2H); 3.98-4.14 (m, 2H); 4.22-4.30 (m, 1H); 4.46-4.54 (m, 2H); 5.76-5.78 (m, 1H); 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.43-7.54 (芳香族類, 3H); 7.68-7.72 (芳香族類, 2H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.82 (s, 1H)	XI-7 & III-2
K-18	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 597.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.21 (s, 3H); 2.26-2.46 (m, 6H); 3.06-3.22 (m, 2H); 3.56-3.68 (m, 2H); 3.72-3.80 (m, 1H); 3.96-4.02 (m, 1H); 6.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H); 7.08-7.11 (芳香族類, 2H); 7.45-7.54 (芳香族類, 5H); 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H); 8.87 (s, 1H); 12.86 (bs, 1H)	XI-7 & III-2
K-19	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－（ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 583.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.74-0.80 (m, 2H); 0.98-1.03 (m, 2H); 1.96-2.04 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.60-2.80 (m, 4H); 3.07-3.19 (m, 4H); 3.48-3.68 (m, 2H); 3.70-3.80 (m, 1H); 3.95-4.10 (m, 1H); 6.93 (s, 1H); 7.07-7.11 (芳香族類, 2H); 7.46-7.52 (芳香族類, 5H); 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H); 8.85 (s, 1H); 12.83 (bs, 1H)	XI-7 & III-2
K-20	 ６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－フタラジン－１－オン	LCMS: *m/z* 597.1(M+1)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.86-0.92 (m, 2H), 1.12-1.20 (m, 2H), 1.27-1.48 (m, 2H), 1.66-1.87 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.16-2.27 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.94-4.08 (m, 1H), 4.80 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52-7.55 (芳香族類, 2H), 7.64-7.69 (芳香族類, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 12.82 (s, 1H)	XI-7 & III-4

K-21	 ８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－（４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 598.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,,400 MHz) δ 0.72-0.78 (m, 2H); 0.98-1.06 (m, 2H); 1.94-2.02 (m, 1H); 2.16 (s, 3H); 2.76 (d, J = 4.2 Hz, 3H); 3.00-3.24 (m, 4H); 3.30-3.50 (m, 4H); 3.72-3.78 (m, 2H); 3.97-4.04 (m, 2H); 7.07-7.16 (芳香族類, 3H); 7.49-7.59 (芳香族類, 5H); 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 9.04 (s, 1H); 10.95 (bs, 1H); 13.49 (bs, 1H)	XI-7 & III-1
K-22	 ４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピペリジン－３－カルボキサミド	LCMS: *m/z*; 546.4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.23 (m, 2H); 1.94-1.99 (m, 1H); 3.93-9.38 (m, 2H); 4.20-4.36 (m, 3H); 4.54-4.59 (m, 2H); 6.81 (d, J = 1.2 Hz, 1H); 6.88-6.90 (芳香族類, 2H); 7.05 (s, 1H); 7.25 (芳香族類, 1H); 7.47.49 (芳香族類, 2H); 7.56-7.60 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.27-8.29 (芳香族類, 1H); 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H); 12.48 (bs, 1H)	XI-7 & III-8

【０２８２】

実施例Ｌ－１：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル－３－[２－[５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化４９】



【０２８３】

ステップ－Ｉ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル－３－[２－[５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル]－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｌ－１－Ｉ）：中間体Ｌ－１Ｉを、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載された同様の手順に従って、中間体ＩＩ－２２及びＩＩＩ－８を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７７４．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

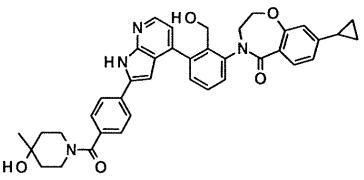
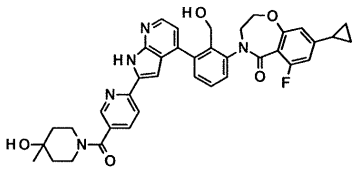
【０２８４】

ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－（ヒドロキシメチル－３－[２－[５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル]－１Ｈ－ピロロ[２，３－ｂ]ピリジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｌ－１）：中間体Ｌ－１－Ｉ（０．１６ｇ、０．２０６ミリモル）をCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中に溶解し、０℃に冷却した。これに、ＴＦＡ（２ｍＬ、過剰量）を加え、これを６時間にわたって撹拌した。反応完了後、溶媒を減圧下で除去し、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）を残渣に加えた。ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）を用いて抽出を行い、合わせた有機層を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ（CH_2Cl_2中３％のＭｅＯＨ）を用いて精製し、標題化合物Ｌ－１（０．０５ｇ、３７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６４４．５（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．７７（ｍ，２Ｈ）；０．９９－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．１６（ｓ，３Ｈ）；１．４４－１．５６（ｍ，４Ｈ）；１．９５－１．９９（ｍ，１Ｈ）；３．３７－３．４２（ｍ，２Ｈ）；３．９０－３．９５（ｍ，２Ｈ）；４．０８－４．１２（ｍ，１Ｈ）；４．２２－４．２８（ｍ，１Ｈ）；４．３２－４．３８（ｍ，１Ｈ）；４．４５（ｓ，１Ｈ）；４．５２－４．５８（ｍ，２Ｈ）；４．８０（ｂｓ，１Ｈ）；６．８１（ｓ，１Ｈ）；６．８９（ｄｄ，J_1＝１．３Ｈｚ，J_2＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．０１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．２４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．４３－７．４８（芳香族類、２Ｈ）；７．５５－７．５９（ｍ，１Ｈ）；７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；７．８９（ｄｄ，J_1＝１．８Ｈｚ，J_2＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；８．１１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；８．３６（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；８．６３（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）；１２．４７（ｓ，１Ｈ）。

【０２８５】

実施例Ｌ－２及びＬ－３を、Ｌ－１の合成について記載されたものと同じ反応ステップ及び手順に従って合成した。

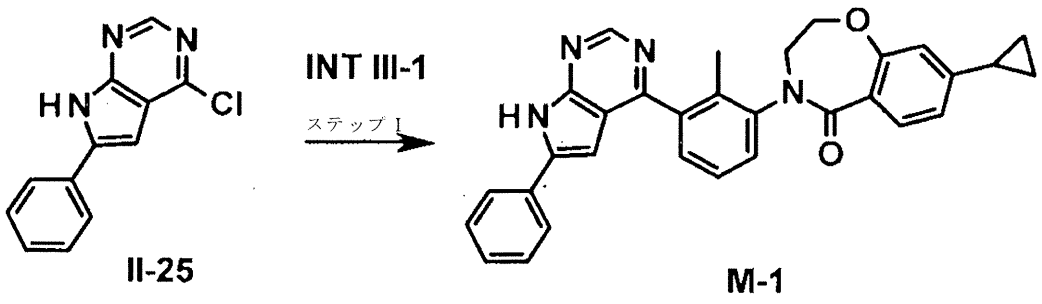
【表２５】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
L-2	 ８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル－３－［２－［４－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 643.2 $(M^{+}+1)^{+}$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.14 (s, 3H); 1.38-1.56 (m, 4H); 1.95-1.99 (m, 1H); 3.16-3.26 (m, 2H); 3.88-3.98 (m, 2H); 4.02-4.12 (m, 1H); 4.20-4.28 (m, 1H); 4.30-4.38 (m, 1H); 4.45 (s, 1H); 4.54-4.58 (m, 2H); 4.83 (bs, 1H); 6.78 (bs, 1H); 6.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H); 6.89 (dd, J_1 = 1.3 Hz, J_2= 8.3 Hz, 1H); 7.23 (bs, 1H); 7.42-7.49 (芳香族類, 3H); 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.54-7.58 (芳香族類, 1H); 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 8.31 (d, J = 4.8 Hz, 1H); 12.41 (bs, 1H)	II-21 & III-8
L-3	 ８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 662.2 $(M+1)^{+}$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz,) δ 0.75-0.79 (m, 2H); 1.06-1.15 (m, 2H); 1.32 (s, 3H); 1.58-1.79 (m, 4H); 1.95-1.99 (m, 1H); 3.32-3.55 (m, 4H); 3.31-3.99 (m, 2H); 4.31-4.49 (m, 4H); 4.64 (bs, 1H); 6.66-6.71 (m, 2H); 6.89 (s, 1H); 7.37-7.43 (m, 2H); 7.56-7.59 (m, 2H); 7.79 (s, 2H); 8.46 (s, 1H); 8.67 (s, 1H); 10.88 (s, 1H)	II-22 & III-9

【０２８６】

実施例Ｍ－１：８－シクロプロピル－４－（２－メチル－３－（６－フェニル－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル）フェニル）－３，４－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化５０】



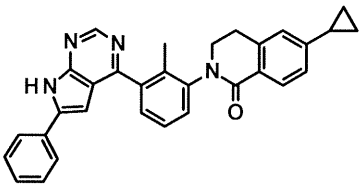
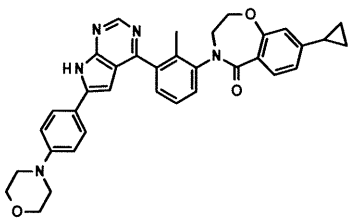
【０２８７】

ステップ－Ｉ：実施例Ｍ－１を、Ｂ－１の合成についてのステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順に従って、中間体ＩＩ－２５及びＩＩＩ－１を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４８７．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７０－０．８０（ｍ，２Ｈ）；０．９５－１．０５（ｍ，２Ｈ）；１．９１－２．０４（ｍ，１Ｈ）；２．１６（ｓ，３Ｈ）；３．８３－４．００（ｍ，２Ｈ）；４．３８－４．５５（ｍ，２Ｈ）；６．７９－６．８８（芳香族類、２Ｈ）；６．９１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．３４－７．５８（芳香族類、６Ｈ）；７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；７．９９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ）；８．８５（ｓ、１Ｈ）；１２．７７（ｓ、１Ｈ）。

【０２８８】

以下の例を、実施例Ｍ－１の調製で使用されたものと同様な作業手順に従って、それらの対応する中間体から調製した。

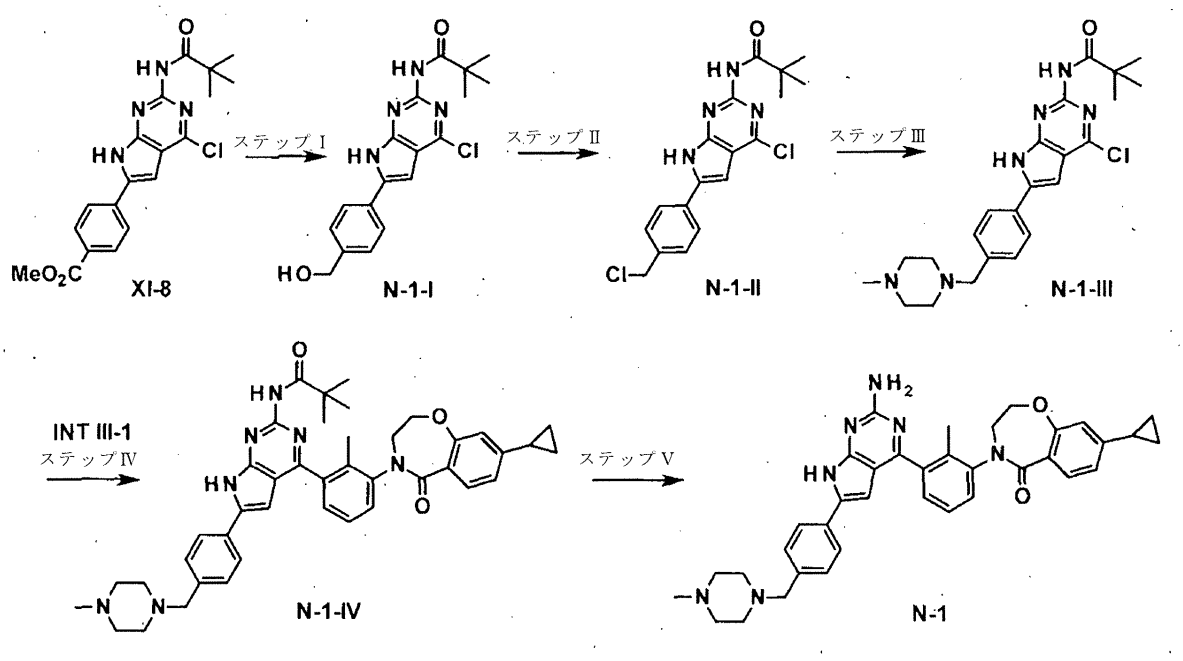
【表２６】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
M-2	 ６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－（６－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン	LCMS: *m/z* 471.2 (M+1)$^{+}$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.72-0.80 (m, 2H); 1.00-1.06 (m, 2H); 1.96-2.02 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 3.06-3.20 (m, 2H); 3.72-3.80 (m, 1H); 3.95-4.08 (m, 1H); 6.86 (s, 1H); 7.04-7.12 (芳香族類, 2H); 7.36-7.56 (芳香族類, 6H); 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); 8.85 (s, 1H); 12.77 (s, 1H)	II-25 & III-2
M-3	 ８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［（６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 572.3 (M+1)$^{+}$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.73-0.77 (m, 2H); 0.99-1.04 (m, 2H); 1.95-2.01 (m, 1H); 2.15 (s, 3H); 3.15-3.21 (m, 4H); 3.70-3.80 (m, 4H); 3.88-3.95 (m, 2H); 4.44-4.49 (m, 2H); 6.66 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 7.44-7.53 (芳香族類, 3H); 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); 8.78 (s, 1H); 12.56 (s, 1H)	II-26 & III-1

【０２８９】

実施例Ｎ－１：４－（３－（２－アミノ－６－（４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル）－２－メチルフェニル]－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化５１】



【０２９０】

ステップ－Ｉ：Ｎ－[４－クロロ－６－[４－（ヒドロキシメチル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル]－２，２－ジメチル－プロパンアミド（Ｎ－１－Ｉ）：乾燥ＴＨＦ中のＸＩ－８（２．２ｇ、５．６９ミリモル）の溶液を、－７８℃に冷却し、ＤＩＢＡＬ（トルエン中１Ｍ溶液）（２８．４ｍＬ、２８．４５ミリモル）を滴加した。得られた反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、２～３時間にわたって０℃までゆっくりと温めた。次いで、飽和ＮＨ４Ｃｌ溶液（５０ｍＬ）をゆっくりと添加することにより、続いて１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）の添加により、反応を抑えた。ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）を用いて、抽出を行った。合わせた有機層を、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これを、ジエチルエーテルを用いて結晶化し、標題化合物Ｎ－１－Ｉ（１．１ｇ、５５％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３５９（Ｍ＋１）$^+$。

【０２９１】

ステップ－ＩＩ：Ｎ－[４－クロロ－６－[４－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル]－２，２－ジメチル－プロパンアミド（Ｎ－１－ＩＩ）：トルエン（３０ｍＬ）中、中間体Ｎ－１－Ｉ（１．１ｇ、３．０６ミリモル）の溶液に、塩化チオニル（４．４ｍＬ、６１．３１ミリモル）を０で℃加え、得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応完了後に、これを減圧下で濃縮乾固した。残渣を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$溶液を用いて中和した。得られた沈殿物を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、中間体Ｎ－１－ＩＩ（１．１ｇ、９５％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　３７７（Ｍ＋１）$^+$。

【０２９２】

ステップ－ＩＩＩ：Ｎ－[４－クロロ－６－[４－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル]－２，２－ジメチル－プロパンアミド（Ｎ－１－ＩＩＩ）：乾燥ＤＭＦ中、中間体Ｎ－１－ＩＩ（１．１ｇ、２．９１ミリモル）及び粉末状K_2CO_3（０．６０３ｇ、４．３７ミリモル）の混合物に、Ｎ－メチルピペラジン（０．４８ｍＬ、４．３７ミリモル）を加え、反応混合物を、N_2雰囲気下で、室温にて一晩撹拌した。反応混合物を、氷冷水（５０ｍＬ）上に注ぎ、得られた沈殿物を濾過で除去した。濾液をＮａＣｌ水溶液で飽和し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾

燥し、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、標題生成物Ｎ－１－ＩＩＩ（０．４７０ｇ、３９％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４４１（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０２９３】

ステップ－ＩＶ：Ｎ－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－６－[４－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－２－イル]－２，２－ジメチル－プロパンアミド（Ｎ－１－ＩＶ）：ジオキサン（２０ｍＬ）中、中間体Ｎ－１－ＩＩＩ（０．３ｇ、０．６８ミリモル）及びＩＩＩ－１（０．３４ｇ、０．８１ミリモル）の混合物に、水（４ｍＬ）中Na_2CO_3（０．１８ｇ、１．７０ミリモル）の溶液を加え、得られた反応混合物を、アルゴンを使用して、室温で２０分間パージした。得られた溶液に、$Pd(PPh_3)_4$（０．０７８ｇ、０．０６ミリモル）を加え、９５℃で１０時間にわたって加熱した。（ＴＬＣで監視した）反応の完了後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ（CH_2Cl_2中１％のトリエチルアミン及び２％のＭｅＯＨ）により溶出液として精製して、標題化合物Ｎ－１－ＩＶ（０．１ｇ、２１％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６９８（Ｍ＋１）$^{+}$。

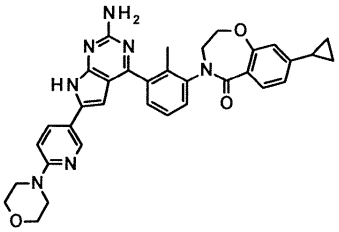
【０２９４】

ステップＶ：４－[３－[２－アミノ－６－[４－[（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル]フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－１－オン（実施例Ｎ－１）：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）中、中間体Ｎ－１－ＩＶ（０．１ｇ、０．１４ミリモル）の溶液に、水（２．５ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（０．０５７ｇ、１．４３ミリモル）を加え、８０℃に一晩加熱した。（ＴＬＣで監視した）反応の完了後に、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得て、これを分取ＴＬＣ（CH_2Cl_2中１０％ＭｅＯＨ）により精製して、標題化合物Ｎ－１（０．０２２ｇ、２７％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１４．４（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$、４００ＭＨｚ）δ０．６８－０．７４（ｍ，２Ｈ）；０．９６－１．０１（ｍ，２Ｈ）；１．９０－１．９９（ｍ，１Ｈ）；２．１１（ｂｓ，６Ｈ）；２．２４－２．３８（ｍ，６Ｈ）；２．６０－２．６６（ｍ，２Ｈ）；３．４１（ｂｓ，２Ｈ）；３．８１－３．８８（ｍ，２Ｈ）；４．３６－４．４８（ｍ，２Ｈ）；６．２２（ｂｓ，２Ｈ）；６．４５（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ）；６．７８（ｓ，１Ｈ）；６．８８（ｄｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；７．３１－７．４２（芳香族類、３Ｈ）；７．５９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；７．７２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ）；１１．７（ｓ，１Ｈ）。

【０２９５】

以下の例を、Ｎ－１－ＩＩＩからのＮ－１の合成について記載されたものと同様な作業手順に従って、中間体ＸＩ－９及びＩＩＩ－１を用いて合成した。

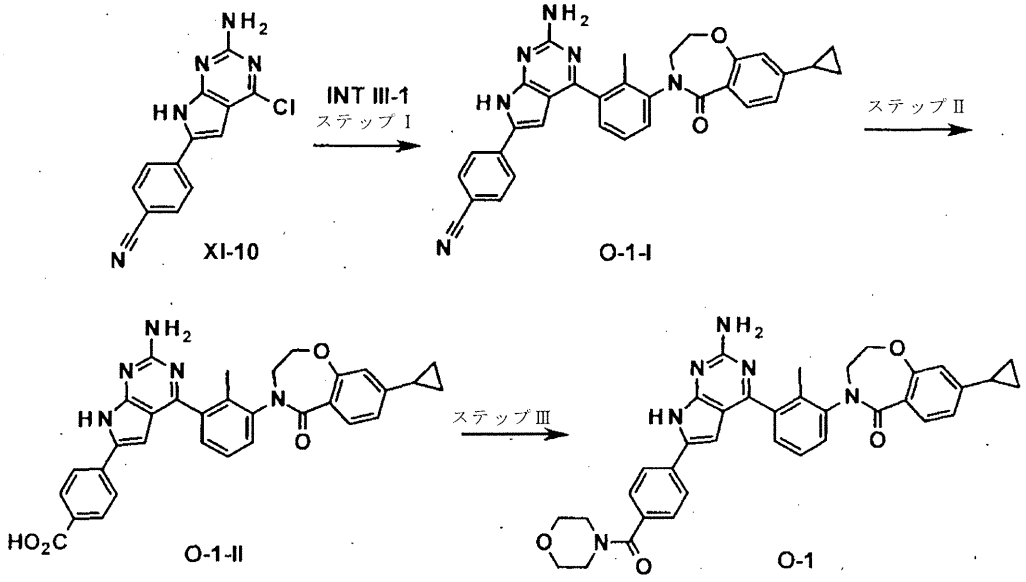
【表２７】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
N-2	 ４－［３－［２－アミノ－６－（６－モルホリノ－３－ピリジル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 588.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.70-0.76 (m, 2H); 0.96-1.04 (m, 2H); 1.90-2.00 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 3.40-3.50 (m, 4H); 3.62-3.72 (m, 4H); 3.80-3.90 (m, 2H); 4.38-4.50 (m, 2H); 6.17 (bs, 2H); 6.37 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 6.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.32-7.42 (芳香族類, 3H); 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H); 8.58 (s, 1H); 11.68 (s, 1H)	XI-9 & III-1

【０２９６】

実施例Ｏ－１：４－[３－[２－アミノ－６－[４－（モルフォリン－４－カルボニル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化５２】



【０２９７】

ステップ－Ｉ：４－[２－アミノ－４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]ベンゾニトリル（Ｏ－１－Ｉ）：中間体Ｏ－１－Ｉを、Ｎ－１－ＩＶの合成について記載されたものと同様の手順に従って、中間体ＸＩ－１０及びＩＩＩ－１を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５２７（Ｍ＋１）$^+$。

【０２９８】

ステップ－ＩＩ：４－[２－アミノ－４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２

，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]安息香酸（Ｏ－１－ＩＩ９：メタノール（３ｍＬ）中、中間体Ｏ－１－Ｉ（０．１５ｇ、０．２８ミリモル）の撹拌懸濁液に、水（１ｍＬ）中ＮａＯＨ（０．１１３ｇ、２．８４ミリモル）の溶液を加え、得られた反応混合物を一晩還流した。溶媒を減圧下で除去し、反応混合物を、１０％クエン酸水溶液を用いて酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、標的化合物Ｏ－１－ＩＩ（０．１２ｇ、７７％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５４６（Ｍ＋１）$^{+}$。

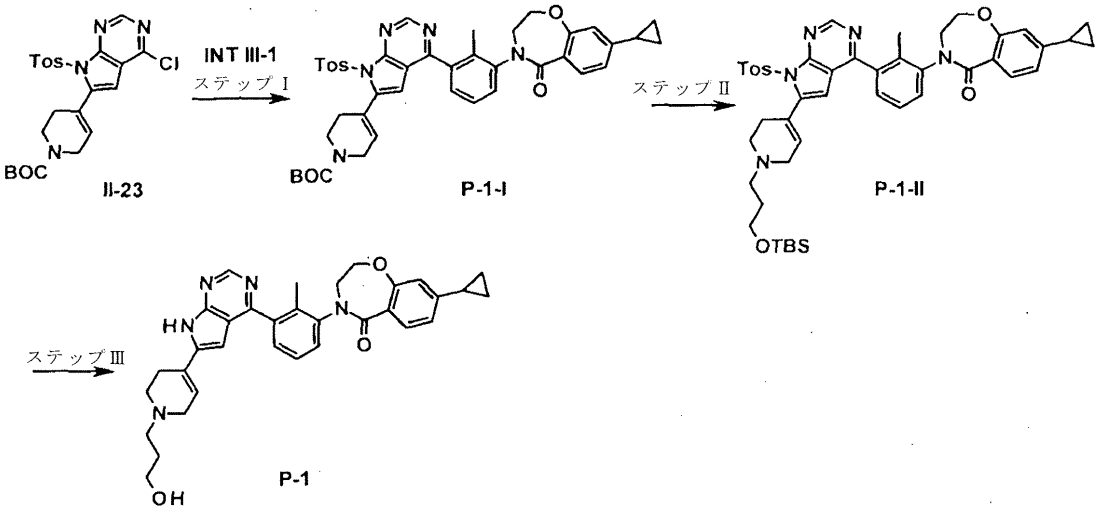
【０２９９】

ステップ－ＩＩＩ：４－[３－[２－アミノ－６－[４－（モルフォリン－４－カルボニル）フェニル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｏ－１）：乾燥ＤＭＦ（１ｍＬ）中、中間体Ｏ－１－ＩＩ（０．１２ｇ、０．２２ミリモル）及びモルフォリン（０．０９ｍＬ、１．１ミリモル）の溶液に、ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスフォニウム　ヘキサフルオロホスフェート（０．１７ｇ、０．３３ミリモル）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を、氷冷水（１０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、得られた固体沈殿物を濾過した。これをCH_2Cl_2（３０ｍＬ）中に溶解し、無水Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物Ｏ－１（０．０１５ｇ、１１％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　６１５．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、４００ＭＨｚ）δ０．７０－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．９８－１．１１（ｍ，２Ｈ）；１．９２－２．０２（ｍ，１Ｈ）；２．０８（ｓ，３Ｈ）；２．１２－２．３０（ｍ，４Ｈ）；３．５０－３．６８（ｍ，４Ｈ）；３．８２－３．９５（ｍ，２Ｈ）；４．４０－４．５０（ｍ，２Ｈ）；６．３１（ｂｓ，２Ｈ）；６．６１（ｓ，１Ｈ）；６．８２（ｓ，１Ｈ）；６．９１（ｄｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．３５－７．４８（芳香族類、５Ｈ）；７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）；１１．８６（ｓ，１Ｈ）。

【０３００】

実施例Ｐ－１：８－シクロプロピル－４－[３－[６－[１－（３－ヒドロキシプロピル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化５３】



【０３０１】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]

－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（Ｐ－１－Ｉ）：中間体Ｐ－１－Ｉを、Ｂ－１の合成についてステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順に従って、中間体ＩＩ－２３及びＩＩＩ－１を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７４６．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３０２】

ステップ－ＩＩ：４－[３－[６－[１－[３－[ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル]オキシプロピル]－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－７－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｐ－１－ＩＩ）：中間体Ｐ－１－ＩＩを、実施例Ｈ－１の合成についてステップ－ＩＩで記載されたものと同様な手順に従って、中間体Ｐ－１－Ｉから合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　７０４．４（Ｍ＋１）$^{+}$。

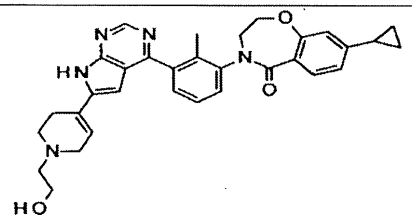
【０３０３】

ステップ－ＩＩＩ：８－シクロプロピル－４－[３－[６－[１－（３－ヒドロキシプロピル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｐ－１）：実施例Ｐ－１を、実施例Ｈ－１の合成についてステップ－ＩＩＩで記載されたものと同様な手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５０．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７０－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．９６－１．０２（ｍ，２Ｈ）；１．５６－１．６６（ｍ，２Ｈ）；１．９０－２．００（ｍ，１Ｈ）；２．０９（ｓ，３Ｈ）；２．３８－３．４７（ｍ，４Ｈ）；２．５４－２．６３（ｍ，２Ｈ）；３．０６－３．１４（ｍ，２Ｈ）；３．４２（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ）；３．８４－３．９１（ｍ，２Ｈ）；４．３６－４．４６（ｍ，２Ｈ）；６．２６（ｓ，１Ｈ）；６．５４（ｓ，１Ｈ）；６．７９（ｓ，１Ｈ）；６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．４０－７．４６（芳香族類、３Ｈ）；７．５９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；８．７７（ｓ、１Ｈ）；１２．３０（ｂｓ，１Ｈ）。

【０３０４】

以下の例を、Ｐ－１の合成について記載されたものと同様の手順を用いて合成した。

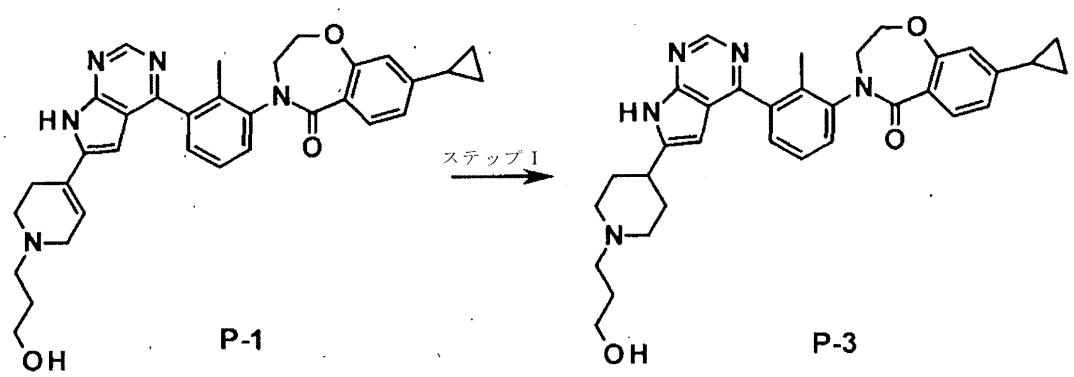
【表２８】

番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特性評価	使用中間体
P-2	 ８－シクロプロピル－４－[３－[６－[１－（２－ヒドロキシエチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 536.3 $(M+1)^{+}$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.74-0.78 (m, 2H); 0.98-1.04 (m, 2H); 1.92-2.02 (m, 1H); 2.12 (s, 3H); 2.63-2.70 (m, 2H); 3.15-3.25 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 3H); 3.85-3.92 (m, 3H); 4.40-4.70 (m, 4H); 6.28 (s, 1H); 6.55 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.40-7.52 (芳香族類, 3H); 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H); 8.79 (s, 1H); 12.35 (bs, 1H)	II-23& III-1

【０３０５】

実施例Ｐ－３：８－シクロプロピル－４－[３－[６－[１－（３－ヒドロキシプロピル）－４－ピペリジル]－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]－２－メチル－フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化５４】



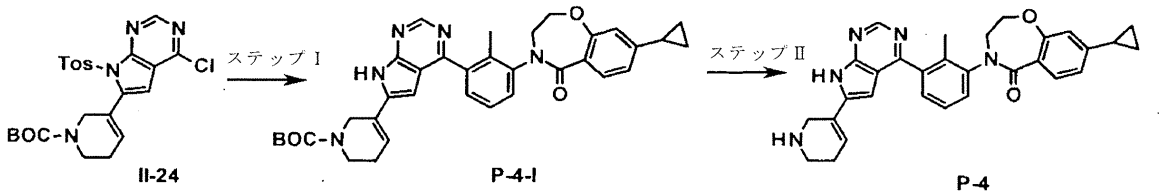
【０３０６】

ステップ－Ｉ：ＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中、Ｐ－１（０．０８５ｇ、０．１５ミリモル）の溶液に、１０％のＰｄ／Ｃ（１０ｍｇ）を加え、得られた反応混合物を、$Ｈ_2$雰囲気下で１６時間にわたって撹拌した。（ＴＬＣで監視した）反応完了後に、反応混合物を、セライトを通して濾過し、$ＣＨ_2Ｃｌ_2$中１０％のＭｅＯＨの過剰量で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ジエチルエーテルを用いて洗浄し、標題生成物Ｐ－３（０．０１８ｇ、２１％）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５５２．３（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_6$、４００ＭＨｚ）δ０．７０－０．８０（ｍ，２Ｈ）；０．９８－１．０８（ｍ，２Ｈ）；１．５８－１．８２（ｍ，６Ｈ）；１．９３－２．０８（ｍ，２Ｈ）；２．１０（ｓ，３Ｈ）；２．７２－２．７８（ｍ，２Ｈ）；２．９０－３．２０（ｍ，２Ｈ）；３．４４（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ）；３．８５－３．９５（ｍ，２Ｈ）；４．４０－４．５１（ｍ，２Ｈ）；６．０８（ｓ，１Ｈ）；６．８２（ｓ，１Ｈ）；６．９２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；７．３８－７．５０（芳香族類、３Ｈ）；７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；８．７６（ｓ、１Ｈ）；１２．２０（ｂｓ，１Ｈ）。

【０３０７】

実施例Ｐ－４：８－シクロプロピル－４－[２－メチル－３－[６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－５－イル）－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オンの合成

【化５５】



【０３０８】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル５－[４－[３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル]－７－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－６－イル]－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（Ｐ－４－Ｉ）：中間体Ｐ－４－Ｉを、Ｐ－１の合成のステップ－Ｉで記載されたものと同様の手順に従って、中間体ＩＩ－２４及びＩＩＩ－１を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５９２（Ｍ＋１）$^+$。

【０３０９】

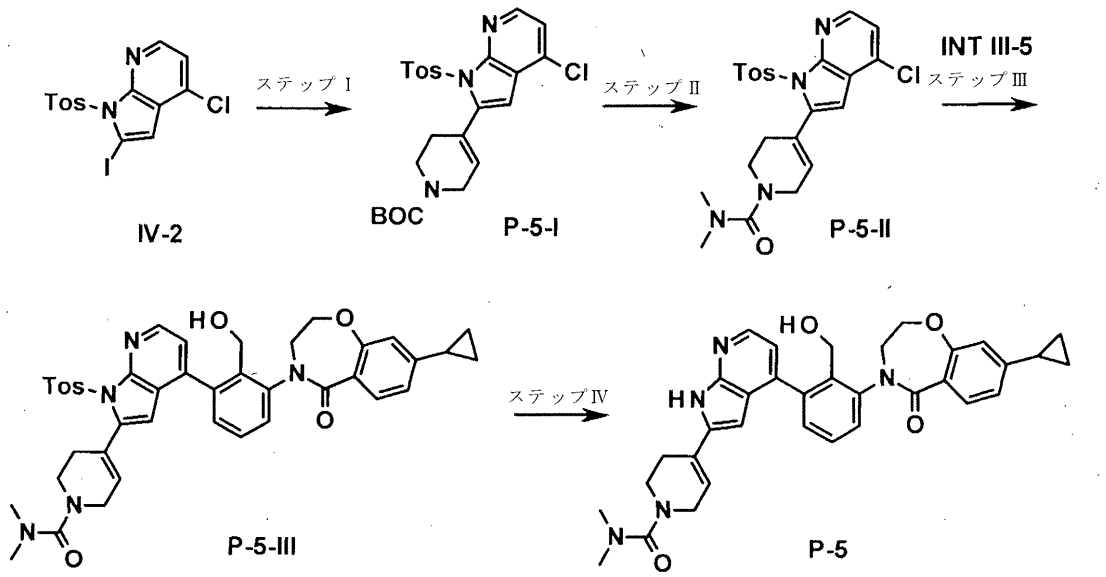
ステップ－ＩＩ：８－シクロプロピル－４－[２－メチル－３－[６－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－５－イル）－７Ｈ－ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジン－４－イル]フェニル]－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン（Ｐ－４）：実

施例Ｐ－４を、Ｐ－１の合成のＢｏｃ－脱保護（ステップ－ＩＩ）及びトシル－脱保護（ステップ－ＩＩＩ）について記載されたものと同様の手順を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　４９２．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．９８－１．０６（ｍ，２Ｈ）；１．９５－２．１０（ｍ，１Ｈ）；２．１１（ｓ，３Ｈ）；２．２０－２．３０（ｍ，２Ｈ）；２．８５－２．９２（ｍ，２Ｈ）；３．６０－３．６５（ｍ、２Ｈ９；３．８５－３．９５（ｍ，２Ｈ）；４．４０－４．５２（ｍ，２Ｈ）；６．２５（ｓ，１Ｈ）；６．６５－６．７０（芳香族類、１Ｈ）；６．８２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ）；６．９１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ）；７．４０－７．５０（芳香族類、３Ｈ）；７．６２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；８．７９（ｓ、１Ｈ）；１２．３５（ｓ，１Ｈ）。

【０３１０】

実施例Ｐ－５：４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド

【化５６】



【０３１１】

ステップ－Ｉ：ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキシレート（Ｐ－５－Ｉ）：中間体Ｐ－５－Ｉは、中間体１１－２３の合成について記載された手順に従って合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；４８８．３（Ｍ＋１）$^{+}$。

【０３１２】

ステップ－ＩＩ：４－［４－クロロ－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド（Ｐ－５－ＩＩ）：中間体Ｐ－５－Ｉ（２ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）を、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（２０ｍＬ）に溶解し、ここに、トリフルオロ酢酸（１０ｍＬ、過剰）を０℃で添加し、その反応混合物を室温で２時間混合した。溶媒を減圧下で取り除き、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液（５０ｍＬ）をそれに添加した。抽出は、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）を用いて行い；合わせた有機相を、水（６０ｍＬ）、ブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮して、対応するＢｏｃ－脱保護中間体（１．６ｇ）を得た。これ（０．５ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）をＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（１０ｍＬ）に溶解し、０℃まで冷却した。ここにピリジン（１．０ｍＬ，１２．８ｍｍｏｌ）および４

－ニトロフェニルクロロギ酸エステル（１．２９ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を連続して添加した。その反応混合物を、室温で３時間攪拌した後に、溶媒を減圧下で取り除いた。得られた残渣にＤＭＦ（１０ｍＬ）を添加して、０℃に冷却した。この反応混合物に、ＴＥＡ（１．６ｍＬ，１２．８ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン塩酸塩（０．５２５ｇ、６．４４ｍｍｏｌ）を添加して、それを室温で１６時間撹拌した。次いで、これを水（３０ｍＬ）を用いて希釈して、抽出は、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）を用いて行った。合わせた有機相を、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン中２５％アセトン）を用いて精製して、表題の化合物Ｐ－５－ＩＩ（０．２５ｇ、５３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；４５９．２（Ｍ＋１）$^+$。

【０３１３】

ステップ－ＩＩＩ：４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１－（ｐ－トリルスルホニル）ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド（Ｐ－５－ＩＩＩ）：中間体Ｐ－５－ＩＩは、中間体Ｐ－５－ＩＩおよびＩＩＩ－５を用いて、Ｂ－１－Ｉの合成のステップ－ＩＩに記載されたのと同様の手順に従って、合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；７３２．４（Ｍ＋１）$^+$。

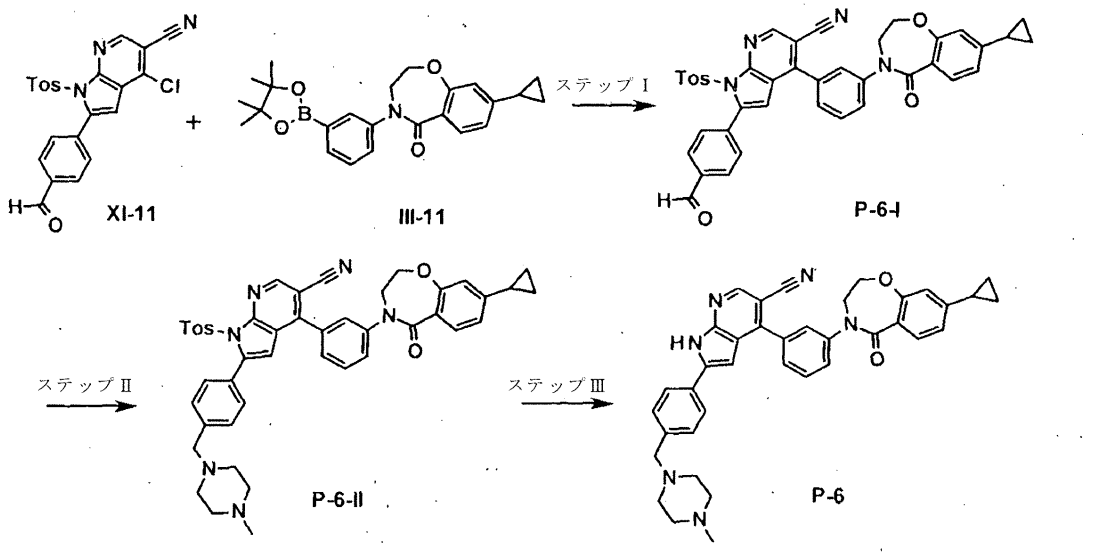
【０３１４】

ステップ－ＩＶ：４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド（Ｐ－５）：中間体Ｐ－５－ＩＩＩ（０．１５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、アセトン（５ｍＬ）中に溶解し；ここへＮａＯＨ水溶液（０．０３８ｇ、０．９６ｍｍｏｌ，２ｍＬ）を添加して、その反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。最終的に、アセトンを減圧下で取り除いて、水を残渣に添加した。抽出は、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）を用いて行った。合わせた有機相を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。その残渣を、分取ＴＬＣ（５％のＭｅＯＨがCH_2Cl_2の中に）を用いて精製して、表題の化合物Ｐ－５（０．０２ｇ、１７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；５７８．１（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）δ０．７６－０．８０（ｍ，２Ｈ）；１．０４－１．０９（ｍ，２Ｈ）；１．８９－１．９７（ｍ，１Ｈ）；２．５６－２．６８（ｍ，２Ｈ）；２．８７（ｂｓ，６Ｈ）；３．４４－３．５２（ｍ，２Ｈ）；３．９２－３．９８（ｍ，２Ｈ）；４．０２－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．３４（ｍ，１Ｈ）；４．５０－４．６０（ｍ，３Ｈ）；６．２８（ｓ，１Ｈ）；６．３２（ｓ，１Ｈ）；６．７８（ｓ，１Ｈ）；６．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．４８－７．５８（芳香族類，３Ｈ）；７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；８．３１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ）；１０．９７（ｂｓ，１Ｈ）。

【０３１５】

実施例Ｐ－６：４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）フェニル］－２－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－カルボニトリル

【化５７】



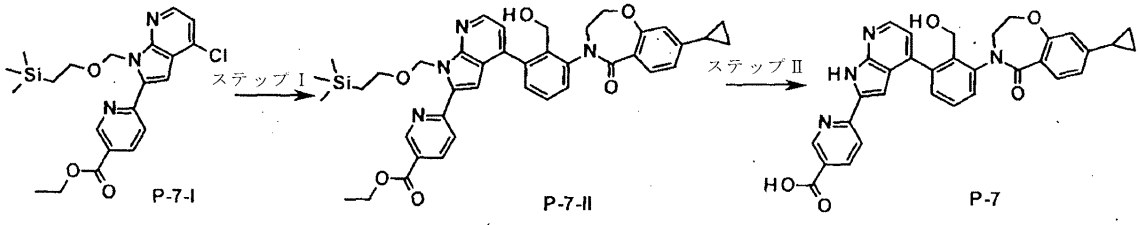
【０３１６】

実施例Ｐ－６は、中間体ＸＩ－１１およびＩＩＩ－１１から出発して、実施例Ｂ－１の合成について記載されたのと同様の順序の反応および手順に従って、合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；６０９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７９（ｍ，２Ｈ）；０．９９－１．０６（ｍ，２Ｈ）；１．９１－２．０２（ｍ，１Ｈ）；２．１６（ｓ，３Ｈ）；２．２５－２．４５（ｍ，８Ｈ）；３．４９（ｓ，２Ｈ）；４．００－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．５５（ｍ，２Ｈ）；６．８１（ｓ，１Ｈ）；６．９２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．０９（ｓ，１Ｈ）；７．４０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ）；７．６１－７．７１（芳香族類，４Ｈ）；７．８２（ｓ，１Ｈ）；７．９４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ）；８．７０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ）；１２．９３（ｂｓ，１Ｈ）。

【０３１７】

実施例Ｐ－７：６－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピリジン－３－カルボン酸

【化５８】



【０３１８】

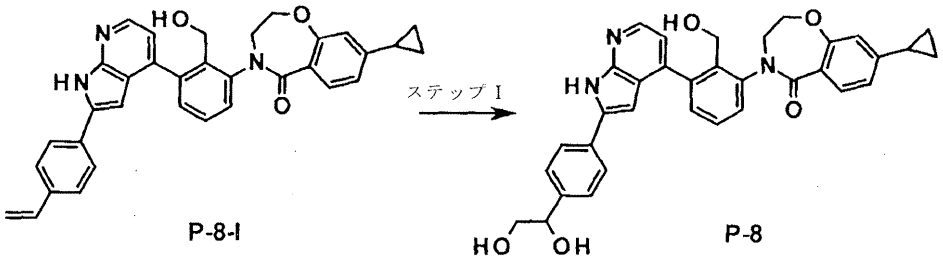
実施例Ｐ－７は、上記の反応順序に従い、かつＬ－１の合成について記載されたのと同様の手順を用いて合成された。エステル加水分解は、アルカリ加水分解条件下で行った。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；５４７．１（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．９９－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．９３－２．００（ｍ，１Ｈ）；３．８８－３．９８（ｍ，２Ｈ）；４．２０－４．３０（ｍ，１Ｈ）；４．３２－４．３８（ｍ，１Ｈ）；４．５２－４．６０（ｍ，２Ｈ）；４．７０－４．８２（ｍ，１Ｈ）；６．８１（ｓ，１Ｈ）；６．８７－６．９０（芳香族類，２Ｈ）；７．２０（ｂｓ，１Ｈ）；７．４４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ）；７．４８（ｄ，

Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．５５－７．５９（芳香族類，１Ｈ）；７．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；８．１２（ｄｄ，Ｊ１＝１．９Ｈｚ，$Ｊ_2$＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；８．３１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；１２．３８（ｂｓ，１Ｈ）。

【０３１９】

実施例Ｐ－８：８－シクロプロピル－４－［３－［２－［４－（１，２－ジヒドロキシエチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化５９】



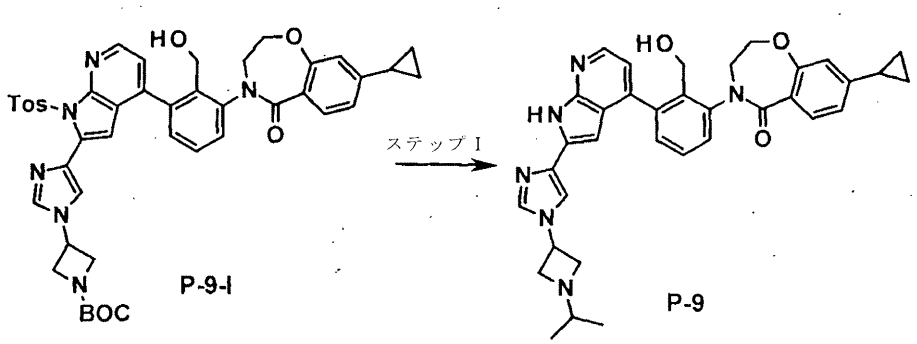
【０３２０】

ステップ－Ｉ：中間体Ｐ－８－１は、Ｇ－１の合成について記載された手順に従って合成した（ステップ－Ｉおよびステップ－ＩＩＩ）。Ｐ－８－１（０．０５ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ－水（４ｍＬ＋１ｍＬ）に溶解して、ここへＮ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド（０．０１７ｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）および$ＯｓＯ_4$（０．００３ｇ、０．００９５ｍｍｏｌ）を連続して添加した。その反応混合物を室温で１６時間攪拌したあとに、これを、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を用いて希釈した。その有機相を、水（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、分取ＴＬＣ（５％のＭｅＯＨが$ＣＨ_2Ｃｌ_2$中に）を用いて精製して、表題の化合物Ｐ－８（０．０１ｇ，１８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；５６２．２（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$ＣＤ_3ＯＤ$，４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．８０（ｍ，２Ｈ）；１．０２－１．１０（ｍ，２Ｈ）；１．９２－２．００（ｍ，１Ｈ）；３．５４－３．６８（ｍ，３Ｈ）；３．９６－４．０６（ｍ，２Ｈ）；４．５０－４．５６（ｍ，１Ｈ）；４．５８－４．６４（ｍ，２Ｈ）；４．７０－４．７４（ｍ，１Ｈ）；６．６９（ｓ，１Ｈ）；６．８２（ｓ，１Ｈ）；６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．２２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ）；７．５１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）；７．５８－７．６２（芳香族類，１Ｈ）；７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ）；８．２４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）。

【０３２１】

実施例Ｐ－９：８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化６０】



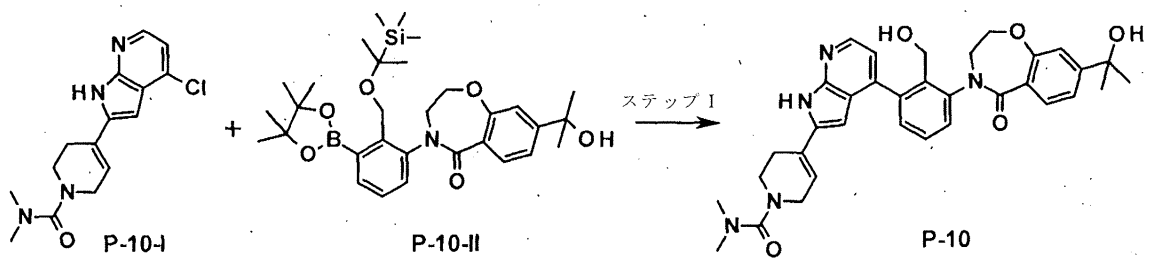
【０３２２】

ステップ－Ｉ：中間体Ｐ－９－Ｉは、Ｄ－１の合成について記載されたのと同様の反応の順序および手順に従って合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；８０１．４（Ｍ＋１）$^{+}$。実施例Ｐ－９は、中間体Ｐ－９－Ｉを用いてＩＩ－１７の合成（ステップ－ＩＩＩ）について記載されたのと同様の手順に従って合成した（アセトンを、反応性のアミノ化ステップで用いた）。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ　５８９．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４００ＭＨｚ）δ０．７４－０．７７（ｍ，２Ｈ）；０．９１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）；０．９９－１．０４（ｍ，２Ｈ）；１．９３－２．００（ｍ，１Ｈ）；３．２２（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）；３．６３－３．７０（ｍ，２Ｈ）；３．８６－３．９６（ｍ，２Ｈ）；４．２０－４．３８（ｍ，２Ｈ）；４．５２－４．５８（ｍ，２Ｈ）；４．７４－４．８０（ｍ，１Ｈ）；４．８２－４．８８（ｍ，１Ｈ）；６．４１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ）；６．８１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ）；６．８８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．１５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ）；７．４１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．４４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．５３－７．５７（ｍ，１Ｈ）；７．６７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．８５（ｓ，１Ｈ）；８．０５（ｓ，１Ｈ）；８．１９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；１２．００（ｂｓ，１Ｈ）。

【０３２３】

実施例Ｐ－１０：４－［４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド

【化６１】

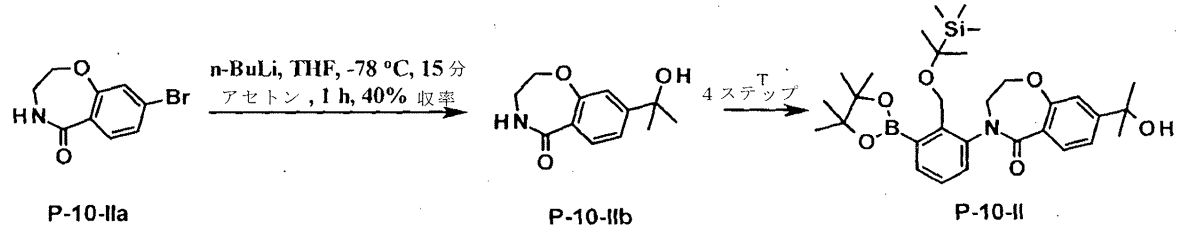


【０３２４】

ステップ－Ｉ：１－プロパノール（８ｍＬ）中に含まれる中間体Ｐ－１０－Ｉ（０．１８ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）および中間体Ｐ－１０－ＩＩ（０．３４ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液（０．０６ｇ、１．１８ｍｍｏｌ，０．６ｍＬ）を添加し、アルゴンを、これを通じて１５分間パージさせた。最終的に、ＰｄＣｌ$_{2}$（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$（０．０３３ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をそこに添加して、アルゴンのパージを１０分間以上続けた。最終的に、その反応混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応の終了後、溶媒を減圧下で取り除いて、その残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィを最初に、次いで分取ＴＬＣ（５％のＭｅＯＨがＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$中に）を用いて精製して、表題の化

合物Ｐ－１０（６０ｍｇ，１７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；５９６．２（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$、４００ＭＨｚ）δ１．４０（ｓ，６Ｈ）；２．７３（ｓ，６Ｈ）；３．２０－３．４０（ｍ，４Ｈ）；３．８０－３．９６（ｍ，４Ｈ）；４．１０－４．３５（ｍ，２Ｈ）；４．５０－４．６０（ｍ，２Ｈ）；４．７０－４．８０（ｍ，１Ｈ）；５．２５（ｓ，１Ｈ）；６．２１（ｓ，１Ｈ）；６．４９（ｓ，１Ｈ）；７．１０－７．１８（芳香族類，２Ｈ）；７．２４（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．５Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）；７．３８－７．４６（芳香族類，２Ｈ）；７．５０－７．５４（芳香族類，１Ｈ）；７．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）；８．２２（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ）；１１．９１（ｂｓ，１Ｈ）。中間体Ｐ－１０－ＩＩは、以下の順序の反応および反応の条件に従って、合成してもよい。

【化６２】



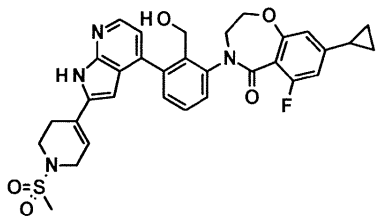
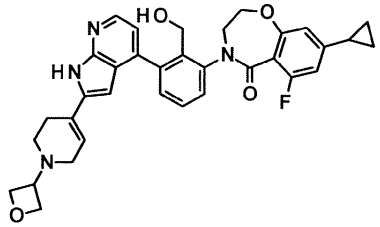
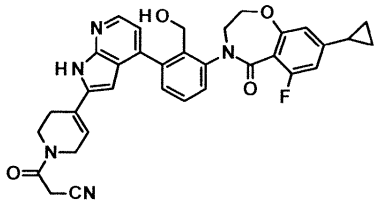
【０３２５】

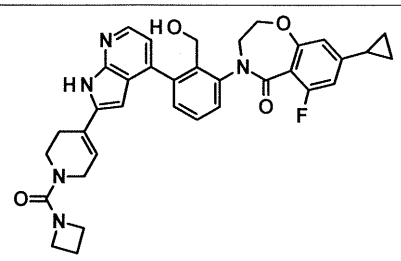
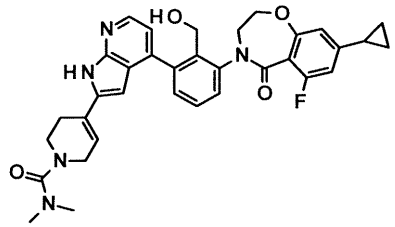
中間体Ｐ－１０－ＩＩは、中間体ＩＩＩ－８の合成について記載されたのと同様の反応の順序および条件に従い、Ｐ－１０－ＩＩｂを出発材料として用いて合成した。

【０３２６】

Ｐ－１０の合成について記載されたのと同様の反応条件を用い、実施例に従って、また合成した。

【表２９】

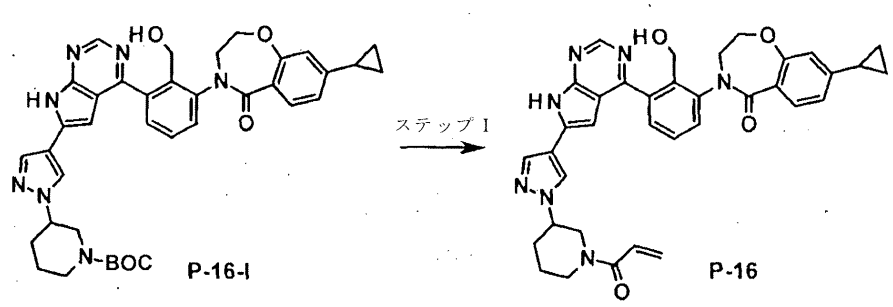
番号	構造／ＩＵＰＡＣ名	特徴付け
P-11	 ８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 603.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.76-0.84 (m, 2H); 1.03-1.05 (m, 2H); 1.98-2.02 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 2H); 2.94 (s, 3H); 3.34-3.36 (m, 2H); 3.79-4.00 (m, 4H); 4.18-4.24 (m, 1H); 4.32-4.39 (m, 2H); 4.48-4.51 (m, 1H); 4.82 (bs, 1H); 6.26 (s, 1H); 6.55 (s, 1H); 6.78 (s, 1H); 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 7.53-7.57 (m, 1H); 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1H); 11.99 (s, 1H)
P-12	 ８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－オキセタン－３－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン	LCMS: *m/z* 581.3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ0.74-0.84 (m, 2H); 0.98-1.08 (m, 2H); 1.96-2.06 (m, 1H); 2.40-2.48 (m, 4H); 2.98-3.06 (m, 2H); 3.50-3.58 (m, 1H); 3.76-3.84 (m, 1H); 3.90-4.00 (m, 1H); 4.16-4.28 (m, 1H); 4.34-4.44 (m, 2H); 4.46-4.62 (m, 6H); 4.76-4.90 (m, 1H); 6.18 (s, 1H); 6.50 (s, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H); 7.15 (bs, 1H); 7.36-7.58 (芳香族類, 3H); 8.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 11.89 (bs, 1H)
P-13	 ３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－オキソ－プロパンニトリル	LCMS: *m/z* 592.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6,400 MHz) δ 0.74-0.84 (m, 2H); 1.00-1.08 (m, 2H); 1.20-1.28 (m, 2H); 1.96-2.06 (m, 1H); 2.56-2.60 (m, 1H); 3.30-3.36 (m, 1H); 3.62-3.68 (m, 1H); 3.76-3.86 (m, 1H); 3.92-4.02 (m, 1H); 4.06-4.26 (m, 4H); 4.34-4.42 (m, 2H); 4.46-4.56 (m, 1H); 4.76-4.86 (m, 1H); 6.24 (d, J = 12.7 Hz, 1H); 6.48-6.55 (芳香族類, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.84 (d, J = 11.3 Hz, 1H); 7.16 (bs, 1H); 7.41-7.57 (芳香族類, 3H); 8.26 (d, J = 4.9 Hz, 1H); 11.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H)

P-14	 4－［3－［2－［1－（アゼチジン－1－カルボニル）－3，6－ジヒドロ－2H－ピリジン－4－イル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル］－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－8－シクロプロピル－6－フルオロ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－5－オン	LCMS: *m/z* 608.1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 0.76-0.84 (m, 2H); 1.01-1.09 (m, 2H); 1.94-2.04 (m, 1H); 2.10-2.19 (m, 2H); 2.38-2.45 (m, 2H); 3.34-3.43 (m, 2H); 3.76-3.84 (m, 1H); 3.89-3.95 (m, 7H); 4.16-4.27 (m, 1H); 4.32-4.42 (m, 2H); 4.47-4.56 (m, 1H); 4.71-4.92 (m, 1H); 6.22 (s, 1H); 6.49 (bs, 1H); 6.77 (s, 1H); 6.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H); 7.15 (bs, 1H); 7.40-7.45 (芳香族類, 2H); 7.55 (app. t, *J* = 7.7 Hz, 1H); 8.24 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H); 11.94 (bs, 1H)
P-15	 4－［4－［3－［8－シクロプロピル－6－フルオロ－5－オキソ－2，3－ジヒドロ－1，4－ベンゾオキサゼピン－4－イル）－2－（ヒドロキシメチル）フェニル］－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－2－イル］－N，N－ジメチル－3，6－ジヒドロ－2H－ピリジン－1－カルボキサミド	LCMS: *m/z* 596.2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz; $CDCl_3$): δ 0.76-0.84 (m, 2H); 1.01-1.09 (m, 2H); 1.84-1.95 (m, 1H); 2.54-2.68 (m, 2H); 2.87 (s, 6H); 3.40-3.54 (m, 2H); 3.90-3.99 (m, 2H); 4.01-4.10 (m, 2H); 4.24-4.50 (m, 3H); 4.55-4.72 (m, 1H); 6.28 (bs, 1H); 6.34 (s, 1H); 6.66 (s, 1H); 6.69 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H); 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H); 7.44-7.62 (芳香族類, 3H); 8.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H); 11.19 (bs, 1H)

【0327】

実施例Ｐ－１６：８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－プロパ－２－エノイル－３－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン

【化６３】



【0328】

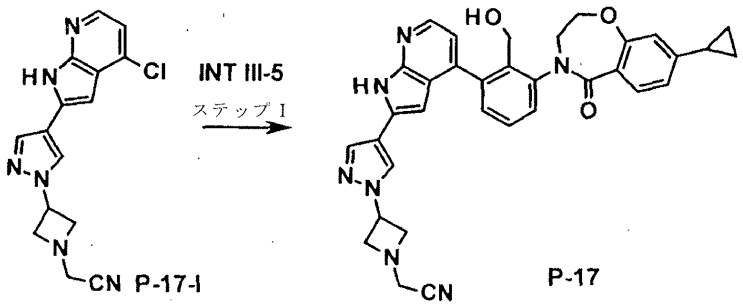
ステップ－Ｉ：中間体Ｐ－１６－Ｉ（Ｄ－１の合成についてステップ－Ｉおよびステップ－ＩＩＩに記載の手順に従って、中間体ＩＩ－７＆ＩＩＩ－５を用いて合成した）（０

．４３ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（５ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）の混合物中で、室温で１時間撹拌した。反応の完了後、溶媒を減圧下で取り除いて、その残渣を、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）を用いて希釈した。その有機相を、飽和$NaHCO_3$溶液（３０ｍＬ）、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残渣（０．３ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（５ｍＬ）中で溶解し、０℃に冷却した。ここに、ピリジン（０．０５ｍＬ，０．５７ｍｍｏｌ）および塩化アクリロイル（０．０５ｍＬ，０．６２５ｍｍｏｌ）を添加して、その反応混合物を３０分間撹拌した。上記のような反応を行った後、得られた残渣を、分取ＨＰＬＣを用いて精製して、表題の化合物Ｐ－１６（１０ｍｇ）を得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；６３０．２（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）δ０．７２－０．７８（ｍ，２Ｈ）；０．９８－１．０８（ｍ，２Ｈ）；１．５０－１．６０（ｍ，２Ｈ）；１．８０－２．２６（ｍ，４Ｈ）；２．９４－３．２０（ｍ，２Ｈ）；３．８０－４．１０（ｍ，２Ｈ）；４．２０－４．７０（ｍ，５Ｈ）；５．４０－５．４８（ｍ，１Ｈ）；５．６４－５．７６（ｍ，１Ｈ）；６．０４－６．１８（ｍ，１Ｈ）；６．７７－６．９２（芳香族類，４Ｈ）；７．４９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ）；７．５８－７．６３（芳香族類，２Ｈ）；７．７４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ）；８．１４（ｓ，１Ｈ）；８．４５（ｓ，１Ｈ）；８．７９（ｓ，１Ｈ）；１２．６８（ｓ，１Ｈ）。

【０３２９】

実施例Ｐ－１７：２－［３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］ピラゾール－１－イル］アゼチジン－１－イル］アセトニトリル

【化６４】



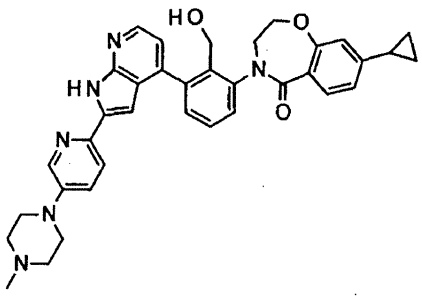
【０３３０】

ステップ－Ｉ：実施例Ｐ－１７は、Ｄ－１の合成についてステップ－１に記載されるのと同様の手順に従って、中間体Ｐ－１７－ＩおよびＩＩＩ－５を用いて合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；５８６．２（Ｍ＋１）$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6，４００ＭＨｚ）δ０．７３－０．７７（ｍ，２Ｈ）；１．２０－１．２８（ｍ，２Ｈ）；１．９４－２．００（ｍ，１Ｈ）；３．５８－３．６６（ｍ，２Ｈ）；３．７６－３．８０（ｍ，４Ｈ）；３．８８－３．９６（ｍ，２Ｈ）；４．１６－４．３８（ｍ，２Ｈ）；４．５２－４．５８（ｍ，２Ｈ）；４．７２－４．８２（ｍ，１Ｈ）；５．０２－５．１０（ｍ，１Ｈ）；６．４１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ）；６．８１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ）；６．８８（ｄｄ，J_1＝１．４Ｈｚ，J_2＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）；７．１６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．４１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ）；７．４５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ）；７．５２－７．５７（芳香族類，１Ｈ）；７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）；８．０８（ｓ，１Ｈ）；８．１９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ）；８．４２（ｓ，１Ｈ）；１２．０９（ｓ，１Ｈ）。

【０３３１】

実施例Ｐ－１８：８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン

－５－オン
【化６５】



【０３３２】
実施例Ｐ－１８は、実施例Ｃ－１の合成について記載されたのと同様の反応の順序および条件に従って合成した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ；６０１．３（Ｍ＋１）$^{+}$。^{1}ＨＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$，４００ＭＨｚ）δ０．７６－０．８０（ｍ，２Ｈ）；１．０１－１．０９（ｍ，２Ｈ）；１．９１－１．９５（ｍ，１Ｈ）；２．３９（ｓ，３Ｈ）；２．５８－２．４８（ｍ，４Ｈ），３．３１－３．４３（ｍ，４Ｈ）；３．９１－３．９９（ｍ，３Ｈ）；４．４１（ｂｓ，１Ｈ）；４．５１－４６．１（ｍ，３Ｈ）；６．６６（ｓ，１Ｈ）；６．７８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）；６．９１－６．９３（ｍ，１Ｈ）；７．１０－７．２１（ｍ，２Ｈ）；７．３５－７．３８（ｍ，１Ｈ）；７．５２－７．６３（ｍ，３Ｈ）；７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；８．３０（ｓ，１Ｈ）；８．３７（ｓ，１Ｈ）；１０．０１（ｓ，１Ｈ）。
【０３３３】
実施例の以下の列挙は、これらに限定するものではないが、また、上記の一般的な合成に従うことによって合成されてもよい。
１－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
１－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］ベンゾイル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
４－［３－［６－［４－（４－アミノピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［６－［４－（３－アミノピペリジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（３－オキソピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
１－［［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，

４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
１－［［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－［（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン；
１－［［４－［４－［３－（６－シクロプロピル－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－４－カルボニトリル；
１－［［４－［４－［３－（６－シクロプロピル－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－［（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］イソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］イソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－［（４－メチル－３－オキソ－ピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］イソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－［（４－シクロプロピルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］イソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］イソキノリン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－（ピペラジン－１－イルメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；

６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
２－［３－［６－［４－［（４－アミノ－１－ピペリジル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－フタラジン－１－オン；
２－［３－［６－［４－［（３－アミノ－１－ピペリジル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［４－（１，４－ジメチルピペラジン－２－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］フタラジン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－フタラジン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－フタラジン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－（４－ピペラジン－１－イルフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－［１－（２－ヒドロキシエチル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－（５－メチル－６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
２－［３－［２－アミノ－６－（６，７－ジヒドロ－４Ｈ－ピラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］オキサジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－６－シクロプロピル－イソキノリン－１－オン；
３－［２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル］ブタン酸；

２－［１－［２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－６－イル］シクロプロピル］酢酸；
２－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－］－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－６－［１－（１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロピル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン；
２－［２－メチル－３－［６－（４－モルホリノフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－６－［１－（１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）シクロプロピル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－１－オン；
２－［１－［４－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－８－イル］シクロプロピル］酢酸；
２－［１－［４－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－８－イル］シクロプロピル］酢酸；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［５－メチル－１－［（１－メチル－２－オキソ－４－ピペリジル）メチル］イミダゾール－
４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［６－（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）－３－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
２－シクロプロピル－６－［２－メチル－３－［６－（６－モルホリノ－３－ピリジル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－７，８－ジヒドロピリミジノ［５，４－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
２－シクロプロピル－６－［２－メチル－３－［６－［６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－３－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－７，８－ジヒドロピリミジノ［５，４－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［４－［（３－メチル－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－
５－オン；
４－［３－［６－（２－シクロヘキシルトリアゾール－４－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－
（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－メチル－フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［６－［４－（３－アザビシクロ［３．３．２］デカン－３－イルメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－
２－メチル－フェニル］－８－シクロプロピル－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［５－（５－メチル－２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－２－ピリジル｝－７Ｈ－ピロロ［２，

３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
７－シクロプロピル－２－メチル－３－［２－メチル－３－［６－［４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］キナゾリン－４－オン；
７－シクロプロピル－２－メチル－３－［２－メチル－３－［６－［４－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］キナゾリン－４－オン；
１－［［４－［４－［３－（７－シクロプロピル－２－メチル－４－オキソ－キナゾリン－３－イル）－２－メチル－フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］フェニル］メチル］ピペリジン－３－カルボニトリル；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］イソキノリン－１－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－メチル－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－（モルホリノメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［４－［（４－ヒドロキシ－４－メチル－１－ピペリジル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［４－［（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル］フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－［（３Ｓ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－［（３Ｓ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－［（１－メチ

ル－４－ピペリジル）オキシ］－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［５－［（１－エチル－４－ピペリジル）オキシ］－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［５－（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－［（３Ｒ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［１－［（３Ｒ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－［（３Ｓ）－１－メチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［１－［（３Ｓ）－１－エチル－３－ピペリジル］ピラゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［５－［（１－エチル－４－ピペリジル）オキシ］－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）オキシ－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［５－（１－エチルアゼチジン－３－イル）オキシ－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン；
６－シクロプロピル－２－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４

－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］フタラジン－１－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（１－メチル－４－ピペリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［６－［１－（１－エチル－４－ピペリジル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチル－４－ピペリジル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチル－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチル－３－ピペリジル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オンおよび
６－シクロプロピル－２－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［５－（１－メチル－４－ピペリジル）－２－ピリジル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］フタラジン－１－オン．
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－［２－［１－（２－ヒドロキシエチル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（２－ヒドロキシプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－［６－［１－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［３－［８－（１－フルオロシクロプロピル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－［８－（１－ヒドロキシシクロプロピル）－５－オキソ－２，３－ジヒ

ドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロピリド［３，２－ｆ］［１，４］オキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－ヒドロキシ－４－メチル－ピペリジン－１－カルボニル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（２，４－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［（２，４－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［３－［２－［５－［１－（３，４－ジメチルピペラジン－１－イル）エチル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－［２－［５－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシシクロプロピル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベン

ゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［６－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）イミダゾール－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イルイミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イルイミダゾール－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（オキセタン－３－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，

３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－テトラヒドロピラン－４－イル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３－ヒドロキシ－３－メチル－アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（２－ヒドロキシプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［３－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（２－ヒドロキシプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；

６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－［１－（３，３，３－トリフルオロプロパノイル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－４－［３－（ヒドロキシメチル）－４－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピリジル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［３－（ヒドロキシメチル）－４－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－２－ピリジル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［２－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
３－［４－［４－［２－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
４－［４－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－２－ピリジル］－６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－２－ピリジル］－８－シクロプロピル－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［４－［２－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［２－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－３－（ヒドロキシメチル）－４－ピリジル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［５－フルオロ－３－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボキサミド；
４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリミジン－１－カルボキサミド；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ

－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－８－シクロプロピル－６－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
４－［３－［２－［１－（アゼチジン－１－カルボニル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
３－［４－［４－［５－フルオロ－３－［６－フルオロ－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル］－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
３－［４－［４－［３－（８－シクロプロピル－６－フルオロ－５－オキソ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－４－イル）－５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）フェニル］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－イル］－３－オキソ－プロパンニトリル；
８－シクロプロピル－６－フルオロ－４－［５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；
６－フルオロ－４－［５－フルオロ－２－（ヒドロキシメチル）－３－［２－（１－メチルスルホニル－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル］フェニル］－８－（１－ヒドロキシ－１－メチル－エチル）－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾオキサゼピン－５－オン；

【０３３４】

生物学的活性

組み換えヒトブルトン型チロシンキナーゼ（Ｂｔｋ）阻害アッセイ。

全長ヒトＢＴＫ（ｈＢＴＫ，Ｇｅｎｂａｎｋ＃ＮＭ＿０００６１．２）を、ｐＦａｓｔＢａｃ－ＨＴＢベクター（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，カタログ番号１０３５９－０１６）中にクローニングした。ｈＢＴＫ遺伝子は、Ｎ’－末端の６ＸＨｉｓタグとともにＳｆ９細胞中で、Ｂａｃ－ｔｏ－Ｂａｃ（登録商標）バキュロウイルス（Ｂａｃｕｌｏｖｉｒｕｓ）発現系（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，カタログ番号１０３５９－０１６）を用いて発現し、この組み換えタンパク質を、Ｎｉ－ＮＴＡ法によって精製した。ｈＢＴＫの溶出緩衝液は、５０ｍＭのＨｅｐｅｓ（ｐＨ８．０）、３００ｍＭのＮａＣｌ、１０％のグリセロール、１ｍＭのジチオスレイトールおよび２００ｍＭイミダゾールからなった。

【０３３５】

阻害アッセイは、Ｃｉｓ　Ｂｉｏ（ＨＴＲＦ（登録商標）ＫｉｎＥＡＳＥ－ＴＫ（商標）＃６２ＴＫ０ＰＥＢ）のジェネリックのチロシンキナーゼアッセイキットを用いて行った。そのアッセイは、Ｅｕｒｏｐｉｕｍ　Ｃｒｙｐｔａｔｅ標識の抗ホスホチロシン抗体とストレプトアビジン標識フルオロフォア，ＸＬ－６６５との間の蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）の原理に基づく。阻害されていないキナーゼ反応では、ビオチン化ペプチド基質（Ｔｋ－Ｂｉｏｔｉｎ）が、中間体チロシン部位でリン酸化して、これが、最終的にＦＲＥＴ供与体として機能する抗ホスホチロシン抗体によって捕獲される。ストレプトアビジン標識ＸＬ－６６５は、Ｔｋ－Ｂｉｏｔｉｎ基質に対して強力に結合し、かつＦＲＥＴ受容体として機能する。得られたＦＲＥＴシグナルは、６６５ｎｍで測定される。この比蛍光（６６５ｎｍ）対バックグラウンド蛍光（６２０ｎｍ）（遊離抗体によって得られる）の比は、キナーゼ活性と正比例する。本開示のＢｔｋインヒビターのような薬学的介入によるキナーゼ活性の阻害は、ＦＲＥＴシグナルの低下を生じる。

【０３３６】

Ｂｔｋ阻害アッセイは、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．０），５ｍＭの$MgCl_2$，１ｍＭのＤＴＴ、０．０１％のＴｗｅｅｎ２０および５０ｎＭのＳＥＢ（登録商標）の中

に７７μＭのＡＴＰおよび１μＭのＴＫ－ビオチン基質を含んでいる１０μｌの反応緩衝液という最終容積中で２０ｎｇ／ｍｌのｒｈＢｔｋを用いて行った；ここでインヒビターの濃度はある範囲であった。キナーゼ反応は、ＡＴＰのK_M（７７μＭ）およびＴｋ－ビオチン基質のK_M（１μＭ）で行った。９０分後、反応は、ＥＤＴＡを含有しているＨＴＲＦ（登録商標）検出緩衝液中で６２．５ｎＭの濃度のＳＡ－ＸＬ６６５の添加によって停止した。最終的に、５μｌのＴＫ抗体－クリプタートをこの反応に添加して、そのプレートをさらに６０分間インキュベートした。その蛍光を、Ｆｌｅｘｓｔａｔｉｏｎ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて、３４０ｎｍの励起、ならびに６２０ｎｍ（クリプテートについて）および６６５ｎｍ（ＦＲＥＴについて）の発光を用いて読み取った。２つの発光の比を、各々のウェルについて算出して、以下のように表す：

シグナル比＝比（サンプル）－比（陰性）

比＝（６６５ｎｍ／６２０ｎｍ）×10^4

平均の比＝Σ比／３（三連）

【０３３７】

各々のデータポイントに関して、阻害％は、酵素も基質もなしのコントロールを上回る、１００％活性とみなす、非阻害の反応に基づいて算出する。次いで、用量反応データを、Ｇｒａｐｈ－ｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ　５ソフトウェアを用いる４パラメータのロジスティック方程式を用いてあてはめて、阻害定数５０（IC_{50}）を決定する。

【０３３８】

本開示の化合物は、組み換えヒトＢｔｋ（ｈＢｔｋ）酵素阻害のIC_{50}が１０μＭより下であり、かつより特異的には、１．０μＭ未満である場合に、活性であるとみなす。

【０３３９】

マウス脾細胞におけるＣＤ６９発現によって測定されるＢ細胞活性の阻害：

Ｂ細胞のＢ細胞受容体（ＢＣＲ）媒介性活性を抑制することにおけるＢＴＫインヒビターの効果を試験するために、本発明者らは、フローサイトメトリーベースのアッセイを開発して、マウス由来の総脾細胞の中でＢ細胞集団中のＣＤ６９発現を分析した。Ｃ５７／ＢＬ６マウス脾臓を切り出して、脾細胞を、シリンジプランジャーで組織をバラバラにすることによって、続いてＲＢＣ溶解（０．８５％塩化アンモニウム）によって単離し、ＰＢＳ中で数回洗浄した。最終的に、細胞を、１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ培地中で培養した。

【０３４０】

試験化合物を、１００％のＤＭＳＯ（２００×）中で２ｍＭから出発して半対数希釈した。1×10^5個の脾細胞を、Ｕ底の９６ウェルプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ）中において、２００μＬ培養培地中で１μＬの希釈された試験化合物とともに、３７℃で、５％のCO_2とともに３０分間インキュベートした。コントロールのウェルには、なんら化合物は入れずに１μＬの１００％ＤＭＳＯを入れた。細胞を、３ｕｇ／ｍＬのヤギ抗マウスＩｇＭ（Ｓｉｇｍａ，カタログ番号Ｍ８６４４）で刺激して、１８～２０時間インキュベートした。刺激後、細胞を、１％ＦＢＳを含む冷ＰＢＳ中で洗浄して、抗－ＣＤ６９－ＰＥ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，カタログ番号１２－０６９１－８３）および抗－ＣＤ１９－ＰｅＣｙ５（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，カタログ番号１５－０１９３－８３）の１：１００希釈を用いて氷上で１時間染色した。次いで、細胞を、１％ＦＢＳを含む冷ＰＢＳで３回洗浄して、Ｇｕａｖａ　Ｅａｓｙｃｙｔｅ　Ｍｉｎｉフローサイトメーターシステム（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）によって分析した。フローサイトメトリーデータは、Ｗｅａｓｅｌソフトウェア（ＷＥＨＩ，Ｍｅｌｂｏｕｒｎｅ）を用いて分析した。最初のＢ細胞を、ＣＤ１９マーカーを用いてゲートした。次いで、ＣＤ６９の発現は、ＣＤ１９内のＣＤ６９＋ｖｅ細胞のパーセンテージとして分析した。各々のデータポイントの活性パーセントは、以下の式を用いて算出した：

【数１】

$$\%\text{活性} = 100 \times \frac{(\text{実験－刺激なしのコントロール})}{(\text{化合物なしのコントロール－刺激なしのコントロール})}$$

【０３４１】

活性のパーセンテージは、Ｇｒａｐｈ－ｐａｄ　Ｐｒｉｓｍ５ソフトウェア中で、可変勾配ロジスティック方程式とのシグモイド用量反応を用いてあてはめて、阻害定数５０（IC_{50}）を決定した。

【０３４２】

本開示の化合物は、IC_{50}値が１０μＭ未満である場合、Ｂ細胞特異的な機能的アッセイで活性であるとみなされる（ＣＤ６９発現の阻害）。

本開示の代表的な化合物についてのデータは下の表１に示す：

【表３０】

表１：ｈＢＴＫおよびマウス脾細胞ＩＣ$_{50}$値

実施例番号	ｈＢＴＫＩＣ$_{50}$（ｎＭ）	マウス脾細胞ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）
A-1	7	99
A-2	7	165
A-3	515	-
A-4	396	-
A-5	92	-
A-6	143	-
A-7	415	-
A-8	825	-
B-1	6	40
B-2	31	200
B-3	30	-
B-4	41	-
B-5	8	60
B-6	7	81
B-7	6	52
B-8	7	-
B-9	10	-
B-10	2	20
B-11	254	-
B-12	115	-
B-13	3	9
B-14	7	96
B-15	103	-
B-16	4	17
B-17	6	74
B-18	9	-
B-19	190	-
B-20	7	67
B-21	8	-
B-22	32.5	137
C-1	5	9
C-2	12	36
C-3	21	175
C-4	11	-
C-5	3	125
D-1	6	32
D-2	13	-
D-3	5	43
D-4	3	19
D-5	5	38
D-6	5	53

D-7	4	43
D-8	6.5	97
D-9	2	33
D-10	7	76
D-11	14	80
D-12	11	261
D-13	3	65
E-1	9	-
F-1	3	70
F-2	43	-
G-1	3	51
G-2	5	54
H-1	13	-
I-1	5	14
I-2	1	5
I-3	35	-
I-4	2	23
I-5	3	30
I-6	3	36
I-7	2	21
I-8	9	85
I-9	8	47
I-10	7	31
I-11	2	46
I-12	2	8
J-1	9	179
J-2	3.5	77
K-1	20	147
K-2	32	815
K-3	42	-
K-4	51	129
K-5	171	-
K-6	9.7	189
K-7	>1000	-
K-8	360	-
K-9	137	-
K-10	233	-
K-11	162	-
K-12	114	-
K-13	133	-
K-14	>1000	-
K-15	130	
K-16	21	>1000
K-17	41	-
K-18	208	-
K-19	36	>1000

K-20	44	195
K-21	>1000	-
K-22	2	8
L-1	8	67
L-2	9	87
L-3	>1000	21
M-1	>1000	-
M-2	>1000	-
M-3	>1000	-
N-1	33	61
N-2	181	-
O-1	55	171
P-1	272	-
P-2	611	-
P-3	>1000	-
P-4	>1000	-
P-5	2	14.6
P-6	8	-
P-7	46	-
P-8	25	-
P-9	7	104.4
P-10	6	94
P-11	10	-
P-12	22	-
P-13	1	-
P-14	1	-
P-15	1	-
P-16	4	130
P-17	12	126
P-18	3	-

【０３４３】

この主題は、その好ましい実施形態を特定するために参照とともにかなり詳細に記載してきたが、他の実施形態が可能である。従って、本開示の趣旨および範囲は、その中に含まれる好ましい実施形態の説明に限定されるべきではない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61P 37/08	*(2006.01)*		A61P	37/08	
A61P 11/00	*(2006.01)*		A61P	11/00	
A61P 11/06	*(2006.01)*		A61P	11/06	
A61P 11/08	*(2006.01)*		A61P	11/08	
A61P 37/04	*(2006.01)*		A61P	37/04	
A61P 19/02	*(2006.01)*		A61P	29/00	１０１
A61P 17/02	*(2006.01)*		A61P	19/02	
A61P 19/06	*(2006.01)*		A61P	17/02	
A61P 17/04	*(2006.01)*		A61P	19/06	
A61P 11/02	*(2006.01)*		A61P	17/04	
A61P 9/10	*(2006.01)*		A61P	11/02	
A61P 3/10	*(2006.01)*		A61P	9/10	１０１
A61P 1/04	*(2006.01)*		A61P	3/10	
A61P 1/18	*(2006.01)*		A61P	1/04	
A61P 5/14	*(2006.01)*		A61P	1/18	
A61P 35/00	*(2006.01)*		A61P	5/14	
A61P 35/02	*(2006.01)*		A61P	9/10	
C07D 487/04	*(2006.01)*		A61P	35/00	
A61K 31/553	*(2006.01)*		A61P	35/02	
A61K 31/519	*(2006.01)*		C07D	487/04	１４０
A61K 31/5377	*(2006.01)*		C07D	487/04	ＣＳＰ
			A61K	31/553	
			A61K	31/519	
			A61K	31/5377	

(72)発明者　タッカー，マヘシュ
インド国，マハーラシュトラ，プネ　ヒンジャワディ，４１１０５７，ファースト　フェイズ，ラジーブ　ガンディ　インフォテック　パーク，プロット　ナンバー　９，クアントム　タワーズ
(72)発明者　コウル，サモン
インド国，マハーラシュトラ，プネ　ヒンジャワディ，４１１０５７，ファースト　フェイズ，ラジーブ　ガンディ　インフォテック　パーク，プロット　ナンバー　９，クアントム　タワーズ
(72)発明者　ブーニヤ，デブナット
インド国，マハーラシュトラ，プネ　ヒンジャワディ，４１１０５７，ファースト　フェイズ，ラジーブ　ガンディ　インフォテック　パーク，プロット　ナンバー　９，クアントム　タワーズ
(72)発明者　ムークティア，カシム
インド国，マハーラシュトラ，プネ　ヒンジャワディ，４１１０５７，ファースト　フェイズ，ラジーブ　ガンディ　インフォテック　パーク，プロット　ナンバー　９，クアントム　タワーズ
(72)発明者　クーハデ，サントッシュ
インド国，マハーラシュトラ，プネ　ヒンジャワディ，４１１０５７，ファースト　フェイズ，ラジーブ　ガンディ　インフォテック　パーク，プロット　ナンバー　９，クアントム　タワーズ
(72)発明者　ムノット，ヨゲシュ
インド国，マハーラシュトラ，プネ　ヒンジャワディ，４１１０５７，ファースト　フェイズ，ラジーブ　ガンディ　インフォテック　パーク，プロット　ナンバー　９，クアントム　タワーズ

審査官　伊藤　幸司

(56)参考文献　国際公開第２０１１／０２９０４６（WO，Ａ１）

国際公開第２０１０／０６８８０６（WO，Ａ１）
J. Med. Chem.，２０１２年，55，pp.4539-4550
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters，２０１１年，21，pp.6258-6263
ChemMedChem，２００７年，2，pp.58-61
PNAS，２０１０年，107(29)，pp.13075-13080

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）