

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7524899号  
(P7524899)

(45)発行日 令和6年7月30日(2024.7.30)

(24)登録日 令和6年7月22日(2024.7.22)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 413/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/553 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 413/10

A 6 1 K 31/553

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 498/04

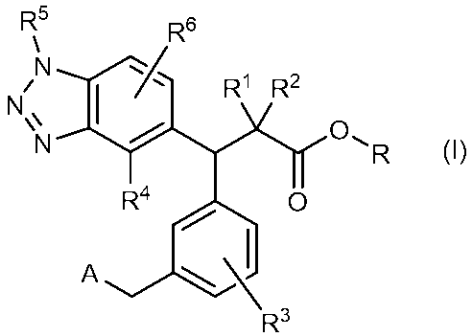
C S P

請求項の数 15 (全323頁) 最終頁に続く

|                   |                             |          |                        |
|-------------------|-----------------------------|----------|------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2021-522912(P2021-522912) | (73)特許権者 | 000000206              |
| (86)(22)出願日       | 令和2年5月29日(2020.5.29)        |          | U B E 株式会社             |
| (86)国際出願番号        | PCT/JP2020/021426           |          | 山口県宇部市大字小串1 9 7 8 番地の9 |
| (87)国際公開番号        | WO2020/241853               |          | 6                      |
| (87)国際公開日         | 令和2年12月3日(2020.12.3)        | (74)代理人  | 100145403              |
| 審査請求日             | 令和5年5月1日(2023.5.1)          |          | 弁理士 山尾 憲人              |
| (31)優先権主張番号       | 特願2019-102529(P2019-102529) | (74)代理人  | 100150500              |
| (32)優先日           | 令和1年5月31日(2019.5.31)        |          | 弁理士 森本 靖               |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 日本国(JP)                     | (74)代理人  | 100176474              |
|                   |                             |          | 弁理士 秋山 信彦              |
|                   |                             | (72)発明者  | 小森 健一                  |
|                   |                             |          | 山口県宇部市大字小串1 9 7 8 番地の9 |
|                   |                             |          | 6 宇部興産株式会社内            |
|                   |                             | (72)発明者  | 西山 勇人                  |
|                   |                             |          | 山口県宇部市大字小串1 9 7 8 番地の9 |
|                   |                             |          | 最終頁に続く                 |

(54)【発明の名称】 ベンゾトリアゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】  
【請求項1】  
下記一般式（I）：  
【化1】



[式中、  
Rは、水素原子、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；  
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、または群Eより独立して選択される1～5

個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基であり；

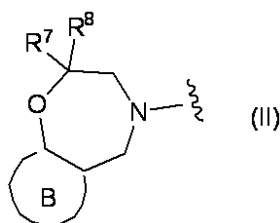
または、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

$R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^6$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロシクリル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアリール基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、またはシアノ基であり；

$R^5$ は、(i) 水素原子、または(ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

Aは下記式(II)

【化2】



で表される環であり；

$R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基であり；

または、 $R^7$ および $R^8$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

環Bは、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロシクリル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアリール基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい二環式環であり

ここで二環式環は、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含んでいてもよい、飽和または不飽和の9～10員の二環式環であり；

記号

【化3】



10

20

30

40

50

は分子の残部との結合点を示し；

群 E は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および 1 ～ 5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群である]

で表される化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 2】

R が、水素原子、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基であり；

R<sup>5</sup> が、(i) 水素原子、または (ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

環 B が、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環であり、

ここで二環式環は、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含んでいてもよい、飽和または不飽和の 9 ～ 10 員の二環式環である、  
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

R が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>5</sup> が、(i) 水素原子、または (ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、およびアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

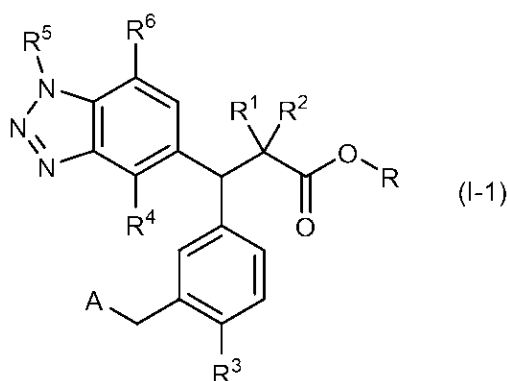
環 B が、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環であり、

ここで二環式環は、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含んでいてもよい、飽和または不飽和の 9 ～ 10 員の二環式環である、  
請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

下記一般式（Ⅰ－１）：

【化４】



10

で表される化合物であり、

R が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

20

R<sup>5</sup> が、水素原子またはアルキル基であり、

A が、請求項 1 で定義したとおりである、

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 5】

R が、水素原子であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、アルキル基であり；

30

R<sup>4</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>5</sup> が、アルキル基であり；

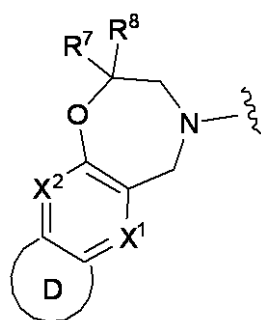
R<sup>6</sup> が、水素原子である、

請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

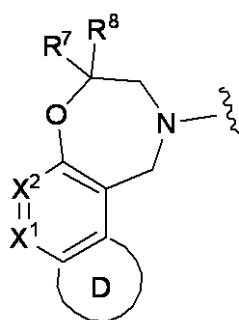
【請求項 6】

A が下記式（Ⅱ－１）～（Ⅱ－３）：

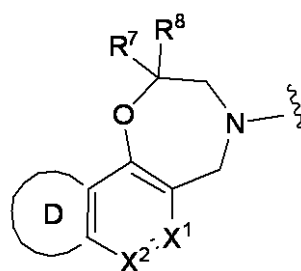
【化５】



(II-1)



(II-2)



(II-3)

40

〔式中、

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

50

または、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

$X^1$  および  $X^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^9$  または窒素原子であり；

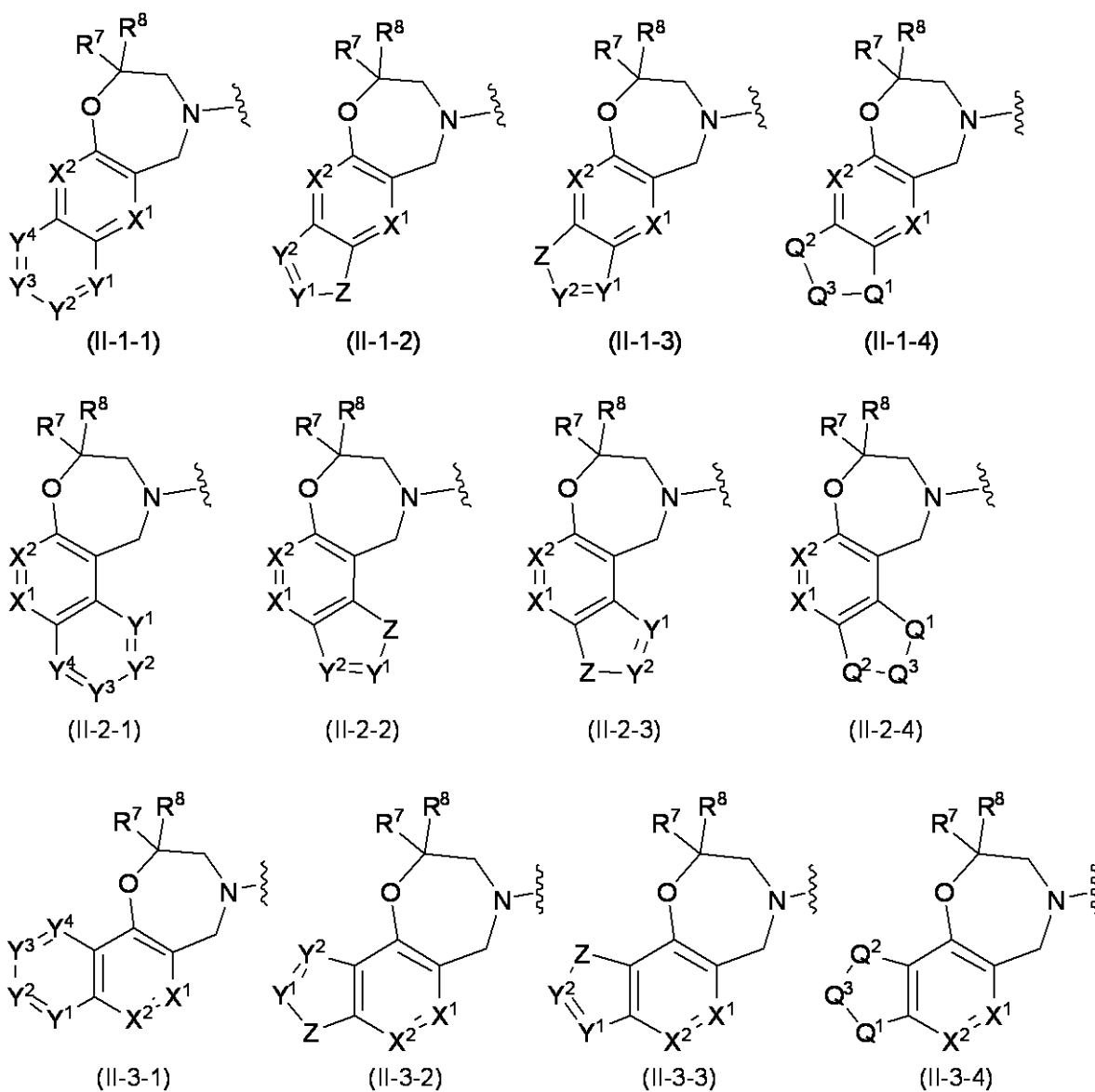
$R^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

環 D は、5～6 員炭素環または 5～6 員ヘテロ環であり、そのそれぞれはハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい] のいずれかで表される環である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 7】

A が下記式 (II-1-1)～(II-3-4)：

【化 6】



【式中、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

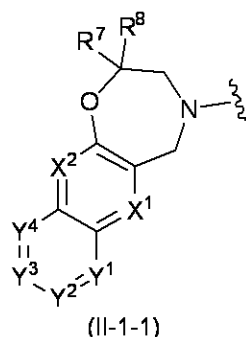
$X^1$  および  $X^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^9$  または窒素原子であり；  
 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および  $Y^4$  は、それぞれ独立して、 $CR^{10}$  または窒素原子であり；  
 $R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；  
 $Q^1$  および  $Q^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、または  $SO_2$  であり；  
 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；  
 $R^{13}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；  
 $Z$  は、 $NR^{14}$ 、酸素原子、または硫黄原子であり；  
 $R^{14}$  は、水素原子またはアルキル基であり；  
 $Q^3$  は、 $(CU^1U^2)_n$  であり；  
 $U^1$  および  $U^2$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；  
 $n$  は、1、2、または 3 である]

のいずれかで表される環である、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 8】

A が下記式 (II-1-1)：

【化 7】



[式中、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；  
 または、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；  
 $X^1$  および  $X^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^9$  であり；  
 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および  $Y^4$  のいずれか 1 つは窒素原子であり、その他の 3 つはそれぞれ独立して  $CR^{10}$  であり；  
 $R^9$  は、それぞれ水素原子であり；  
 $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である]

で表される環である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。  
 【請求項 9】  
 下記一般式 (I-1-1)：

10

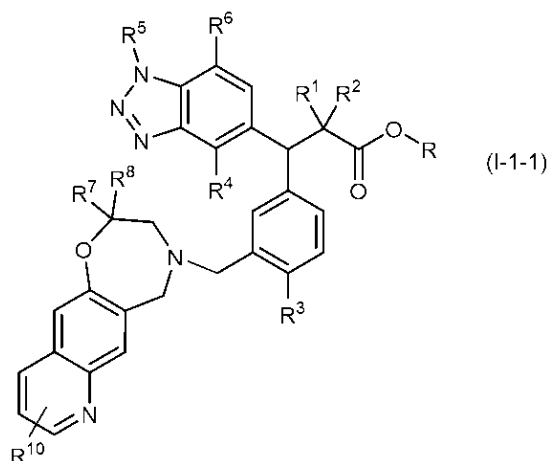
20

30

40

50

## 【化 8】



【式中、

R は、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>5</sup> は、(i) 水素原子、または (ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、およびアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

R<sup>10</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

群 E は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群である]

で表される化合物である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 10】

R が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>5</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>6</sup> が、水素原子であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>10</sup> が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、請求項 9 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 11】

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -6-エチル-2, 2-ジフルオロ-6, 7-ジヒド

ロ－ [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－8 (9 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパノアート；

3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－6－エチル－2, 2－ジフルオロ－6, 7－ジヒドロ－ [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－8 (9 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパン酸；

メチル 3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－9－エチル－2, 2－ジフルオロ－8, 9－ジヒドロ－ [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－7 (6 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパノアート；

10

3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－9－エチル－2, 2－ジフルオロ－8, 9－ジヒドロ－ [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－7 (6 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパン酸；

メチル 3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 5, 7, 8, 9－ヘキサヒドロ－4 H－インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパノアート；

20

3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 5, 7, 8, 9－ヘキサヒドロ－4 H－インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパン酸；

メチル 3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン－4 (5 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパノアート；

3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン－4 (5 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパン酸；

30

メチル 3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－4－エチル－3, 4, 8, 9, 10, 11－ヘキサヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－2 (1 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパノアート；

3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－4－エチル－3, 4, 8, 9, 10, 11－ヘキサヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－2 (1 H)－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパン酸；

40

メチル 3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 5, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－4 H－インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパノアート；

3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 5, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－4 H－インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) メチル)－4－メチルフェニル)－2, 2－ジメチルプロパン酸；

メチル 3－ (1, 4－ジメチル－1 H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル)－3－ (3－ ( ( (R)－2－エチル－2, 3, 8, 9, 10, 11－ヘキサ

50



ヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

10

20

30

40

50

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-8-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-8-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

10

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

20

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-8, 9-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン-10 (11H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

30

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-8, 9-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン-10 (11H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

40

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-c] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [

50

7, 6-c] キノリン-2 (1H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-7-エチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-7-エチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

10

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-7-エチル-1-メチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-7-エチル-1-メチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

20

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-4-エチル-1, 3, 4, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド [1', 2':1, 6] ピリド [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

30

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

40

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] キノリン-4 (5H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

50

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-h] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-h] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

10

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

20

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピノ-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピノ-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-1-メチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

30

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-1-メチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-2-メチル-2, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

40

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-2-メチル-2, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [

50

6, 7-g] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

10

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 2トリフルオロ酢酸塩;

20

エチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパノアート;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (S) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

30

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (S) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

40

3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート;

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

50

) - 3 - (3 - ((2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-2, 2-ジメチル-6, 7-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8 (9H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-2, 2-ジメチル-6, 7-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8 (9H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

10

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-h] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (3 - ((2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

20

3 - (3 - ((2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

30

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-1-メチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-1-メチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-2-メチル-2, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

40

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 6-エチル-2-メチル-2, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (3 - ((R) - 7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-

50

イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (3 - ((R) - 7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (3 - ((R) - 7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (3 - ((R) - 7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

10

3 - (3 - ((R) - 10-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メトキシ-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

20

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メトキシ-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

30

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

40

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

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

50

5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-9, 9-ジオキシド-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピノ-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-9, 9-ジオキシド-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピノ-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパノアート;

10

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

メチル 3 - (3 - ((3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン] - 4' (5' H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

20

3 - (3 - ((3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン] - 4' (5' H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((2-プロピル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((2-プロピル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

30

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

40

メチル 3 - (4-クロロ-3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート;

3 - (4-クロロ-3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサ

50



ゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メトキシフェニル)  
-2, 2-ジメチルプロパノアート;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
)-3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7,  
6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メトキシフェニル) -2, 2-  
ジメチルプロパン酸;

メチル 3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼ  
ピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2  
, 2-ジメチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-  
イル) プロパノアート;

3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7,  
6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジ  
メチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル  
) プロパン酸;

メチル 1-( (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール  
-5-イル) (3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピ  
ノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) メチル  
) シクロペンタン-1-カルボキシラート;

1-( (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7,  
6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) メチル) シクロ  
ペンタン-1-カルボン酸;

メチル 1-( (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール  
-5-イル) (3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピ  
ノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) メチル  
) シクロブタン-1-カルボキシラート;

1-( (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7,  
6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) メチル) シクロ  
ブタン-1-カルボン酸;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-  
5-イル) -3-(3-( (S) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサ  
ゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル  
) -2, 2-ジメチルプロパノアート; および

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
)-3-(3-( (S) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6,  
7-c] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2,  
2-ジメチルプロパン酸

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項12】

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
)-3-(3-( (R) -6-エチル-2, 2-ジフルオロ-6, 7-ジヒドロ- [1,  
3] ジオキソロ [4', 5': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-  
8 (9H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
)-3-(3-( (R) -9-エチル-2, 2-ジフルオロ-8, 9-ジヒドロ- [1,  
3] ジオキソロ [4', 5': 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-  
7 (6H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)  
)-3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H

10

20

30

40

50

－インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－4－エチル－3, 4, 8, 9, 10, 11－ヘキサヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン－2 (1H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3, 5, 8, 9, 10－ヘキサヒドロ－4H－インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン－4－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3, 8, 9, 10, 11－ヘキサヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3－ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3－ジヒドロ－ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3－ジヒドロ－ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-b] キノリン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3－ジヒドロ－ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] キノリン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－2, 3－ジヒドロ－ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－10－メチル－2, 3－ジヒドロ－ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－2－エチル－8－メチル－2, 3－ジヒドロ－ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン－4 (5H)－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

3－(1, 4－ジメチル－1H－ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール－5－イル) －3－(3－((R)－8－エチル－1, 5, 7, 8－テトラヒドロ－6H－ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール－6－イル) メチル) －4－メチルフェニル) －2, 2－ジメチルプロパン酸；

10

20

30

40

50

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3,4-ジヒドロナフト[1,2-f][1,4]オキサゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-8-エチル-8,9-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-h]キノリン-10(11H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-f]キノリン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-c]キノリン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

20

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-1-メチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-2-メチル-2,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,3,4,9,10,11-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1',2':1,6]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

30

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

40

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-h]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸;

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[

50

7, 6-f] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-1-メチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H-[1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-2-メチル-2, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H-[1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 2トリフルオロ酢酸塩;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (S) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-2, 2-ジメチル-6, 7-ジヒドロ-[1, 3] ジオキソロ [4', 5': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8 (9H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸;

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

10

20

30

40

50

) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (3 - ((2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 1, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

10

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 1 - メチル - 1, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2 - メチル - 2, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 7 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

20

3 - (3 - ((R) - 7 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 10 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

30

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

40

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 9, 9 - ジオキシド - 2, 3, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸;

50

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

3 - (3 - ((3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン] - 4' (5' H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((2-プロピル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸;

10

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

3 - (4-クロロ-3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

20

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メトキシフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸;

3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチル-3 - (1-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) プロパン酸;

1 - ((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) メチル) シクロペンタン-1-カルボン酸;

30

1 - ((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) メチル) シクロブタン-1-カルボン酸; および

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((S) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸からなる群から選択される請求項1に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

40

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項14】

腎疾患を予防、緩和、および／または治療するための、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

腎疾患が慢性腎疾患またはアルポート症候群である、請求項14に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

本発明は、ベンゾトリアゾール誘導体およびそれを含有する医薬組成物、特にKeap1阻害により症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療のための、ベンゾトリアゾール誘導体およびそれを含有する医薬組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

Nrf2 (NF-E2 related factor 2) は塩基性ロイシンジッパー構造 (bZIP構造) を有するCNC (cap-n-collar) 転写因子群に属する転写因子である。Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) は細胞質でCullin3 (Cul3) と会合して、プロテアソーム分解系E3酵素複合体を形成するアダプタータンパク質であり、塩基性条件下においてNrf2のユビキチン化を介してその分解を促進する抑制系調節因子として機能する。親電子性物質や活性酸素種などによる酸化ストレス条件下において、Keap1-Cul3複合体は失活し、Nrf2が活性化される。活性化したNrf2は核移行し、小Maf転写因子とヘテロ2量体を形成して抗酸化剤応答配列ARE (Antioxidant Response Element) に結合し、NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1 (NQO1) をはじめとする生体防御酵素群の遺伝子発現を活性化する。(非特許文献1) 従ってKeap1とNrf2の結合阻害作用を持つKeap1阻害薬は、酸化ストレスに起因する疾患において特に有効性が期待される。

## 【0003】

Keap1とNrf2の結合阻害を介した抗酸化機能誘導作用による治療は幅広い疾患において有効であることが期待されている。特に慢性腎疾患においては不可逆Keap1阻害剤であるバルドキソロンメチル (CDDO-Me) がヒト患者で腎機能を改善したことが報告されており(非特許文献2)、現在も複数の臨床試験が進行中である。また再発寛解型多発性硬化症の治療薬として米国ではNrf2活性化作用を持つフマル酸ジメチルが承認されている。前臨床段階でのKeap1阻害剤に関連する報告では、NASHモデルにおける肝線維化抑制作用(非特許文献3)、炎症性腸疾患モデルおよび慢性閉塞性肺疾患モデルにおける抗炎症作用(非特許文献4および5)、前立腺がんを始めとする固形がんにおける抗腫瘍作用(非特許文献6)、多発性硬化症モデルにおけるclinical score改善作用(非特許文献7) など、様々な疾患で治療薬としての可能性が示唆されている。

## 【0004】

Keap1-Nrf2経路に関わる遺伝子改変動物または酸化ストレスと病態モデルの報告からはさらに多くの疾患との関連が示唆されている。具体的には、慢性肺感染、 $\alpha 1$ アンチトリプシン疾患、および嚢胞性線維症(非特許文献8)、敗血症誘発性急性腎傷害、その他の急性腎傷害(非特許文献9)、アテローム性動脈硬化症、心不全、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心筋修復、心臓リモデリング、心不整脈、左室駆出率が保持されている心不全、左室駆出率が低下した心不全および糖尿病性心筋症を含む様々な心血管疾患(非特許文献10)、パーキンソン病 (Parkinson's disease)、アルツハイマー (Alzheimer's disease)、筋萎縮性側索硬化症 Amyotrophic lateral sclerosis (非特許文献11)、フリードライヒ運動失調症(非特許文献12)、加齢黄斑変性 (Age-related macular degeneration)、フックス角膜内皮変性症、ブドウ膜炎を含む他の炎症性眼病態(非特許文献13)、放射線等による皮膚炎(非特許文献14)、免疫抑制(非特許文献15)、急性高山病(非特許文献16) 等が挙げられる。

## 【0005】

これまでに、Keap1阻害活性を有する化合物としては、特許文献1～17、非特許文献17、および18にトリアゾール化合物が開示されているが、いずれも本発明化合物とは構造が異なるものである。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0006】

【文献】国際公開第2015/092713号公報

【文献】国際公開第2016/202253号公報

【文献】国際公開第2016/203400号公報

【文献】国際公開第2016/203401号公報

【文献】国際公開第2017/060854号公報

【文献】国際公開第2017/060855号公報

【文献】国際公開第2018/104766号公報

【文献】国際公開第2018/109641号公報

10

【文献】国際公開第2018/109642号公報

【文献】国際公開第2018/109643号公報

【文献】国際公開第2018/109646号公報

【文献】国際公開第2018/109647号公報

【文献】国際公開第2018/109648号公報

【文献】国際公開第2018/109649号公報

【文献】国際公開第2018/181345号公報

【文献】国際公開第2019/224667号公報

【文献】国際公開第2020/041169号公報

## 【非特許文献】

20

## 【0007】

【文献】BBA Molecular Cell Research, 2018, 1865, 721-733.

【文献】American Journal of Nephrology, 2018, 47, 40-47.

【文献】Molecular Pharmacology, 2013, 84, 62-70.

【文献】Scientific Reports, 2016, 6, 26585.

【文献】The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2017, 363, 114-125.

【文献】Molecular Cancer Therapeutics, 2014, 13, 12, 2968-2977.

30

【文献】Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113, 17, 4777-4782.

【文献】Plos One, 2008, 3, 10, e3367.

【文献】Kidney International, 2013, 84, 1090-1095.

【文献】Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2013, 2013, 104308.

【文献】Brain Research, 2012, 1446, 109-118.

40

【文献】Plos One, 4, 1, e4253.

【文献】Investigative Ophthalmology &amp; Visual Science, 2012, 53, 9, 5806-5813.

【文献】Genes and Development, 2010, 24, 1045-1058.

【文献】Journal of Clinical Investigation, 2014, 124, 2, 730-741.

【文献】Free Radical Biology and Medicine, 2013, 63, 264-273.

【文献】Journal of Medicinal Chemistry, 2016,

50



59, 3991-4006.

【文献】 Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 62, 4683-4702.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は、Keap1阻害により症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療に有用な新規化合物およびそれを含有する医薬組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、Keap1阻害活性を有する化合物について鋭意研究を重ねた結果、分子内に三環式構造を有する一連のベンゾトリアゾール誘導体またはその薬学上許容される塩が、優れたKeap1阻害活性を有し、Keap1阻害により症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療、特に腎疾患の予防、緩和、および／または治療に有用であることを見出し、本発明を完成させた。

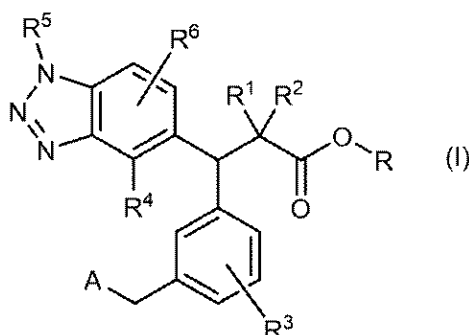
【0010】

本発明は、以下の〔1〕～〔4〕を提供する。

〔1〕

下記一般式（I）：

〔化1〕



〔式中、

Rは、水素原子、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基であり；

または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

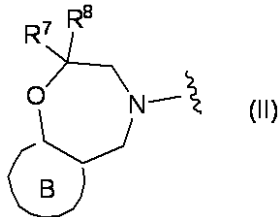
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロシクリル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアリール基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、またはシアノ基であり；

R<sup>5</sup>は、(i) 水素原子、または(ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、群Eより独立

して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

A は下記式 (I I)

【化 2】



10

で表される構造を有し；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して、水素原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、または群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

20

環 B は、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロシクリル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアリール基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環であり；

30

記号

【化 3】



は分子の残部との結合点を示し；

群 E は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群である]

で表される化合物（以下、化合物 (I) とも称する）またはその薬学上許容される塩。

[ 2 ]

[ 1 ] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

40

[ 3 ]

Keap1 を阻害することによって改善する疾患を予防、緩和、および／または治療するための、[ 2 ] に記載の医薬組成物。

[ 4 ]

Keap1 を阻害することによって改善する疾患が腎疾患である、[ 3 ] に記載の医薬組成物。

【 0 0 1 1 】

本発明は、以下の [ 5 ] ～ [ 2 0 ] も提供する。

[ 5 ]

R が、水素原子、または群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されてい

50

てもよいアルキル基であり；

$R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、水素原子、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

または、 $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

$R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基であり；

$R^5$  が、(i) 水素原子、または (i i) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

$R^7$  および  $R^8$  が、それぞれ独立して、水素原子、または群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

または、 $R^7$  および  $R^8$  が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

環 B が、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環である、

[1] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0 0 1 2]

[6]

R が、水素原子またはアルキル基であり；

$R^1$  および  $R^2$  が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成し；

$R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

$R^5$  が、(i) 水素原子、または (i i) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、およびアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

$R^7$  および  $R^8$  が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$  および  $R^8$  が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

環 B が、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環である、

[1] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0 0 1 3]

[7]

下記一般式 (I-1)：

10

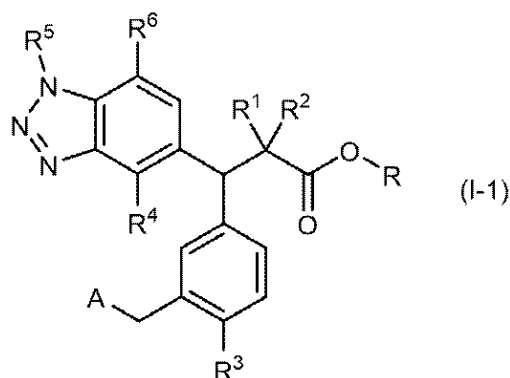
20

30

40

50

## 【化 4】



10

で表される構造を有し、

R が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

20

R<sup>5</sup> が、水素原子またはアルキル基である、

〔1〕 または 〔5〕 ～ 〔6〕 のいずれか 1 つに記載の化合物（以下、化合物（I-1）とも称する）またはその薬学上許容される塩。

## 【0014】

## 〔8〕

R が、水素原子であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、アルキル基であり；

30

R<sup>4</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>5</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>6</sup> が、水素原子である、

〔1〕 または 〔5〕 ～ 〔7〕 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0015】

## 〔8-1〕

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基である、

〔8〕 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0016】

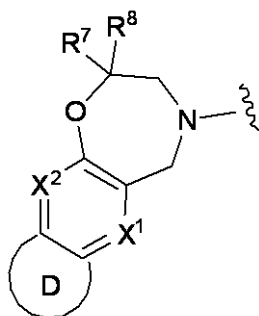
40

## 〔9〕

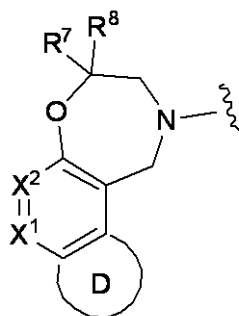
A が下記式（II-1）～（II-3）：

50

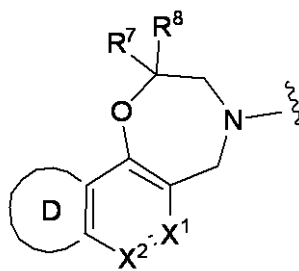
## 【化 5】



(II-1)



(II-2)



(II-3)

10

〔式中、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

$X^1$  および  $X^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^9$  または窒素原子であり；

$R^9$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

20

環 D は、5 ～ 6 員炭素環または 5 ～ 6 員ヘテロ環であり、そのそれぞれはハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていてもよい] のいずれかで表される構造を有する、〔1〕または〔5〕～〔8-1〕のいずれか 1 つに記載の化合物（以下、化合物 (II-1) ～ (II-3) と称する）またはその薬学上許容される塩。

【0017】

〔10〕

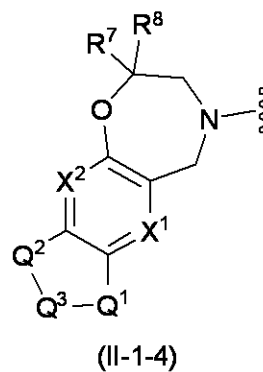
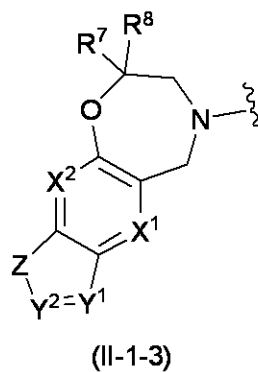
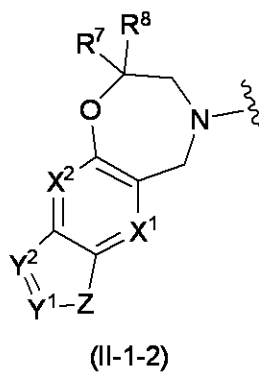
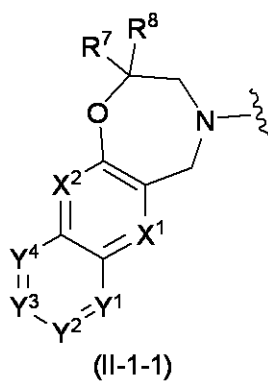
A が下記式 (II-1-1) ～ (II-3-4)：

30

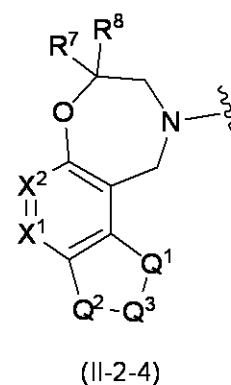
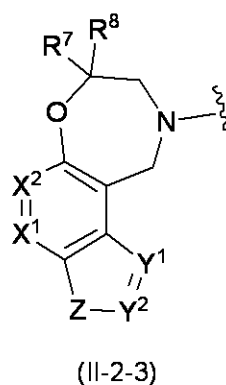
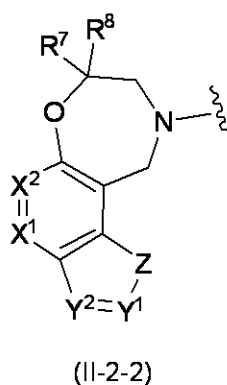
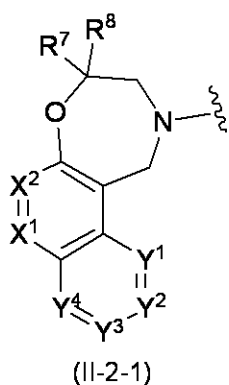
40

50

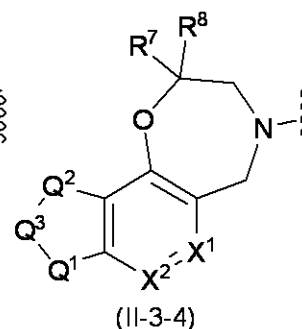
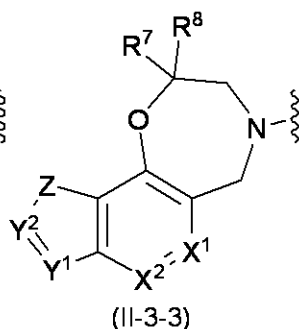
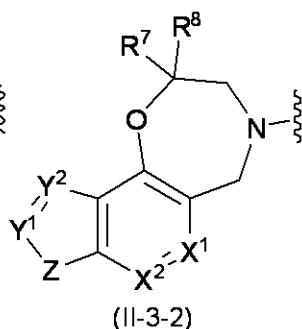
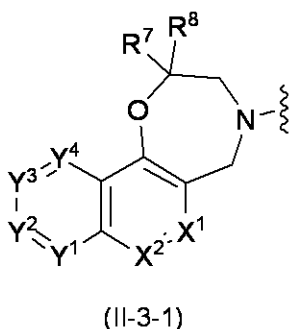
## 【化 6】



10



20



30

【式中、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

$X^1$  および  $X^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^9$  または窒素原子であり；

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および  $Y^4$  は、それぞれ独立して、 $CR^{10}$  または窒素原子であり；

$R^9$  および  $R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

40

$Q^1$  および  $Q^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、または  $SO_2$  であり；

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；

$R^{13}$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

$Z$  は、 $NR^{14}$ 、酸素原子、または硫黄原子であり；

$R^{14}$  は、水素原子またはアルキル基であり；

$Q^3$  は、 $(CU^1U^2)_n$  であり；

$U^1$  および  $U^2$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基で

50

あり；

$n$  は、1、2、または3である]

のいずれかで表される構造を有する、[1] または [5] ～ [8] のいずれか1つに記載の化合物（以下、化合物（II-1-1）～（II-3-4）とも称する）またはその薬学上許容される塩。

【0018】

[10-1]

$Q^1$  および  $Q^2$  が、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、または酸素原子である、

[10] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

10

【0019】

[10-2]

$n$  が、1 または 2 である、

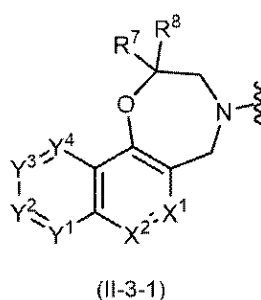
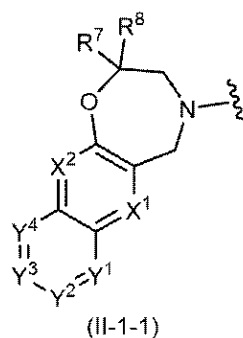
[10] または [10-1] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0020】

[11]

A が下記式（II-1-1）または（II-3-1）：

【化7】



20

のいずれかで表される構造を有する、[10] ～ [10-2] のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

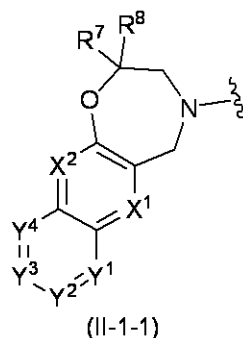
30

【0021】

[12]

A が下記式（II-1-1）：

【化8】



40

[式中、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$  および  $R^8$  は、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

$X^1$  および  $X^2$  は、それぞれ独立して、 $CR^9$  であり；

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および  $Y^4$  のいずれか1つは窒素原子であり、その他の3つはそれぞ

50

れ独立して  $CR^{10}$  であり；

$R^9$  は、それぞれ水素原子であり；

$R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である]

で表される構造を有する、[1] または [5] ～ [11] のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0022】

[12-1]

$R^7$  および  $R^8$  が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

$R^{10}$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である

10

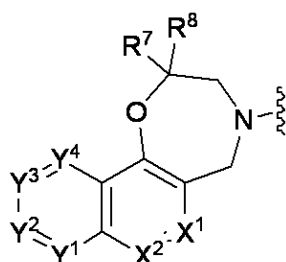
[12] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0023】

[13]

A が下記式 (II-3-1)：

【化9】



(II-3-1)

20

[式中、

$R^7$  および  $R^8$  は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

$X^1$  および  $X^2$  のいずれか1つは窒素原子であり、もう1つは  $CR^9$  であり；

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および  $Y^4$  は、それぞれ独立して、 $CR^{10}$  であり；

$R^9$  は、それぞれ水素原子であり；

30

$R^{10}$  は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である]

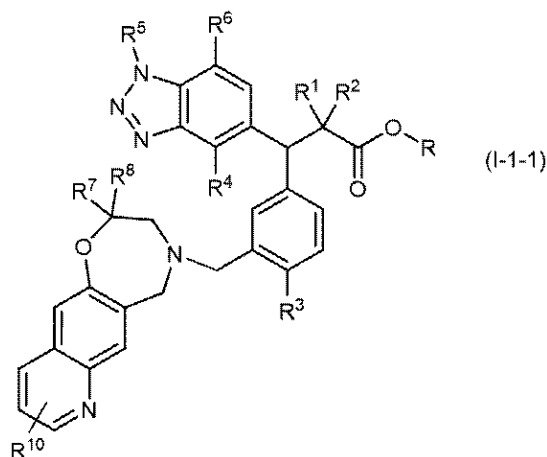
で表される構造を有する、[1] または [5] ～ [11] のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0024】

[14]

下記一般式 (I-1-1)：

【化10】



(I-1-1)

40

50



[式中、

Rは、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>6</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>5</sup>は、(i) 水素原子、または(ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、およびアルコキシ基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

群Eは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群である]

で表される[1]に記載の化合物(以下、化合物(I-1-1)とも称する)またはその薬学上許容される塩。

[0025]

[15]

Rが、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>4</sup>が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>5</sup>が、アルキル基であり；

R<sup>6</sup>が、水素原子であり；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成し；

R<sup>10</sup>が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、

[14]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0026]

[16]

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(実施例1-(a))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例1-(b)、実施例29(ジアステレオマー1)、および実施例30(ジアステレオマー2))；

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-9-エチル-2,2-ジフルオロ-8,9-ジヒド

10

20

30

40

50

ロー [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-7 (6H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 2-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -9-エチル-2, 2-ジフルオロ-8, 9-ジヒドロ-[1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-7 (6H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 2-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 3-(a)) ;

10

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 3-(b)、実施例 31 (ジアステレオマー1)、および実施例 32 (ジアステレオマー2)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 4-(a)) ;

20

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 4-(b)、実施例 33 (ジアステレオマー1)、および実施例 34 (ジアステレオマー2)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 5-(a)) ;

30

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 5-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 6-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 6-(b)、実施例 35 (ジアステレオマー1)、および実施例 36 (ジアステレオマー2)) ;

40

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 7-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチル

50

フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 7 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 8 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 8 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 9 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 9 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 10 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 10 - (b)、実施例 37 (ジアステレオマー 1)、および実施例 38 (ジアステレオマー 2)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 11 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 11 - (b)、実施例 39 (ジアステレオマー 1)、および実施例 40 (ジアステレオマー 2)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 12 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 12 - (b)、実施例 41 (ジアステレオマー 1)、および実施例 42 (ジアステレオマー 2)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 13 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4]

10

20

30

40

50

オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 13-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-8-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 14-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-8-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 14-(b)) ;

10

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 15-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 15-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 16-(a)) ;

20

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 16-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-8, 9-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン-10 (11H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 17-(a)) ;

30

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-8, 9-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン-10 (11H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 17-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 18-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 18-(b)) ;

40

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-c] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 19-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-c] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 19-(b)) ;

50

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -7-エチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 20- (a)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -7-エチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 20- (b)、実施例 43 (ジアステレオマー1)、および実施例 44 (ジアステレオマー2)) ;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -7-エチル-1-メチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 21- (a)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -7-エチル-1-メチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 21- (b)) ;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 22- (a)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 22- (b)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -4-エチル-1, 3, 4, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド [1', 2': 1, 6] ピリド [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-2-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 23) ;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 24- (a)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 24- (b)) ;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 25- (a)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 25- (b)、実施例 45 (ジアステレオマー1)、および実施例 46 (ジアステレオマー2)) ;

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 26- (a)) ;

10

20

30

40

50

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 26 - (b)、実施例 47 (ジアステレオマー 1)、および実施例 48 (ジアステレオマー 2)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-h] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 27 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-h] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 27 - (b)) ;

10

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 28 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 28 - (b)) ;

20

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 49 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 49 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-1-メチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 50 - (a)) ;

30

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-1-メチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 50 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-2-メチル-2, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 51 - (a)) ;

40

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 8-エチル-2-メチル-2, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 51 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-g] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 52 - (a)) ;

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

50

) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 52 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 53) ;

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (実施例 54 - (a)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 54 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (実施例 55 - (a)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (実施例 55 - (b)) ;

エチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパノアート (実施例 56 - (a)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸 (実施例 56 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (実施例 57 - (a)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 57 - (b)、実施例 57 - (c) (ジアステレオマー 1)、および実施例 58 (ジアステレオマー 2)) ;

メチル 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (実施例 59 - (a)) ;

3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 59 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼ

10

20

30

40

50

ピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 60-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-(2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 60-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-2, 2-ジメチル-6, 7-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソ [4', 5': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8 (9H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 61-(a)) ;

10

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-2, 2-ジメチル-6, 7-ジヒドロ- [1, 3] ジオキソ [4', 5': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-8 (9H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 61-(b)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-h] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 62) ;

20

メチル 3-(3-(2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 63-(a)) ;

3-(3-(2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 63-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 64-(a)) ;

30

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 64-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-1-メチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 65-(a)) ;

40

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-1-メチル-1, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 65-(b)) ;

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-2-メチル-2, 6, 7, 9-テトラヒドロ-8H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 66-(a)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -6-エチル-2-メチル-2, 6, 7, 9-テトラヒドロ-

50



8 H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] インダゾール-8-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 66-(b));

メチル 3-(3-( (R)-7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 67-(a));

3-(3-( (R)-7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 67-(b));

10

メチル 3-(3-( (R)-7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 68-(a));

3-(3-( (R)-7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 68-(b));

3-(3-( (R)-10-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 69);

20

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-10-メトキシ-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 70-(a));

3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-10-メトキシ-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 70-(b));

30

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 71-(a));

3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 71-(b));

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 72-(a));

40

3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 72-(b));

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1 H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R)-2-エチル-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5 H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 73-(

50

a) ) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 73 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-9, 9-ジオキシド-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 74 - (a)) ;

10

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-9, 9-ジオキシド-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 74 - (b)) ;

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパノアート (実施例 75 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((R) - 2-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (実施例 75 - (b)) ;

20

メチル 3 - (3 - ((3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン] - 4' (5' H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 76 - (a)) ;

3 - (3 - ((3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン] - 4' (5' H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 76 - (b)、実施例 85 (ジアステレオマー1)、および実施例 86 (ジアステレオマー2)) ;

30

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((2-プロピル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパノアート (実施例 77 - (a) および実施例 78 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチル-3 - (4-メチル-3 - ((2-プロピル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (実施例 77 - (b) および実施例 78 - (b)) ;

40

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (実施例 79 - (a)) ;

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 79 - (b)) ;

メチル 3 - (4-クロロ-3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) - 3

50

－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）－２，２－ジメチルプロパノアート（実施例８０－（ａ））；

３－（４－クロロ－３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）フェニル）－３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）－２，２－ジメチルプロパン酸（実施例８０－（ｂ））；

メチル ３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシフェニル）－２，２－ジメチルプロパノアート（実施例８１－（ａ））；

３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メトキシフェニル）－２，２－ジメチルプロパン酸（実施例８１－（ｂ））；

メチル ３－（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）プロパノアート（実施例８２－（ａ））；

３－（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチル－３－（１－メチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）プロパン酸（実施例８２－（ｂ））；

メチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロペンタン－１－カルボキシラート（実施例８３－（ａ））；

１－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロペンタン－１－カルボン酸（実施例８３－（ｂ））；

メチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロブタン－１－カルボキシラート（実施例８４－（ａ））；

１－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロブタン－１－カルボン酸（実施例８４－（ｂ）、実施例８７（ジアステレオマー１）、および実施例８８（ジアステレオマー２））；

メチル ３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（Ｓ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチルプロパノアート（実施例８９－（ａ））；および

３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（Ｓ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチルプロパン酸（実施例８９－（ｂ）（ジアステレオマー１）および実施例９０（ジアステレオマー２））

からなる群から選択される[1]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0027]

10

20

30

40

50

[17]

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキサソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例1-(b)、実施例29(ジアステレオマー1)、および実施例30(ジアステレオマー2))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-9-エチル-2,2-ジフルオロ-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキサソロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-7(6H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例2-(b))；

10

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5,6-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例3-(b)、実施例31(ジアステレオマー1)、および実施例32(ジアステレオマー2))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例4-(b)、実施例33(ジアステレオマー1)、および実施例34(ジアステレオマー2))；

20

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3,4,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[1,2-f][1,4]オキサゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例5-(b))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,5,8,9,10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例6-(b)、実施例35(ジアステレオマー1)、および実施例36(ジアステレオマー2))；

30

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例7-(b))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例8-(b))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例9-(b))；

40

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例10-(b)、実施例37(ジアステレオマー1)、および実施例38(ジアステレオマー2))；

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[

50

6, 7-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 11-(b)、実施例 39 (ジアステレオマー 1)、および実施例 40 (ジアステレオマー 2)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 12-(b)、実施例 41 (ジアステレオマー 1)、および実施例 42 (ジアステレオマー 2)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 13-(b)) ;

10

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -2-エチル-8-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-b] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 14-(b)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 15-(b)) ;

20

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピノ-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 16-(b)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -8-エチル-8, 9-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン-10 (11H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 17-(b)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 18-(b)) ;

30

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -4-エチル-3, 4-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-c] キノリン-2 (1H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 19-(b)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -7-エチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 20-(b)、実施例 43 (ジアステレオマー 1)、および実施例 44 (ジアステレオマー 2)) ;

40

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -7-エチル-1-メチル-1, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 21-(b)) ;

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3-(3-( (R) -7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 22-(b)) ;

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

50

) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 1, 3, 4, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロ - 2H - ピリミド [1', 2' : 1, 6] ピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 2 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 23) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 24 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 25 - (b)、実施例 45 (ジアステレオマー 1)、および実施例 46 (ジアステレオマー 2)) ;

10

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 26 - (b)、実施例 47 (ジアステレオマー 1)、および実施例 48 (ジアステレオマー 2)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 27 - (b)) ;

20

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 28 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 49 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 1 - メチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 50 - (b)) ;

30

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 51 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 52 - (b)) ;

40

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 53) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 54 - (b)) ;

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

50

) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 2トリフルオロ酢酸塩 (実施例 55 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸 (実施例 56 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 57 - (b)、実施例 57 - (c) (ジアステレオマー 1)、および実施例 58 (ジアステレオマー 2)) ;

3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 59 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 60 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - [1, 3] ジオキソ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 (9 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 61 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 62) ;

3 - (3 - ((2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 63 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 1, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 64 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 1 - メチル - 1, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 65 - (b)) ;

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2 - メチル - 2, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 66 - (b)) ;

3 - (3 - ((R) - 7 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (実施例 67 - (b)) ;

3 - (3 - ((R) - 7 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 -

10

20

30

40

50

f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 68 - (b)) ;

3- (3- ( (R) -10-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 69) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-10-メトキシ-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 70 - (b)) ;

10

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-10-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 71 - (b)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 72 - (b)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 73 - (b)) ;

20

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-9, 9-ジオキシド-2, 3, 7, 8-テトラヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 74 - (b)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチル-3- (4-メチル-3- ( (R) -2-メチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (実施例 75 - (b)) ;

30

3- (3- ( (3' H-スピロ [シクロプロパン-1, 2'- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン] -4' (5' H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 76 - (b)、実施例 85 (ジアステレオマー1)、および実施例 86 (ジアステレオマー2)) ;

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチル-3- (4-メチル-3- ( (2-プロピル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) プロパン酸 (実施例 77 - (b) および実施例 78 - (b)) ;

40

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 79 - (b)) ;

3- (4-クロロ-3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) フェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (実施例 80 - (b)) ;

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

50



)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例81-(b));

3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)プロパン酸(実施例82-(b));

1-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)メチル)シクロペンタン-1-カルボン酸(実施例83-(b));

1-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(実施例84-(b)、実施例87(ジアステレオマー1)、および実施例88(ジアステレオマー2));および

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(実施例89-(b)(ジアステレオマー1)および実施例90(ジアステレオマー2))

からなる群から選択される[1]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0028】

【18】

【5】～【17】のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物。

【0029】

【19】

Keap1を阻害することによって改善する疾患を予防、緩和、および／または治療するための、【18】に記載の医薬組成物。

【0030】

【20】

Keap1を阻害することによって改善する疾患が腎疾患である、【19】に記載の医薬組成物。

【発明の効果】

【0031】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、Keap1を阻害する作用を有している。したがって、一般式(I)で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、Keap1阻害により症状が改善する種々の疾患、例えば腎疾患の予防剤、緩和剤、および／または治療剤として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本発明の実施態様について、以下に説明する。なお、本明細書中、「一般式(I)で表される化合物」等を便宜上、それぞれ「化合物(I)」等ともいう。また、化合物(I)と、化合物(I-1)、化合物(II-1)～(II-3)、化合物(II-1-1)～(II-3-4)、化合物(I-1-1)、および実施例化合物等の化合物(I)に包含される化合物をまとめて「本発明化合物」とも称する。以下に定義または例示される各種の置換基は、任意に選択して組み合わせることができる。また、以下に定義される各実施態様を任意に選択して組み合わせた実施態様も本発明に包含される。

【0033】

10

20

30

40

50

本明細書において用いる各用語の定義は以下の通りである。

【0034】

本明細書記載の「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

【0035】

本明細書記載の「アルキル基」とは、炭素数1～6 ( $C_1 - C_6$ )、例えば炭素数1～4 ( $C_1 - C_4$ ) の直鎖状または分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソブチル基、*n*-ペンチル基、および *n*-ヘキシル基、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられる。

【0036】

本明細書記載の「アルケニル基」とは、1つの炭素-炭素二重結合を有している炭素数2～6 ( $C_2 - C_6$ )、例えば炭素数2～4 ( $C_2 - C_4$ ) の直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、ビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられる。

【0037】

本明細書記載の「アルキニル基」とは、1つの炭素-炭素三重結合を有している炭素数2～6 ( $C_2 - C_6$ )、例えば炭素数2～4 ( $C_2 - C_4$ ) の直鎖状または分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味し、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられる。

【0038】

本明細書記載の「アルコキシ基」とは、前記の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基に酸素原子が結合した基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、イソブトキシ基、およびこれらの各種分枝鎖異性体が挙げられる。

【0039】

本明細書記載の「シクロアルキル基」とは、環構成炭素数3～8 ( $C_3 - C_8$ )、例えば環構成炭素数3～6 ( $C_3 - C_6$ ) の単環式の脂環式飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、およびシクロオクチル基が挙げられる。

【0040】

本明細書記載の「非芳香族ヘテロシクリル基」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む4～8員の単環式非芳香族複素環基または6～12員の二環式非芳香族複素環基を意味し、例えば、アゼチジニル基、オキセタニル基、チエタニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチエニル基（つまり、チオラニル基）、ピペラジニル基、モルホリニル基、モルホリノ基、パーヒドロアゼビニル基、パーヒドロアゾシニル基、6員～12員のアザビシクロアルキル基（例えば、アザビシクロヘキシル基、アザビシクロヘプチル基、アザビシクロオクチル基、アザビシクロノニル基、アザビシクロデシル基、アザビシクロウンデシル基、またはアザビシクロドデシル基）、6員～12員のアザビシクロアルケニル基（例えば、アザビシクロヘキセニル基、アザビシクロヘプテニル基、アザビシクロオクテニル基、アザビシクロノネニル基、アザビシクロデセニル基、アザビシクロウンデセニル基、またはアザビシクロドデセニル基）、6員～12員のアザスピロアルキル基（例えば、アザスピロヘキシル基、アザスピロヘプチル基、アザスピロオクチル基、アザスピロノニル基、アザスピロデシル基、アザスピロウンデシル基、またはアザスピロドデシル基）が挙げられる。

【0041】

本明細書記載の「アリール基」とは、環構成炭素数6～11 ( $C_6 - C_{11}$ ) の単環式または二環式の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基等の単環式のアリール基；ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、インデニル基、およびインダニル基等の一部飽和

10

20

30

40

50

されていてもよい環構成炭素数 9 ～ 11 ( $C_9 \sim C_{11}$ ) の二環式のアリール基が挙げられる。

#### 【0042】

本明細書記載の「ヘテロアリール基」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含む 5 ～ 11 員の単環式または二環式の芳香族複素環基を意味し、例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、およびトリアジニル基等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含む 5 ～ 6 員の単環式のヘテロアリール基；インドリル基、インドリニル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、テトラヒドロインダゾリル基、ベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロイソベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ジヒドロベンゾチオフェニル基、ジヒドロイソベンゾチオフェニル基、ベンゾオキサゾリル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ジヒドロベンゾチアゾリル基、キノリル基、テトラヒドロキノリル基、イソキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ナフチリジニル基、テトラヒドロナフチリジニル基、キノキサリニル基、テトラヒドロキノキサリニル基、およびキナゾリニル基等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含む 8 ～ 11 員の二環式のヘテロアリール基が挙げられる。

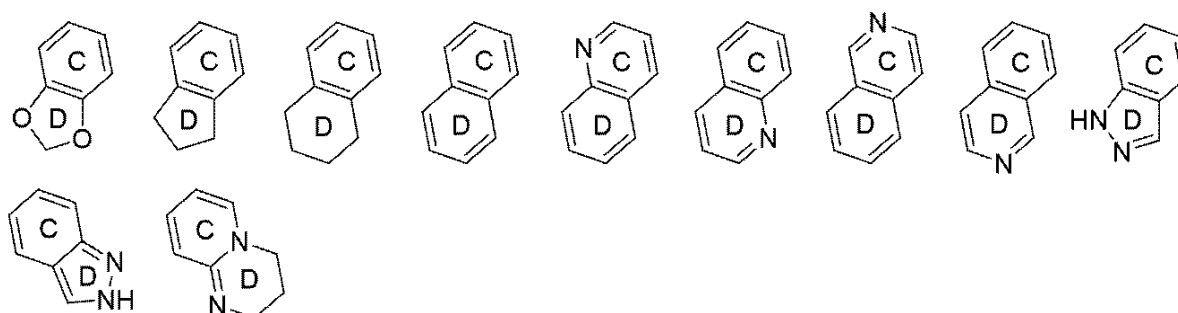
#### 【0043】

本明細書記載の「単環式炭素環」とは、例えば、 $>CR^1R^2$  および  $>CR^7R^8$  ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、および  $R^8$  は前記と同一意味を有する) で示される基において、 $R^1$  と  $R^2$  または  $R^7$  と  $R^8$  が互いに結合して、それらが結合している炭素原子と共に形成した飽和または不飽和の単環式炭化水素環を意味する。環構成炭素数は 3 ～ 8 個 ( $C_3 \sim C_8$ )、例えば 3 ～ 6 個 ( $C_3 \sim C_6$ ) である。

#### 【0044】

本明細書記載の「二環式環」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含んでいてもよい、飽和または不飽和の 6 ～ 12 員、例えば 9 ～ 10 員の二環式環を意味し、例えば以下の環 C および環 D で構成される環が挙げられる。

#### 【化 11】



化合物 (I) の環 B における二環式環が上記の環 C および環 D で構成される環である場合、環 B は環 C 部分でオキサゼピン環と結合する。

#### 【0045】

本明細書記載の「5 ～ 6 員炭素環」は、5 または 6 員の単環式の炭素環を意味し、例えば、上記「二環式環」の環 D であって、ヘテロ原子を含まない環が挙げられる。

#### 【0046】

本明細書記載の「5 ～ 6 員ヘテロ環」とは、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 4 個含む 5 または 6 員の単環式のヘテロ環を意味し、例えば上記「二環式環」の環 D であって、ヘテロ原子を含む環が挙げられる。

#### 【0047】

以下に、化合物（I）の各置換基の実施態様を記載する。なお、以下の各置換基の各実施態様を任意に選択して組み合わせた実施態様も本発明に包含される。

【0048】

（実施態様1）本発明化合物のいずれかにおいて、Rが、水素原子、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様2）本発明化合物のいずれかにおいて、Rが、水素原子または1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様3）本発明化合物のいずれかにおいて、Rが、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

10

（実施態様4）本発明化合物のいずれかにおいて、Rが、水素原子またはメチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様5）本発明化合物のいずれかにおいて、Rが、水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0049】

（実施態様6）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基であり、または、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

20

（実施態様7）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり、または、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様8）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり、または、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

30

（実施態様9）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子または1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基であり、または、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様10）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり、または、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

40

（実施態様11）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様12）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、それぞれ独立して、アルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

（実施態様13）本発明化合物または実施態様1～5のいずれかにおいて、 $R^1$ および $R^2$ が、いずれもメチル基であり、または、 $R^1$ および $R^2$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロブタン環またはシクロペンタン環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

50

(実施態様 14) 本発明化合物または実施態様 1～5 のいずれかにおいて、 $R^1$  および  $R^2$  が、いずれもメチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0050】

(実施態様 15) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロシクリル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアリール基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、またはシアノ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

10

(実施態様 16) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、または群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 17) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、または 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

20

(実施態様 18) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 19) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$  が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり、 $R^4$  および  $R^6$  が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

30

(実施態様 20) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$  が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり、 $R^4$  が、水素原子またはアルキル基であり、 $R^6$  が、水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 21) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$  がアルキル基であり、 $R^4$  がアルキル基であり、 $R^6$  が水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 22) 本発明化合物または実施態様 1～14 のいずれかにおいて、 $R^3$  がメチル基であり、 $R^4$  がメチル基であり、 $R^6$  が水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0051】

(実施態様 23) 本発明化合物または実施態様 1～22 のいずれかにおいて、 $R^5$  が、(i) 水素原子、または (ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

40

(実施態様 24) 本発明化合物または実施態様 1～22 のいずれかにおいて、 $R^5$  が、(i) 水素原子、または (ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいフェニル基、および群 E より独立して選択さ

50

れる1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様25) 本発明化合物または実施態様1～22のいずれかにおいて、 $R^5$ が、(i) 水素原子、または(ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、およびアルコキシ基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様26) 本発明化合物または実施態様1～22のいずれかにおいて、 $R^5$ が、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様27) 本発明化合物または実施態様1～22のいずれかにおいて、 $R^5$ がアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様28) 本発明化合物または実施態様1～22のいずれかにおいて、 $R^5$ がメチル基またはエチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

#### 【0052】

(実施態様29) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル基であり、または、 $R^7$ および $R^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様30) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子、または群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり、または、 $R^7$ および $R^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様31) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり、または、 $R^7$ および $R^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様32) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり、または、 $R^7$ および $R^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、単環式炭素環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様33) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様34) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、エチル基、またはプロピル基であり、または、 $R^7$ および $R^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、シクロプロパン環を形成している、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様35) 本発明化合物または実施態様1～28のいずれかにおいて、 $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子、メチル基、またはエチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

#### 【0053】

(実施態様36) 本発明化合物または実施態様1～35のいずれかにおいて、環Bが、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルケニル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキニル

基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいシクロアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい非芳香族ヘテロシクリル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアリール基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいヘテロアリール基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 37) 本発明化合物または実施態様 1～35 のいずれかにおいて、環 B が、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい二環式環である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0054】

(実施態様 38) 本発明化合物または実施態様 1～37 のいずれかにおいて、 $X^1$  および  $X^2$  が、それぞれ独立して、 $CR^9$  または窒素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 39) 本発明化合物または実施態様 1～37 のいずれかにおいて、 $X^1$  および  $X^2$  が、それぞれ独立して、 $CR^9$  である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 40) 本発明化合物または実施態様 1～37 のいずれかにおいて、 $X^1$  および  $X^2$  が、それぞれ窒素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 41) 本発明化合物または実施態様 1～37 のいずれかにおいて、 $X^1$  が  $CR^9$  であり、 $X^2$  が窒素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 42) 本発明化合物または実施態様 1～37 のいずれかにおいて、 $X^1$  が窒素原子であり、 $X^2$  が  $CR^9$  である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0055】

(実施態様 43) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 44) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 45) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 46) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ独立して、水素原子またはハロゲン原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 47) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、または塩素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 48) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ独立して、水素原子またはフッ素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様 49) 本発明化合物または実施態様 1～42 のいずれかにおいて、 $R^9$  が、それぞれ水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0056】

(実施態様 50) 本発明化合物または実施態様 1～49 のいずれかにおいて、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および  $Y^4$  が、それぞれ独立して、 $CR^{10}$  または窒素原子である、化合物または

10

20

30

40

50

その薬学上許容される塩。

(実施態様51) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ が、それぞれ独立して、 $CR^{10}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様52) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ のいずれか1つが窒素原子であり、その他の3つがそれぞれ独立して $CR^{10}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様53) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ のいずれか2つが窒素原子であり、その他の2つがそれぞれ独立して $CR^{10}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様54) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ のいずれか3つが窒素原子であり、その他の1つが $CR^{10}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様55) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ がいずれも窒素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0057】

(実施態様56) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ および $Y^2$ が、それぞれ独立して、 $CR^{10}$ または窒素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様57) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ および $Y^2$ が、それぞれ独立して、 $CR^{10}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様58) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ および $Y^2$ のいずれか1つが窒素原子であり、他方が $CR^{10}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様59) 本発明化合物または実施態様1～49のいずれかにおいて、 $Y^1$ および $Y^2$ がいずれも窒素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0058】

(実施態様60) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様61) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、または1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様62) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、または1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様63) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様64) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様65) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、またはメトキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様66) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、またはメチル基である、化合物またはその薬

10

20

30

40

50



学上許容される塩。

(実施態様67) 本発明化合物または実施態様1～59のいずれかにおいて、 $R^{10}$ が、それぞれ水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0059】

(実施態様68) 本発明化合物または実施態様1～67のいずれかにおいて、 $Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、または $SO_2$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様69) 本発明化合物または実施態様1～67のいずれかにおいて、 $Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、または酸素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様70) 本発明化合物または実施態様1～67のいずれかにおいて、 $Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様71) 本発明化合物または実施態様1～67のいずれかにおいて、 $Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれ酸素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0060】

(実施態様72) 本発明化合物または実施態様1～71のいずれかにおいて、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様73) 本発明化合物または実施態様1～71のいずれかにおいて、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様74) 本発明化合物または実施態様1～71のいずれかにおいて、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、それぞれ独立して、水素原子またはメチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様75) 本発明化合物または実施態様1～71のいずれかにおいて、 $R^{11}$ および $R^{12}$ が、それぞれ水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0061】

(実施態様76) 本発明化合物または実施態様1～75のいずれかにおいて、 $R^{13}$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様77) 本発明化合物または実施態様1～75のいずれかにおいて、 $R^{13}$ が、それぞれ独立して、水素原子またはメチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様78) 本発明化合物または実施態様1～75のいずれかにおいて、 $R^{13}$ が、それぞれ水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0062】

(実施態様79) 本発明化合物または実施態様1～78のいずれかにおいて、 $Z$ が、 $NR^{14}$ 、酸素原子、または硫黄原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様80) 本発明化合物または実施態様1～78のいずれかにおいて、 $Z$ が、 $NR^{14}$ である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0063】

(実施態様81) 本発明化合物または実施態様1～80のいずれかにおいて、 $R^{14}$ が、水素原子またはアルキル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様82) 本発明化合物または実施態様1～80のいずれかにおいて、 $R^{14}$ が、水素原子またはメチル基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様83) 本発明化合物または実施態様1～80のいずれかにおいて、 $R^{14}$ が、水素原子である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0064】

(実施態様84) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $Q^3$ が、(

10

20

30

40

50

$\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；nが、1、2、または3である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様85) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $\text{Q}^3$ が、( $\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；nが、1または2である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様86) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $\text{Q}^3$ が、( $\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；nが、1である、化合物またはその薬学上許容される塩。

10

(実施態様87) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $\text{Q}^3$ が、( $\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、またはメチル基であり；nが、1である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様88) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $\text{Q}^3$ が、( $\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、いずれも水素原子であり；nが、1である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様89) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $\text{Q}^3$ が、( $\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、いずれもフッ素原子であり；nが、1である、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様90) 本発明化合物または実施態様1～83のいずれかにおいて、 $\text{Q}^3$ が、( $\text{CU}^1\text{U}^2$ )<sub>n</sub>であり； $\text{U}^1$ および $\text{U}^2$ が、いずれもメチル基であり；nが、1である、化合物またはその薬学上許容される塩。

20

#### 【0065】

(実施態様91) 本発明化合物または実施態様1～90のいずれかにおいて、環Dが、5～6員炭素環または5～6員ヘテロ環であり、そのそれぞれがハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい、化合物またはその薬学上許容される塩。

(実施態様92) 本発明化合物または実施態様1～90のいずれかにおいて、環Dが、5～6員炭素環または5～6員ヘテロ環であり、そのそれぞれがハロゲン原子および1～5個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい、化合物またはその薬学上許容される塩。

30

(実施態様93) 本発明化合物または実施態様1～90のいずれかにおいて、環Dが、5～6員炭素環または5～6員ヘテロ環であり、そのそれぞれがハロゲン原子およびアルキル基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい、化合物またはその薬学上許容される塩。

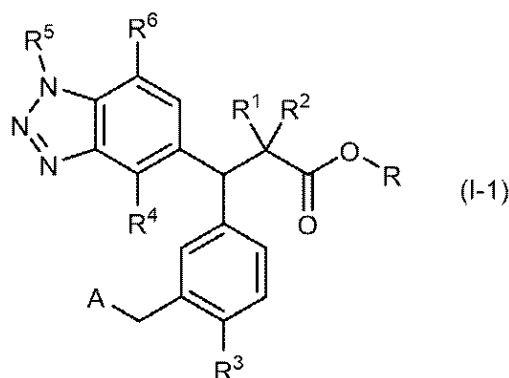
(実施態様94) 本発明化合物または実施態様1～90のいずれかにおいて、環Dが、5～6員炭素環または5～6員ヘテロ環であり、そのそれぞれがフッ素原子およびメチル基からなる群より独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい、化合物またはその薬学上許容される塩。

40

#### 【0066】

(実施態様95) 下記一般式(I-1)：

## 【化 1 2】



10

[式中、記号は本発明化合物または実施態様 1 ～ 9 4 のいずれかにおける定義と同一意味を有する。]

で表される構造を有する化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0067】

(実施態様 9 6) 化合物 (I) または化合物 (I-1) において、

R が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

20

R<sup>3</sup> が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>5</sup> が、水素原子またはアルキル基であり；

A が本発明化合物または実施態様 1 ～ 9 4 のいずれかにおける定義と同一意味を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0068】

(実施態様 9 7) 化合物 (I) または化合物 (I-1) において、

R が、水素原子であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

30

R<sup>3</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>4</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>5</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>6</sup> が、水素原子であり；

A が本発明化合物または実施態様 1 ～ 9 4 のいずれかにおける定義と同一意味を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0069】

(実施態様 9 8) 化合物 (I) または化合物 (I-1) において、

R が、水素原子であり；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>3</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>4</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>5</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>6</sup> が、水素原子であり；

A が本発明化合物または実施態様 1 ～ 9 4 のいずれかにおける定義と同一意味を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

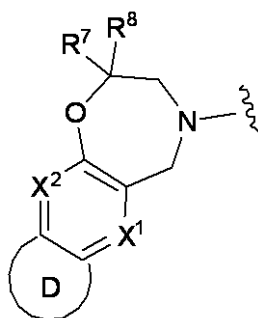
40

## 【0070】

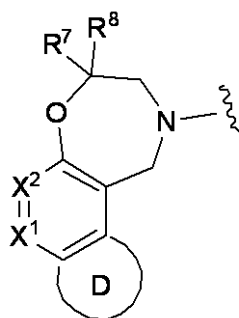
50

(実施態様 99) 本発明化合物または実施態様 1～98 のいずれかにおいて、A が下記式 (II-1)～(II-3)：

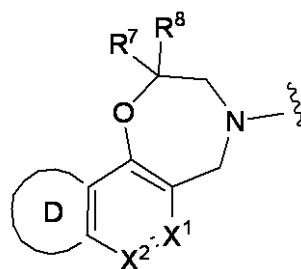
【化 13】



(II-1)



(II-2)



(II-3)

10

〔式中、記号は本発明化合物または実施態様 1～94 のいずれかにおける定義と同一意味を有する。〕

のいずれかで表される構造を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0071】

(実施態様 100) 式 (II-1)～(II-3) で示される構造において、

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

X<sup>1</sup> および X<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、C R<sup>9</sup> または窒素原子であり；

R<sup>9</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

環 D が、5～6 員炭素環または 5～6 員ヘテロ環であり、そのそれぞれはハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、およびシアノ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0072】

(実施態様 101) 本発明化合物または実施態様 1～100 のいずれかにおいて、A が下記式 (II-1-1)～(II-3-4)：

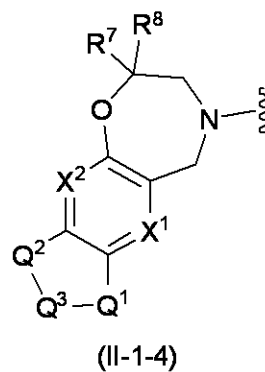
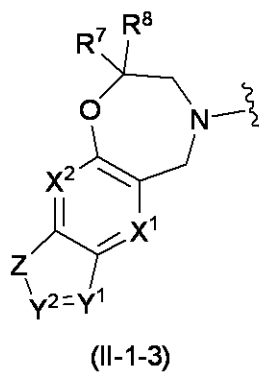
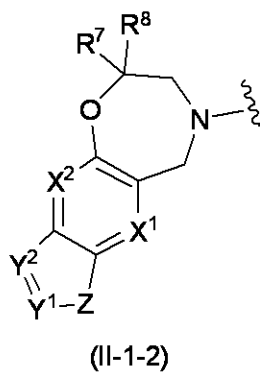
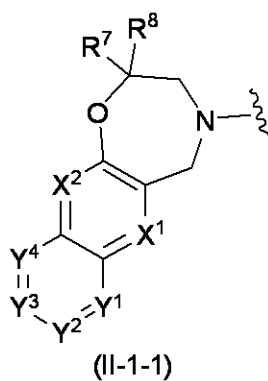
20

30

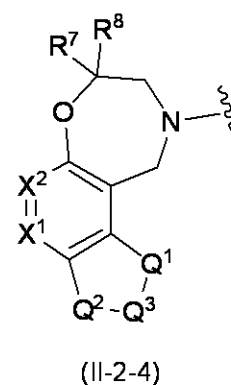
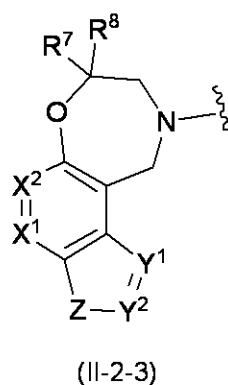
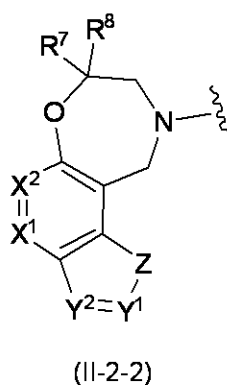
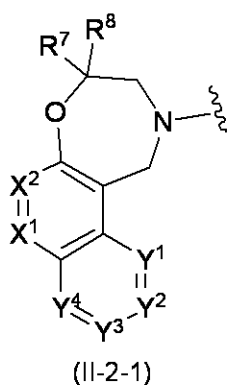
40

50

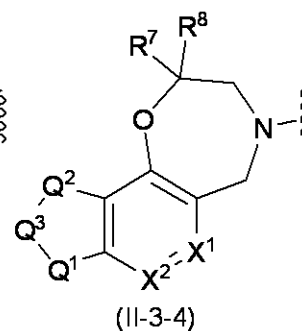
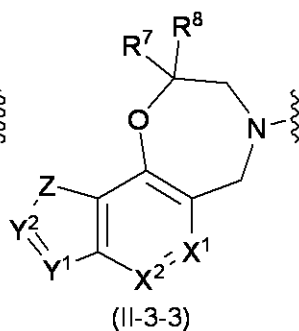
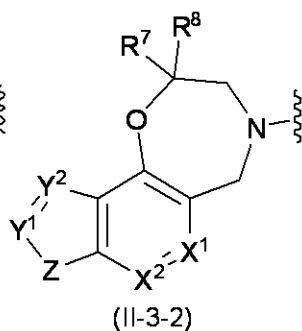
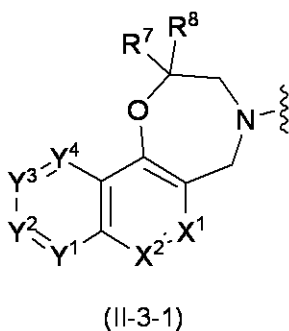
## 【化 1 4】



10



20



30

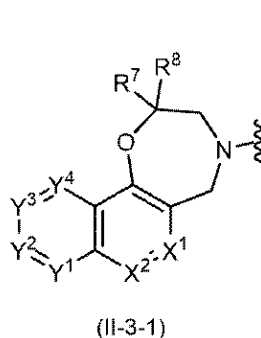
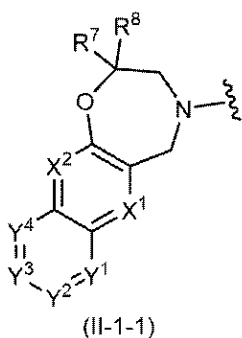
【式中、記号は本発明化合物または実施態様 1 ～ 1 0 0 のいずれかにおける定義と同一意味を有する。】

のいずれかで表される構造を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【 0 0 7 3】

（実施態様 1 0 2）本発明化合物または実施態様 1 ～ 1 0 0 のいずれかにおいて、A が下記式（II-1-1）または（II-3-1）：

## 【化 1 5】



40

【式中、記号は本発明化合物または実施態様 1 ～ 1 0 0 のいずれかにおける定義と同一意

50

味を有する。]

のいずれかで表される構造を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0074】

(実施態様103) 式(II-1-1)～(II-3-4)で示される構造において、

$R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$ および $R^8$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

$X^1$ および $X^2$ は、それぞれ独立して、 $CR^9$ または窒素原子であり；

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ は、それぞれ独立して、 $CR^{10}$ または窒素原子であり；

$R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群Eより独立して選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

$Q^1$ および $Q^2$ は、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、酸素原子、硫黄原子、 $SO$ 、または $SO_2$ であり；

$R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；

$R^{13}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

Zは、 $NR^{14}$ 、酸素原子、または硫黄原子であり；

$R^{14}$ は、水素原子またはアルキル基であり；

$Q^3$ は、 $(CU^1U^2)_n$ であり；

$U^1$ および $U^2$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基であり；

nは、1、2、または3である、

化合物またはその薬学上許容される塩。

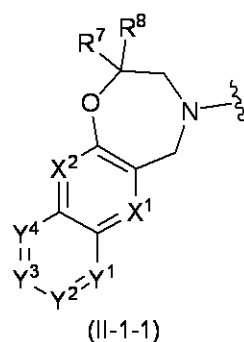
【0075】

(実施態様104)  $Q^1$ および $Q^2$ が、それぞれ独立して、 $CR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}$ 、または酸素原子である、実施態様103に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0076】

(実施態様105) 本発明化合物または実施態様1～104のいずれかにおいて、Aが下記式(II-1-1)：

【化16】



[式中、記号は本発明化合物または実施態様1～104のいずれかにおける定義と同一意味を有する。]

で表される構造を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0077】

(実施態様106) 式(II-1-1)で示される構造において、

$R^7$ および $R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、 $R^7$ および $R^8$ は、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

$X^1$ および $X^2$ は、それぞれ独立して、 $CR^9$ であり；

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ のいずれか1つは窒素原子であり、その他の3つはそれぞれ独立して $CR^{10}$ であり；

$R^9$ は、それぞれ水素原子であり；

$R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、

化合物またはその薬学上許容される塩。

【0078】

(実施態様107)  $R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

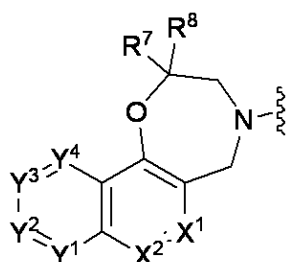
$R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である、  
実施態様106に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

10

【0079】

(実施態様108) 本発明化合物または実施態様1～104のいずれかにおいて、Aが下記式(II-3-1)：

【化17】



(II-3-1)

20

[式中、記号は本発明化合物または実施態様1～104のいずれかにおける定義と同一意味を有する。]

で表される構造を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0080】

(実施態様109) 式(II-3-1)で示される構造において、

$R^7$ および $R^8$ が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

$X^1$ および $X^2$ のいずれか1つが窒素原子であり、もう1つが $CR^9$ であり；

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、および $Y^4$ が、それぞれ独立して、 $CR^{10}$ であり；

$R^9$ が、それぞれ水素原子であり；

$R^{10}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、またはアルキル基である、  
化合物またはその薬学上許容される塩。

30

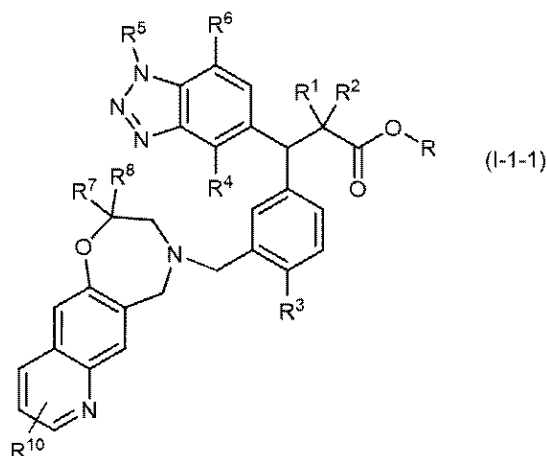
【0081】

(実施態様110) 下記一般式(I-1-1)：

40

50

## 【化 18】



10

〔式中、記号は本発明化合物または実施態様 1～94 のいずれかにおける定義と同一意味を有する。〕

で表される構造を有する、化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0082】

〔実施態様 111〕化合物（I-1-1）において、

R は、水素原子またはアルキル基であり；

20

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>5</sup> は、(i) 水素原子、または (ii) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、およびアルコキシ基からなる群より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、それらが結合する炭素原子と一緒に、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい単環式炭素環を形成し；

30

R<sup>10</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルキル基、群 E より独立して選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよいアルコキシ基、またはシアノ基であり；

群 E は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および 1～5 個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基からなる群である、

化合物またはその薬学上許容される塩。

## 【0083】

〔実施態様 112〕化合物（I-1-1）において、

R が、水素原子またはアルキル基であり；

40

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

R<sup>3</sup> が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基であり；

R<sup>4</sup> が、水素原子またはアルキル基であり；

R<sup>5</sup> が、アルキル基であり；

R<sup>6</sup> が、水素原子であり；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それぞれ独立して、水素原子またはアルキル基であり；

または、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、それらが結合する炭素原子と一緒に、単環式炭素環を形成し；

50



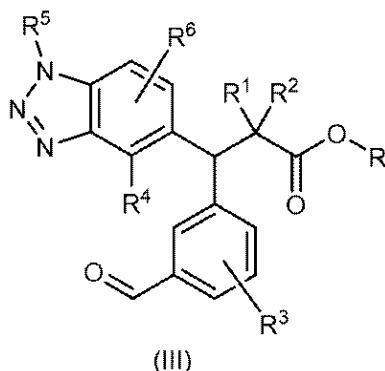
$R^{10}$  が、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、またはアルコキシ基である、化合物またはその薬学上許容される塩。

【0084】

化合物（I）の製造方法

本発明の1つの実施態様は、化合物（I）の製造方法を提供する。1つの実施態様では、化合物（I）の製造方法は、下記一般式（III）

【化19】

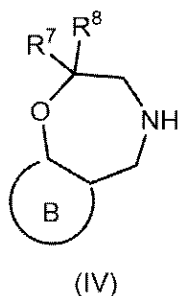


10

【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

で表される化合物またはその塩を、下記一般式（IV）

【化20】



20

【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

で表される化合物またはその塩と、化合物（I）を製造するのに適切な条件下で反応させることを含む。

【0085】

1つの実施態様では、化合物（III）を、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、およびジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；ならびにこれらの混合物等）中、還元剤（例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドおよび水素化ホウ素ナトリウム等）の存在下、塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等）の存在下または非存在下、酸（例えば、酢酸等）の存在下または非存在下で化合物（IV）と反応させることにより、化合物（I）を製造することができる。

30

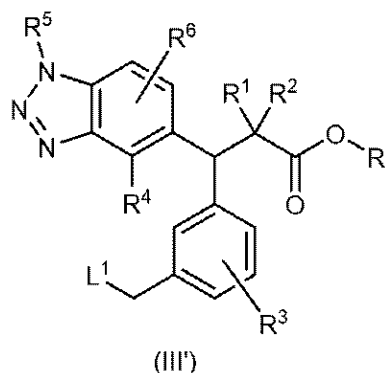
40

【0086】

別の実施態様では、化合物（I）の製造方法は、下記一般式（III'）

50

## 【化 2 1】

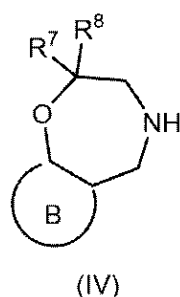


10

〔式中、 $L^1$  はハロゲン原子等の脱離基を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。〕

で表される化合物またはその塩を、下記一般式（I V）

## 【化 2 2】



20

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕

で表される化合物またはその塩と、化合物（I）を製造するのに適切な条件下で反応させることを含む。

## 【0087】

1つの実施態様では、化合物（I I I'）を、溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；ならびにこれらの混合物等）中、塩基（例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1, 8-ジアザビスクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン等）の存在下または非存在下で化合物（I V）と反応させることにより、化合物（I）を製造することができる。

30

40

## 【0088】

本発明の化合物（I）またはその合成中間体は、互変異性体の形態またはこれらの混合物で存在し得る。本発明の化合物（I）は、エナンチオマー、またはジアステレオマー等の立体異性体の形態またはこれらの混合物で存在し得る。本発明の化合物（I）は、互変異性体や立体異性体の混合物またはそれぞれ純粋なもしくは実質的に純粋な異性体を包含する。

## 【0089】

本発明の化合物（I）またはその合成中間体がジアステレオマーまたはエナンチオマーの形態で得られる場合、これらをこの技術分野で周知の慣用の方法、例えばクロマトグラフィー、分別結晶法で分離することができる。

50

## 【0090】

本発明の化合物（I）またはその合成中間体は、同位元素（例えば、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{125}\text{I}$ 等）等で標識された化合物および重水素変換体を包含する。

## 【0091】

化合物（I）の薬学上許容される塩としては、リチウム、ナトリウム、およびカリウム等のアルカリ金属塩；マグネシウム、およびカルシウム等の第2族金属塩；アルミニウムまたは亜鉛との塩；アンモニア、コリン、ジエタノールアミン、リジン、エチレンジアミン、tert-ブチルアミン、tert-オクチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、N-メチル-グルコサミン、トリエタノールアミン、およびデヒドロアビエチルアミン等のアミンとの塩；塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硫酸、硝酸、およびリン酸等の無機酸との塩；ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、およびベンゼンスルホン酸等の有機酸との塩；またはアスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

10

## 【0092】

化合物（I）の合成中間体は、遊離形態であってもよく、また塩形態であってもよい。化合物（I）の合成中間体の塩としては、上記の「化合物（I）の薬学上許容される塩」に例示したものと同様の塩、および薬学上許容されない塩を挙げることができる。

## 【0093】

さらに、化合物（I）またはその薬学上許容される塩、および、化合物（I）の合成中間体またはその塩は、それらの分子内塩、水和物、溶媒和物を包含する。

20

## 【0094】

本明細書において、「薬学上許容される」とは、一般的に、投与を受ける者に対して有害性がないものであり、医薬組成物を調製する際に成分が互いに適合性があることを意味し、ヒトの医薬としての使用だけではなく獣医学での使用にも有用なものを含む。

## 【0095】

## （用途）

上記各実施態様およびそれらの組み合わせで定義される本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩は、いずれも医薬組成物の有効成分として有用であり、いずれの実施態様およびそれらの組み合わせで定義される化合物であっても対象（好ましくはヒト）に投与することができる。1つの実施態様では、上記各実施態様およびそれらの組み合わせのいずれか1つの実施態様において、Rが水素原子である化合物（I）またはその薬学上許容される塩が投与される。

30

## 【0096】

本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩は、単独で、またはこれと薬学上許容される担体とを含有する医薬組成物として、経口的にも非経口的にも投与することができる。好ましくは、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩、および薬学上許容される担体を含有する。薬学上許容される担体としては、当分野で慣用の担体でよく、例えば希釈剤、結合剤（シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガカント、およびポリビニルピロリドン等）、賦形剤（乳糖、ショ糖、コーンスターチ、リン酸カリウム、ソルビット、およびグリシン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、およびシリカ等）、崩壊剤（バレイショデンブレン等）、ならびに湿潤剤（ラウリル硫酸ナトリウム等）等が挙げられる。また、医薬組成物の剤形は特に限定されるものではなく、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤、または坐剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

40

## 【0097】

本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩の投与量（すなわち有効量）は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常、1日当たり0.001～500mg/kg、とりわけ0.01～10mg/kgとするのが好ましく、1回または

50

2回～4回に分けて投与する。

【0098】

本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩は、Keap1（Kelch-like ECH-associated protein 1）阻害活性を有しており、Keap1を阻害することによって改善する疾患の予防、緩和、および／または治療に有効である。そのような疾患としては、腎疾患（例えば慢性腎疾患およびアルポート症候群）等を挙げることができる。

【0099】

本発明の1つの実施態様は、本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩、および薬学上許容される担体を含む医薬組成物に関する。1つの実施態様では、前記医薬組成物はKeap1阻害によって症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療に用いられる。別の実施態様では、前記医薬組成物は腎疾患（例えば慢性腎疾患およびアルポート症候群）を予防、緩和、および／または治療するために用いられる。

【0100】

本発明の1つの実施態様は、医薬の製造における本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩の使用に関する。1つの実施態様では、前記医薬はKeap1阻害によって症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療に用いられる。別の実施態様では、前記医薬は腎疾患（例えば慢性腎疾患およびアルポート症候群）を予防、緩和、および／または治療するために用いられる。

【0101】

本発明の1つの実施態様は、疾患の予防、緩和、および／または治療のための本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩に関する。本発明の1つの実施態様は、Keap1阻害によって症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療のための本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩に関する。本発明の別の実施態様は、腎疾患（例えば慢性腎疾患およびアルポート症候群）を予防、緩和、および／または治療のための本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩に関する。

【0102】

本発明の1つの実施態様は、本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩を投与することを含む、Keap1阻害によって症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療方法に関する。本発明の別の実施態様は、本発明の化合物（I）またはその薬学上許容される塩を投与することを含む、腎疾患（例えば慢性腎疾患およびアルポート症候群）の予防、緩和、および／または治療方法に関する。

【0103】

化合物（I）またはその薬学上許容される塩は、以下の方法で製造することができるが、これに限定されるものではない。また、以下の製造方法における各工程は、適宜組み合わせ実施してもよい。

【0104】

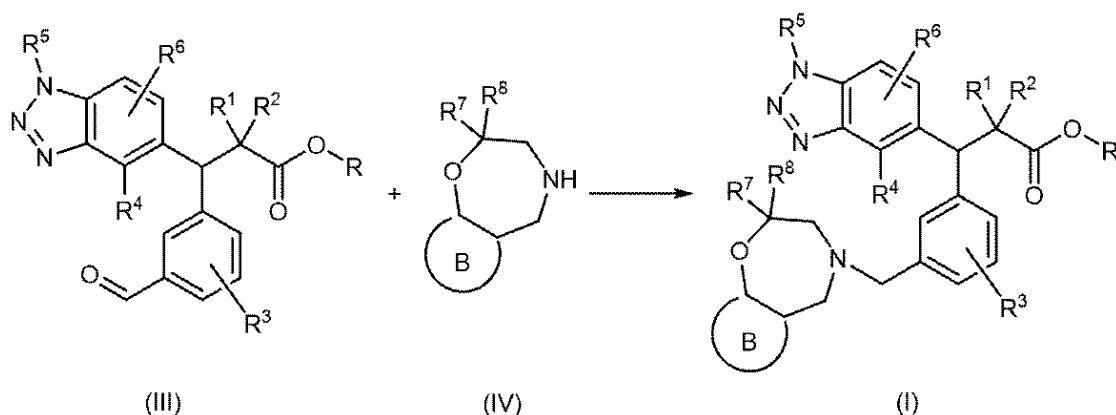
以下に述べる化合物（I）の各製造工程において、化合物に含まれる官能基の保護が必要な場合には、以下で具体的に記載されている方法または慣用の方法により、適宜実施することができる。保護基およびそれらの使用の一般的な記述については、T. W. Greeneら、"Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, Fifth Editionに記載されている。保護基は、以下で具体的に記載されている方法または慣用の方法を用いて、その後の工程で除去し得る。また、カルボン酸化合物またはその塩、およびアミン化合物またはその塩は、それぞれ以下で具体的に記載されている方法または慣用の造塩処理または脱塩処理をすることで相互に変換することができる。

【0105】

製造方法1

化合物（I）は、例えば以下のスキームに従って製造することができる。

## 【化 2 3】



10

【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

## 【0106】

化合物（III）を、溶媒中、還元剤の存在下、塩基の存在下または非存在下、酸の存在下または非存在下で化合物（IV）と反応させることにより、化合物（I）を製造することができる。化合物（IV）は遊離体であってもよく、塩酸塩等の塩形態であってもよい。

20

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1，4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルム、ジクロロメタン、およびジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドおよび水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN，N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

30

酸としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

## 【0107】

化合物（IV）の使用量は、化合物（III）に対してモル比で1.0～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

還元剤の使用量は、化合物（III）に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.5～3.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物（III）に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

40

酸の使用量は、化合物（III）に対してモル比で1.0～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

## 【0108】

あるいは、化合物（IV）の代わりに、化合物（IV）の環B部分が環Bの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物（I）の環B部分が環Bの前駆体である化合物を製造した後、環Bを形成することによって化合物（I）を製造することもできる。

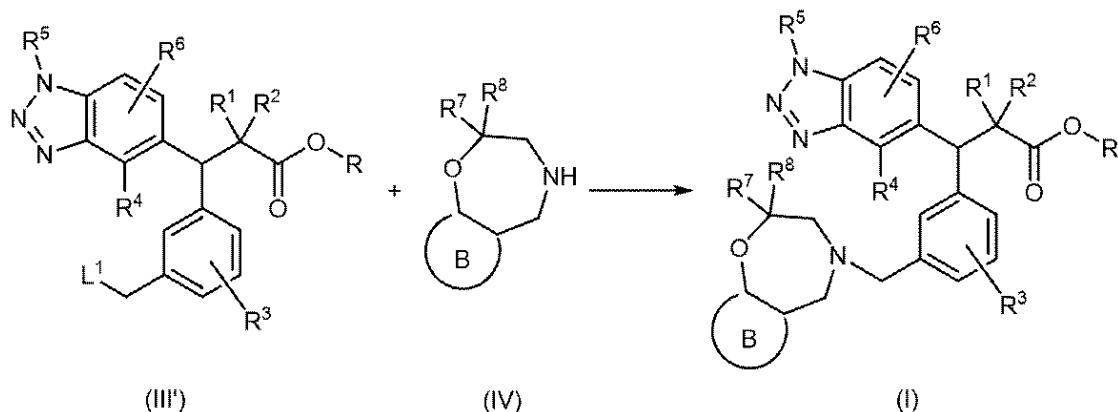
50

【0109】

## 製造方法2

化合物(Ⅰ)は、以下のスキームに従って製造することもできる。

【化24】



10

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕

【0110】

化合物(ⅠⅠⅠ')を、溶媒中、塩基の存在下または非存在下で化合物(ⅠⅤ)と反応させることにより、化合物(Ⅰ)を製造することができる。化合物(ⅠⅤ)は遊離体であってもよく、塩酸塩等の塩形態であってもよい。

20

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

30

【0111】

化合物(ⅠⅤ)の使用量は、化合物(ⅠⅠⅠ')に対してモル比で1.0~3.0当量、好ましくは1.0~2.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(ⅠⅠⅠ')に対してモル比で1.0~6.0当量、好ましくは1.0~4.5当量とすることができる。

本反応は、室温~加熱下、例えば室温~150℃、好ましくは室温~100℃で実施することができる。

【0112】

あるいは、化合物(ⅠⅤ)の代わりに、化合物(ⅠⅤ)の環B部分が環Bの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物(Ⅰ)の環B部分が環Bの前駆体である化合物を製造した後、環Bを形成することによって化合物(Ⅰ)を製造することもできる。

40

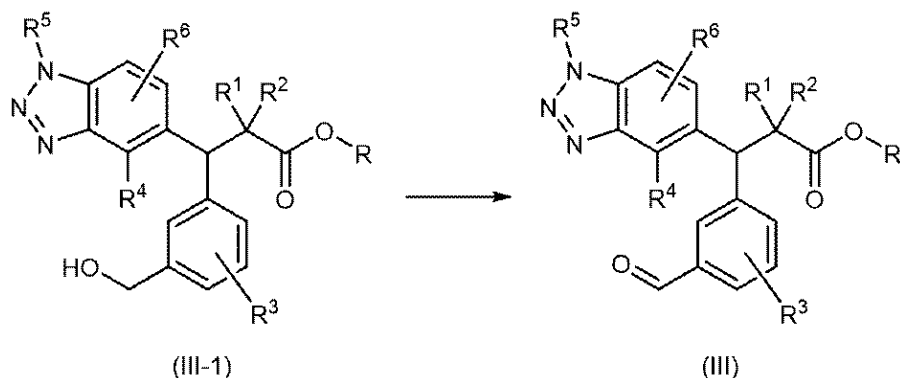
【0113】

## 参考製造方法1

化合物(ⅠⅠⅠ)は、例えば以下のスキームに従って製造することができる。

50

## 【化 2 5】



10

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕

## 【0114】

化合物（ⅠⅠⅠ-1）を、溶媒中、酸化剤の存在下で反応させることにより、化合物（ⅠⅠⅠ）を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1，4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

20

酸化剤としては、例えば、デスーマーチン ペルヨージナン、2，2，6，6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル、およびヨードベンゼンジアセタート；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

## 【0115】

酸化剤の使用量は、化合物（ⅠⅠⅠ-1）に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～100℃、好ましくは氷冷下～室温で実施することができる。

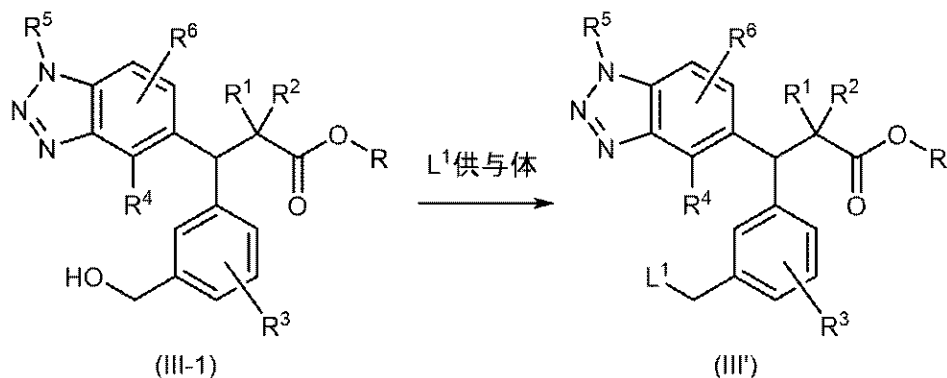
## 【0116】

30

## 参考製造方法 2

化合物（ⅠⅠⅠ'）は、例えば以下のスキームに従って製造することができる。

## 【化 2 6】



40

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕

## 【0117】

化合物（ⅠⅠⅠ-1）を、溶媒中、L<sup>1</sup> 供与体と反応させることにより、化合物（ⅠⅠⅠ'）を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび1，4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン

50

化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

L<sup>1</sup> 供与体としては、例えば、塩化チオニル等のハロゲン化剤等が挙げられる。

【0118】

L<sup>1</sup> 供与体の使用量は、化合物（III-1）に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

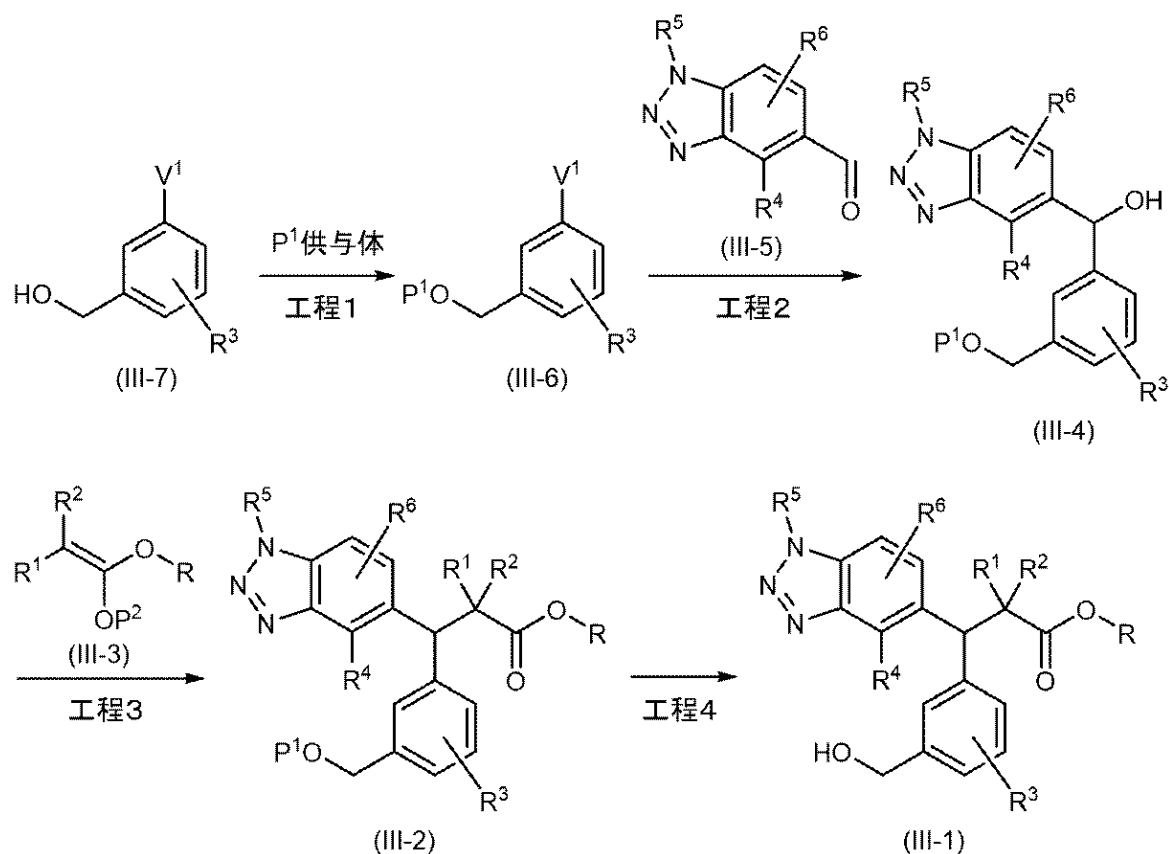
本反応は、室温～加熱下、例えば室温～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

【0119】

### 参考製造方法3

化合物（III-1）は、例えば以下のスキームに従って製造することができる。

【化27】



〔式中、V<sup>1</sup>は臭素原子等のハロゲン原子を意味し；P<sup>1</sup>は4-メトキシベンジル基等の保護基を意味し；P<sup>2</sup>はトリメチルシリル基等の保護基を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。〕

【0120】

### 工程1

化合物（III-7）を、溶媒中、塩基の存在下でP<sup>1</sup> 供与体と反応させることにより、化合物（III-6）を製造することができる。化合物（III-7）は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1，4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；トリエチルアミンおよびN，N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-



ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

P<sup>1</sup> 供与体としては、例えば、4-メトキシベンジルククロライド等が挙げられる。

【0121】

P<sup>1</sup> 供与体の使用量は、化合物(III-7)に対してモル比で1.0～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(III-7)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～100℃、好ましくは氷冷下～室温で実施することができる。

【0122】

## 工程2

化合物(III-6)を、溶媒中、アルキルリチウムの存在下で化合物(III-5)と反応させることにより、化合物(III-4)を製造することができる。化合物(III-5)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび1，4-ジオキサン等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

アルキルリチウムとしては、例えば、n-ブチルリチウム等が挙げられる。

【0123】

化合物(III-5)の使用量は、化合物(III-6)に対してモル比で0.8～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

アルキルリチウムの使用量は、化合物(III-6)に対してモル比で0.8～3.0当量、好ましくは0.8～2.0当量とすることができる。

本反応は、-100℃～加熱下、例えば-100℃～100℃、好ましくは-80℃～室温で実施することができる。

【0124】

## 工程3

化合物(III-4)を、溶媒中、トリクロロアセトニトリルおよび塩基の存在下で反応させ、次いでトリフルオロメタンスルホンイミドの存在下で化合物(III-3)と反応させることにより、化合物(III-2)を製造することができる。化合物(III-3)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1，4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；n-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；トリエチルアミンおよびN，N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

【0125】

化合物(III-3)の使用量は、化合物(III-4)に対してモル比で1.0～10.0当量、好ましくは1.0～6.0当量とすることができる。

トリクロロアセトニトリルの使用量は、化合物(III-4)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(III-4)に対してモル比で0.05～1.0当量、好ましくは0.05～0.5当量とすることができる。

トリフルオロメタンスルホンイミドの使用量は、化合物(III-4)に対してモル比で0.05～1.0当量、好ましくは0.05～0.5当量とすることができる。

10

20

30

40

50

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

【0126】

#### 工程4

化合物(III-2)を、溶媒中、酸化剤の存在下で反応させることにより、化合物(III-1)を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

酸化剤としては、例えば、硝酸二アンモニウムセリウム(IV)等が挙げられる。

【0127】

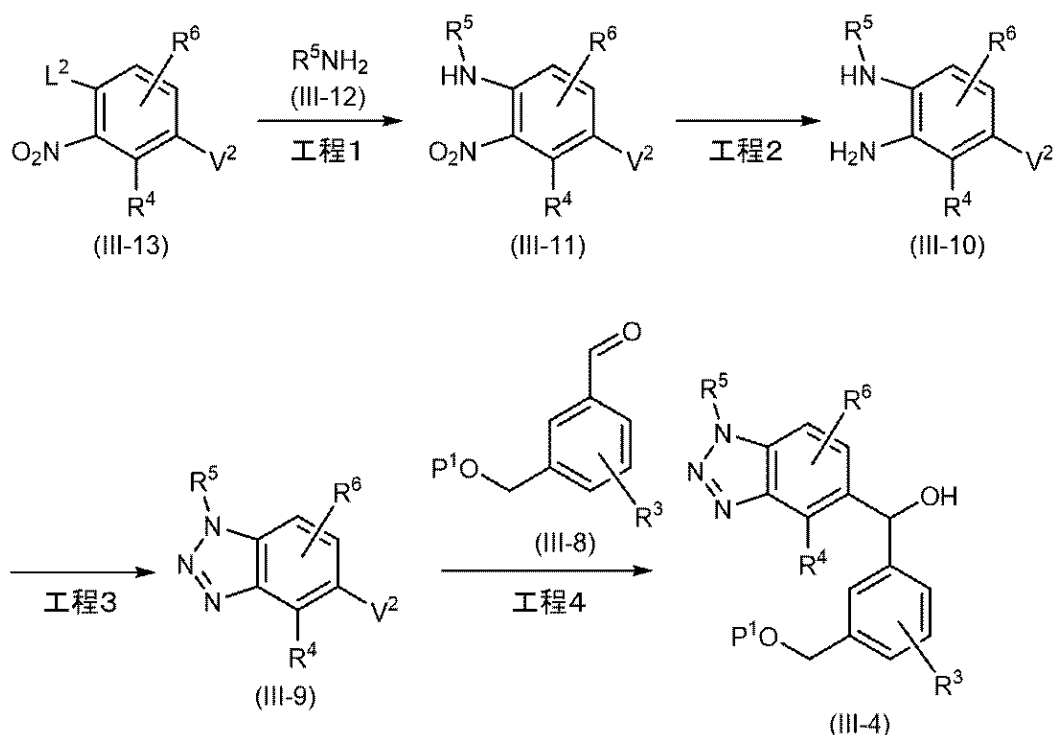
酸化剤の使用量は、化合物(III-2)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～100℃、好ましくは室温で実施することができる。

【0128】

化合物(III-4)は、以下のスキームに従って製造することもできる。

【化28】



[式中、 $L^2$ はハロゲン原子等の脱離基を意味し； $V^2$ は臭素原子等のハロゲン原子を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。]

【0129】

#### 工程1

化合物(III-13)を、溶媒中、塩基の存在下で化合物(III-12)と反応させることにより、化合物(III-11)を製造することができる。化合物(III-13)および化合物(III-12)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。また、化合物(III-12)は遊離体であってもよく、塩酸塩等の塩形態であってもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等

のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

10

#### 【0130】

化合物(III-12)の使用量は、化合物(III-13)に対してモル比で1. 0～10. 0当量、好ましくは1. 0～5. 0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(III-13)に対してモル比で1. 0～5. 0当量、好ましくは1. 0～3. 0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは50～100℃で実施することができる。

#### 【0131】

##### 工程2

20

化合物(III-11)を、溶媒中、触媒の存在下、酸またはその塩の存在下で反応させることにより、化合物(III-10)を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

触媒としては、例えば、鉄、亜鉛、およびスズ等が挙げられる。

酸またはその塩としては、例えば、塩化アンモニウム、塩酸、および酢酸等が挙げられる。

30

#### 【0132】

触媒の使用量は、化合物(III-11)に対してモル比で1. 0～15. 0当量、好ましくは1. 0～10. 0当量とすることができる。

酸またはその塩の使用量は、化合物(III-11)に対してモル比で1. 0～10. 0当量、好ましくは1. 0～5. 0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは50～100℃で実施することができる。

#### 【0133】

##### 工程3

40

化合物(III-10)を、溶媒中、酸の存在下でジアゾ化剤と反応させることにより、化合物(III-9)を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

酸としては、例えば、硫酸等が挙げられる。

ジアゾ化剤としては、例えば、亜硝酸ナトリウムおよび亜硝酸エステル等が挙げられる。

#### 【0134】

酸の使用量は、化合物(III-10)に対してモル比で0. 1～10. 0当量、好ま

50

しくは1.0～5.0当量とすることができる。

ジアゾ化剤の使用量は、化合物(III-10)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～50℃、好ましくは氷冷下～室温で実施することができる。

【0135】

#### 工程4

化合物(III-9)を、溶媒中、アルキルリチウムの存在下、グリニャール試薬の存在下で化合物(III-8)と反応させることにより、化合物(III-4)を製造することができる。化合物(III-8)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

10

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；トルエン等の芳香族炭化水素類ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

アルキルリチウムとしては、例えば、n-ブチルリチウム等が挙げられる。

グリニャール試薬としては、例えば、i-プロピルマグネシウムクロリド等が挙げられる。

【0136】

化合物(III-8)の使用量は、化合物(III-9)に対してモル比で1.0～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

20

塩基の使用量は、化合物(III-9)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

グリニャール試薬の使用量は、化合物(III-9)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

本反応は、-100℃～加熱下、例えば-80℃～室温、好ましくは-50℃～氷冷下で実施することができる。

【0137】

#### 参考製造方法4

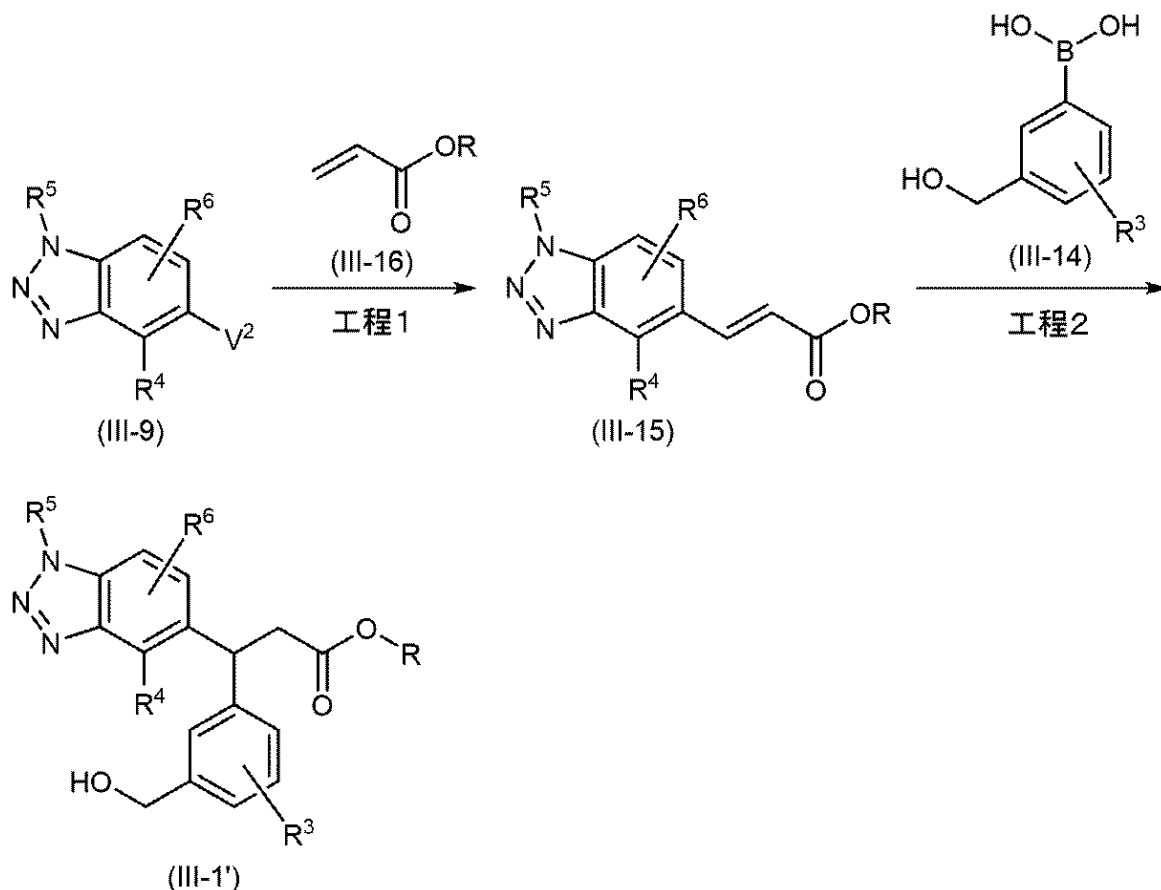
化合物(III-1)のうち、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がいずれも水素原子である化合物(III-1')は、以下のスキームに従って製造することもできる。

30

40

50

## 【化 29】



【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

## 【0138】

## 工程 1

化合物 (III-9) を、溶媒中、塩基の存在下、触媒の存在下、リガンドの存在下および非存在下で化合物 (III-16) と反応させることにより、化合物 (III-15) を製造することができる。化合物 (III-16) は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよび N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび 4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン等；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

触媒としては、例えば、パラジウム (II) アセタート等が挙げられる。

リガンドとしては、例えば、トリ-ortho-トリルホスフィン等が挙げられる。

## 【0139】

化合物 (III-16) の使用量は、化合物 (III-9) に対してモル比で 1. 0 ~ 10. 0 当量、好ましくは 1. 0 ~ 5. 0 当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物 (III-9) に対してモル比で 1. 0 ~ 5. 0 当量、好まし

くは 1.0～3.0 当量とすることができる。

触媒の使用量は、化合物 (I I I - 9) に対してモル比で 0.01～1.0 当量、好ましくは 0.05～0.5 当量とすることができる。

リガンドの使用量は、化合物 (I I I - 9) に対してモル比で 0.01～1.0 当量、好ましくは 0.05～0.5 当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば 50～200℃、好ましくは 100～150℃で実施することができる。

【0140】

## 工程 2

化合物 (I I I - 15) を、溶媒中、塩基および触媒の存在下で化合物 (I I I - 14) と反応させることにより、化合物 (I I I - 1') を製造することができる。化合物 (I I I - 14) は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよび N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび 4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類等；1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] - 7-ウンデセン；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

触媒としては、例えば、ジ-μ-クロロビス [(η-シクロオクター-1, 5-ジエン) ロジウム (I)] 等が挙げられる。

【0141】

化合物 (I I I - 14) の使用量は、化合物 (I I I - 15) に対してモル比で 1.0～3.0 当量、好ましくは 1.0～2.0 当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物 (I I I - 15) に対してモル比で 1.0～5.0 当量、好ましくは 1.0～3.0 当量とすることができる。

触媒の使用量は、化合物 (I I I - 15) に対してモル比で 0.01～1.0 当量、好ましくは 0.01～0.5 当量とすることができる。

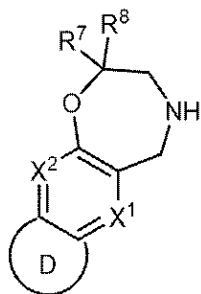
本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは 50～100℃で実施することができる。

【0142】

## 参考製造方法 5

化合物 (I V) のうち、化合物 (I V - 1)

【化 30】

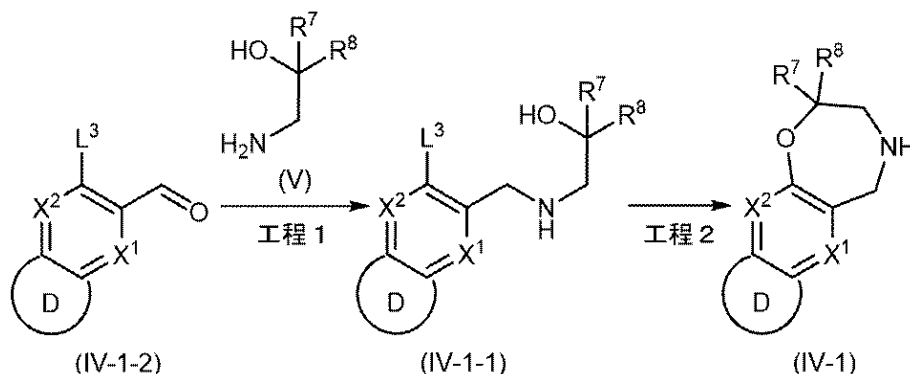


(IV-1)

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕

は、例えば以下のスキームに従って製造することができる。

【化 3 1】



〔式中、L<sup>3</sup>はハロゲン原子等の脱離基を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。〕

【0143】

工程 1

化合物 (IV-1-2) を、溶媒中、還元剤の存在下で化合物 (V) と反応させることにより、化合物 (IV-1-1) を製造することができる。化合物 (IV-1-2) および化合物 (V) は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドおよび水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

【0144】

化合物 (V) の使用量は、化合物 (IV-1-2) に対してモル比で 1.0 ~ 3.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 2.0 当量とすることができる。

還元剤の使用量は、化合物 (IV-1-2) に対してモル比で 1.0 ~ 5.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 3.0 当量とすることができる。

本反応は、室温 ~ 加熱下、例えば室温 ~ 100℃、好ましくは室温 ~ 70℃で実施することができる。

【0145】

工程 2

化合物 (IV-1-1) を、溶媒中、銅触媒の存在下または非存在下、ジメチルグリシンの存在下または非存在下、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (IV-1) を製造することができる。化合物 (IV-1) は遊離体であってもよく、塩酸塩等の塩形態であってもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば N-メチルピロリドンおよびジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド；酢酸等のカルボン酸；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

銅触媒としては、例えば、ヨウ化銅 (I) 等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、お

よびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；ナトリウム *tert*-ブトキシドおよびカリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属 *tert*-ブトキシド；水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；トリエチルアミンおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

【0146】

銅触媒の使用量は、化合物(IV-1-1)に対してモル比で0.01~1.0当量、好ましくは0.05~1.0当量とすることができる。

ジメチルグリシンの使用量は、化合物(IV-1-1)に対してモル比で0.05~1.0当量、好ましくは0.1~0.5当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(IV-1-1)に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下~加熱下、例えば0~150℃、好ましくは室温~100℃で実施することができる。

【0147】

あるいは、工程2をP<sup>3</sup>供与体(P<sup>3</sup>は*tert*-ブトキシカルボニル基等の保護基を意味する)の存在下で実施して化合物(IV-1)のオキサゼピン環上の窒素原子が保護基P<sup>3</sup>で保護された化合物を製造した後、塩化水素のジオキサン溶液等の存在下で反応させて脱保護することにより、化合物(IV-1)を製造することもできる。

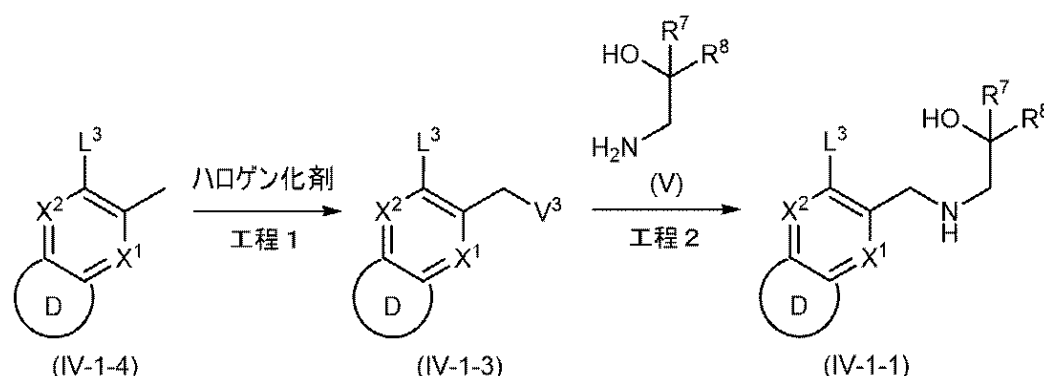
【0148】

あるいは、化合物(IV-1-2)の代わりに、化合物(IV-1-2)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物(IV-1-1)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後、あるいは化合物(IV-1)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後に、環Dを形成することによって化合物(IV-1)を製造することもできる。

【0149】

化合物(IV-1-1)は、以下のスキームに従って製造することもできる。

【化32】



[式中、V<sup>3</sup>は臭素原子等のハロゲン原子を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。]

【0150】

工程1

化合物(IV-1-4)を、溶媒中、ラジカル開始剤の存在下でハロゲン化剤と反応させることにより、化合物(IV-1-3)を製造することができる。化合物(IV-1-4)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタン、およびジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン



およびクロロベンゼン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

ラジカル開始剤としては、例えば、2, 2'-アゾビス(イソブチロニトリル)および2, 2'-アゾビス(2, 4-ジメチルバレロニトリル)等が挙げられる。

ハロゲン化剤としては、例えば、N-ブロモスクシンイミド等が挙げられる。

#### 【0151】

ラジカル開始剤の使用量は、化合物(IV-1-4)に対してモル比で0.05~1.0当量、好ましくは0.05~0.5当量とすることができる。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(IV-1-4)に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量とすることができる。

本反応は、室温~加熱下、例えば室温~200℃、好ましくは50~150℃で実施することができる。

#### 【0152】

#### 工程2

化合物(IV-1-3)を、溶媒中、塩基の存在下で化合物(V)と反応させることにより、化合物(IV-1-1)を製造することができる。化合物(V)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

#### 【0153】

化合物(V)の使用量は、化合物(IV-1-3)に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(IV-1-3)に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.5~3.0当量とすることができる。

本反応は、室温~加熱下、例えば室温~100℃、好ましくは室温で実施することができる。

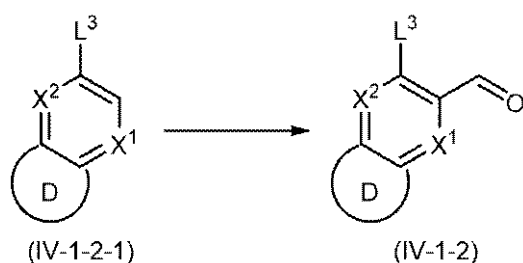
#### 【0154】

あるいは、化合物(IV-1-4)の代わりに、化合物(IV-1-4)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物(IV-1-3)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後、あるいは化合物(IV-1-1)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後に、環Dを形成することによって化合物(IV-1-1)を製造することもできる。

#### 【0155】

化合物(IV-1-2)は、以下のスキームに従って製造することもできる。

#### 【化33】



10

20

30

40

50

[式中、記号は前記と同一意味を有する。]

【0156】

化合物(IV-1-2-1)を、溶媒中、塩基の存在下でホルミル化剤と反応させることにより、化合物(IV-1-2)を製造することができる。化合物(IV-1-2-1)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、ノッセル・ハウザー塩基等が挙げられる。

ホルミル化剤としては、例えば、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

【0157】

塩基の使用量は、化合物(IV-1-2-1)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

ホルミル化剤の使用量は、化合物(IV-1-2-1)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～50℃、好ましくは氷冷下～室温で実施することができる。

【0158】

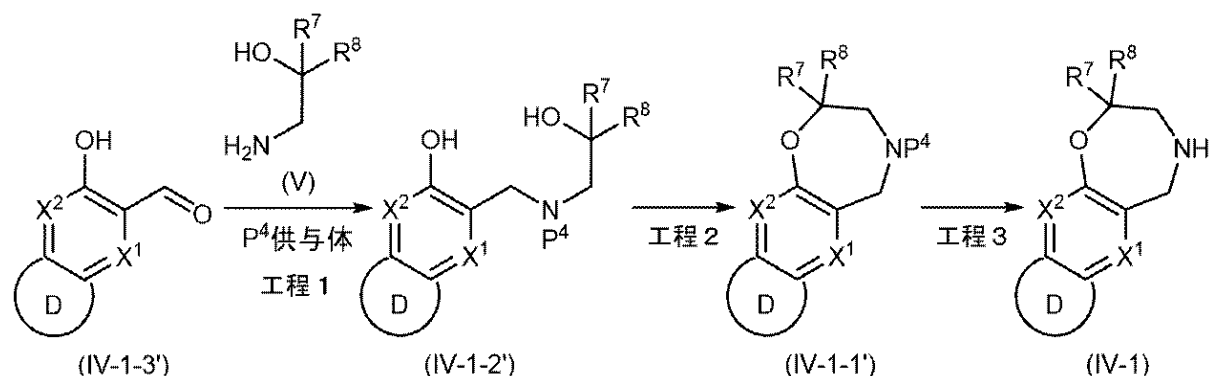
あるいは、化合物(IV-1-2-1)の代わりに、化合物(IV-1-2-1)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物(IV-1-2)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後に、環Dを形成することによって化合物(IV-1-2)を製造することもできる。

【0159】

参考製造方法6

化合物(IV-1)は、以下のスキームに従って製造することもできる。

【化34】



[式中、P<sup>4</sup>はtert-ブトキシカルボニル基およびベンジルオキシカルボニル基等の保護基を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。]

【0160】

工程1

化合物(IV-1-3')を、溶媒中、還元剤の存在下、酸の存在下または非存在下で化合物(V)と反応させ、次いで溶媒中、塩基の存在下でP<sup>4</sup>供与体と反応させることにより、化合物(IV-1-2')を製造することができる。化合物(IV-1-3')および化合物(V)は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、化合物(V)との反応に用いられる溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド等のアミド類；テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール

ル等のアルコール類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられ、 $P^4$  供与体との反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

還元剤としては、例えば、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリドおよび水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

酸としては、例えば、酢酸等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物；トリエチルアミンおよび N, N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび 4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに 1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

$P^4$  供与体としては、例えば、二炭酸ジ-tert-ブチルおよびクロロギ酸ベンジル等が挙げられる。

#### 【0161】

化合物(V)の使用量は、化合物(IV-1-3')に対してモル比で1.0~3.0当量、好ましくは1.0~2.0当量とすることができる。

$P^4$  供与体の使用量は、化合物(IV-1-3')に対してモル比で1.0~30.0当量、好ましくは1.0~20.0当量とすることができる。

還元剤の使用量は、化合物(IV-1-3')に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.3~4.0当量とすることができる。

酸の使用量は、化合物(IV-1-3')に対してモル比で1.0~3.0当量、好ましくは1.0~2.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物(IV-1-3')に対してモル比で1.0~100.0当量、好ましくは2.0~60.0当量とすることができる。

本反応は、室温~加熱下、例えば室温~100℃、好ましくは室温で実施することができる。

#### 【0162】

##### 工程2

化合物(IV-1-2')を、溶媒中、アゾジカルボン酸誘導体およびホスフィン誘導体の存在下で反応させることにより、化合物(IV-1-1')を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

アゾジカルボン酸誘導体としては、例えば、ジエチル アゾジカルボキシラートおよびジイソプロピル アゾジカルボキシラート等のアゾジカルボン酸ジアルキルエステル；ならびに(E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド等のアゾジカルボキサミド等が挙げられる。

ホスフィン誘導体としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン；およびトリ-n-ブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン等が挙げられる。

#### 【0163】

アゾジカルボン酸誘導体の使用量は、化合物(IV-1-2')に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量とすることができる。

ホスフィン誘導体の使用量は、化合物(IV-1-2')に対してモル比で1.0~5.0当量、好ましくは1.0~3.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下~加熱下、例えば氷冷下~50℃、好ましくは氷冷下~室温で実施することができる。

10

20

30

40

50

## 【0164】

## 工程3

P<sup>4</sup>がtert-ブトキシカルボニル基等である場合、化合物(IV-1-1')を、溶媒中、酸の存在下で反応させることにより、化合物(IV-1)を製造することができる。化合物(IV-1)は遊離体であってもよく、塩酸塩等の塩形態であってもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、およびシクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

酸としては、例えば、塩化水素等が挙げられる。

## 【0165】

酸の使用量は、化合物(IV-1-1')に対してモル比で1.0~100.0当量、好ましくは2.0~60.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下~加熱下、例えば氷冷下~150℃、好ましくは0℃~100℃で実施することができる。

## 【0166】

あるいは、P<sup>4</sup>がtert-ブトキシカルボニル基等である場合、化合物(IV-1-1')を、溶媒中、塩基および添加剤の存在下で反応させることにより、化合物(IV-1)を製造することもできる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、tert-ブチルメチルエーテル、およびシクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、2,6-ルチジンおよびトリエチルアミン等が挙げられる。

添加剤としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸 トリメチルシリル エステル等が挙げられる。

## 【0167】

塩基の使用量は、化合物(IV-1-1')に対してモル比で1.0~10.0当量、好ましくは1.0~5.0当量とすることができる。

添加剤の使用量は、化合物(IV-1-1')に対してモル比で1.0~10.0当量、好ましくは1.0~5.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下~加熱下、例えば氷冷下~100℃、好ましくは氷冷下~室温で実施することができる。

## 【0168】

P<sup>4</sup>がベンジルオキシカルボニル基等である場合、化合物(IV-1-1')を、溶媒中、水素雰囲気下、触媒で処理することにより、化合物(IV-1)を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えばテトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

触媒としては、例えば、パラジウム炭素等が挙げられる。

## 【0169】

触媒の使用量は、化合物(IV-1-1')に対してモル比で0.01~20.0当量、好ましくは0.01~10.0当量とすることができる。

本反応は、室温~加熱下、例えば室温~100℃、好ましくは室温で実施することができる。

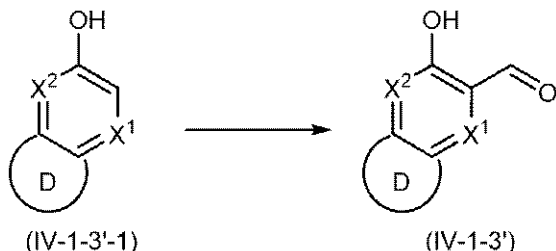
## 【0170】

あるいは、化合物（Ⅳ-1-3'）の代わりに、化合物（Ⅳ-1-3'）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物（Ⅳ-1-2'）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後、化合物（Ⅳ-1-1'）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後、あるいは化合物（Ⅳ-1）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後に、環Dを形成することによって化合物（Ⅳ-1）を製造することもできる。

【0171】

化合物（Ⅳ-1-3'）は以下のスキームで製造することもできる。

【化35】



10

[式中、記号は前記と同一意味を有する。]

【0172】

化合物（Ⅳ-1-3'-1）を、溶媒中、ヘキサメチレンテトラミンの存在下で反応させることにより、化合物（Ⅳ-1-3'）を製造することができる。化合物（Ⅳ-1-3'-1）は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

20

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、酢酸およびトリフルオロ酢酸等の酸；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

【0173】

ヘキサメチレンテトラミンの使用量は、化合物（Ⅳ-1-3'-1）に対してモル比で1.0～3.0当量、好ましくは1.0～2.0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは室温～100℃で実施することができる。

30

【0174】

あるいは、化合物（Ⅳ-1-3'-1）を、溶媒中、塩化マグネシウムおよび塩基の存在下でパラホルムアルデヒドと反応させることにより、化合物（Ⅳ-1-3'）を製造することもできる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、およびtert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；三塩基性リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、およびリン酸水素ナトリウム等のアルカリ金属リン酸塩；フッ化セシウムおよびフッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物；トリエチルアミンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

40

【0175】

塩化マグネシウムの使用量は、化合物（Ⅳ-1-3'-1）に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

塩基の使用量は、化合物（Ⅳ-1-3'-1）に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～4.0当量とすることができる。

パラホルムアルデヒドの使用量は、化合物（Ⅳ-1-3'-1）に対してモル比で1.

50

0～15.0当量、好ましくは1.0～10.0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは室温～100℃で実施することができる。

【0176】

あるいは、化合物(IV-1-3'-1)を、クロロホルムおよび塩基の存在下で反応させることにより、化合物(IV-1-3')を製造することもできる。

塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物等が挙げられる。

【0177】

塩基の使用量は、化合物(IV-1-3'-1)に対してモル比で1.0～20.0当量、好ましくは1.0～15.0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは室温～100℃で実施することができる。

【0178】

あるいは、化合物(IV-1-3'-1)を、溶媒中、触媒の存在下でホルミル化剤と反応させることにより、化合物(IV-1-3')を製造することもできる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジエチルエーテル、およびtert-ブチルメチルエーテル等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

触媒としては、例えば、塩化アルミニウム(III)等が挙げられる。

ホルミル化剤としては、例えば、オルトギ酸 トリエチル エステル等が挙げられる。

【0179】

触媒の使用量は、化合物(IV-1-3'-1)に対してモル比で0.01～1.0当量、好ましくは0.05～0.5当量とすることができる。

ホルミル化剤の使用量は、化合物(IV-1-3'-1)に対してモル比で1.0～5.0当量、好ましくは1.0～3.0当量とすることができる。

本反応は、室温～加熱下、例えば室温～150℃、好ましくは室温～100℃で実施することができる。

【0180】

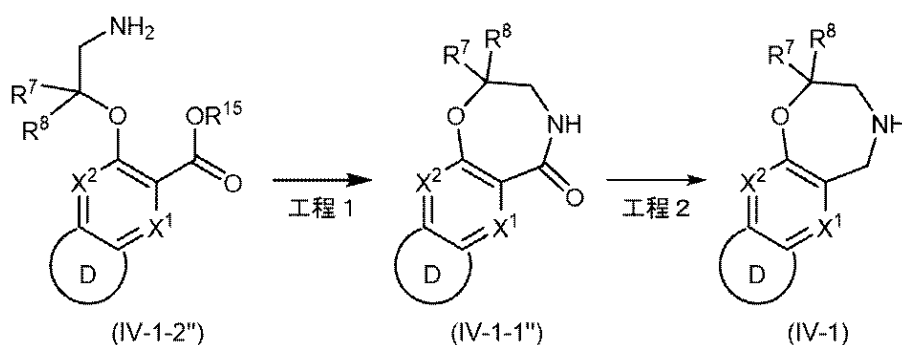
あるいは、化合物(IV-1-3'-1)の代わりに、化合物(IV-1-3'-1)の環D部分が環Dの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物(IV-1-3')の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後に、環Dを形成することによって化合物(IV-1-3')を製造することもできる。

【0181】

参考製造方法7

化合物(IV-1)は、以下のスキームに従って製造することもできる。

【化36】



[式中、R<sup>15</sup>はメチル基およびエチル基等のアルキル基を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。]

## 【0182】

## 工程 1

化合物（IV-1-2'）を、溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、化合物（IV-1-1'）を製造することができる。化合物（IV-1-2'）は遊離体であってもよく、塩酸塩等の塩形態であってもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物；トリエチルアミンおよびN,N-ジイソプロピルエチルアミン等のアルキルアミン類；ピリジンおよび4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類；ならびに1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等が挙げられる。

10

## 【0183】

塩基の使用量は、化合物（IV-1-2'）に対してモル比で1.0～10.0当量、好ましくは1.0～5.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～100℃、好ましくは氷冷下～室温で実施することができる。

## 【0184】

20

## 工程 2

化合物（IV-1-1'）を、溶媒中、還元剤の存在下で反応させることにより、化合物（IV-1）を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび1,4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

還元剤としては、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、およびボラン-テトラヒドロフラン錯体等が挙げられる。

## 【0185】

30

還元剤の使用量は、化合物（IV-1-1'）に対してモル比で1.0～10.0当量、好ましくは1.0～5.0当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～100℃、好ましくは氷冷下～80℃で実施することができる。

## 【0186】

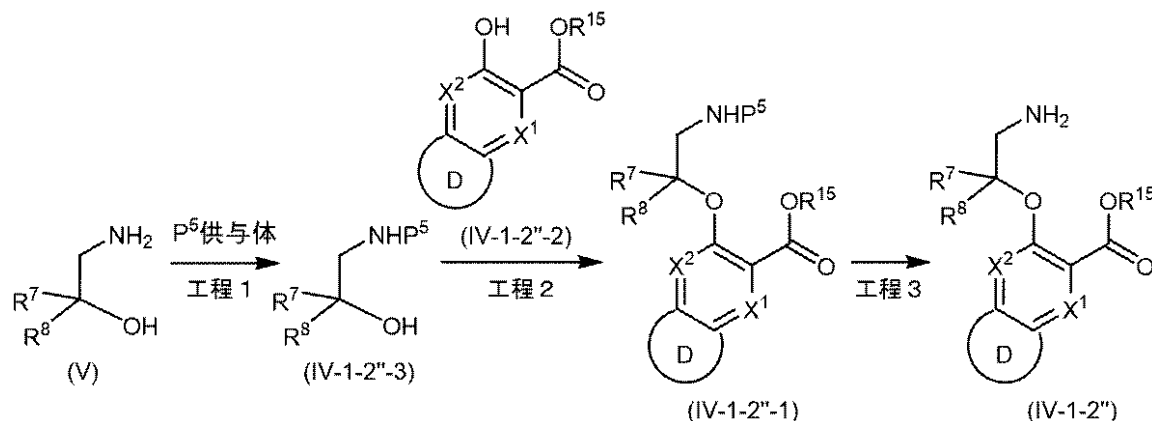
あるいは、化合物（IV-1-2'）の代わりに、化合物（IV-1-2'）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物（IV-1-1'）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後、あるいは化合物（IV-1）の環D部分が環Dの前駆体である化合物を製造した後に、環Dを形成することによって化合物（IV-1）を製造することもできる。

40

## 【0187】

化合物（IV-1-2'）は、例えば以下のスキームに従って製造することができる。

## 【化 3 7】



10

【式中、 $P^5$  は *tert*-ブトキシカルボニル基等の保護基を意味し；その他の記号は前記と同一意味を有する。】

## 【0188】

## 工程 1

化合物 (V) を、溶媒中、 $P^5$  供与体と反応させることにより、化合物 (IV-1-2' , -3) を製造することができる。化合物 (V) は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

20

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；メタノール、エタノール、およびイソプロパノール等のアルコール類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；酢酸等のカルボン酸；水；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

$P^5$  供与体としては、例えば、二炭酸ジ-*tert*-ブチル等が挙げられる。

## 【0189】

$P^5$  供与体の使用量は、化合物 (V) に対してモル比で 1.0 ~ 3.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 2.0 当量とすることができる。

本反応は、室温~加熱下、例えば室温~100℃、好ましくは室温で実施することができる。

30

## 【0190】

## 工程 2

化合物 (IV-1-2' , -3) を、溶媒中、アゾジカルボン酸誘導体およびホスフィン誘導体の存在下で化合物 (IV-1-2' , -2) と反応させることにより、化合物 (IV-1-2' , -1) を製造することができる。化合物 (IV-1-2' , -2) は市販の物質を用いてもよく、また市販の物質から公知の方法で製造してもよい。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフランおよび 1, 4-ジオキサン等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

40

アゾジカルボン酸誘導体としては、例えば、ジエチル アゾジカルボキシレートおよびジイソプロピル アゾジカルボキシレート等のアゾジカルボン酸ジアルキルエステル；ならびに (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド等のアゾジカルボキサミド等が挙げられる。

ホスフィン誘導体としては、例えば、トリフェニルホスフィン等のトリアリールホスフィン；およびトリ-*n*-ブチルホスフィン等のトリアルキルホスフィン等が挙げられる。

## 【0191】

化合物 (IV-1-2' , -2) の使用量は、化合物 (IV-1-2' , -3) に対してモル比で 1.0 ~ 3.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 2.0 当量とすることができる。

50



アゾジカルボン酸誘導体の使用量は、化合物（ⅠⅤ－１－２’－３）に対してモル比で１．０～５．０当量、好ましくは１．０～３．０当量とすることができる。

ホスフィン誘導体の使用量は、化合物（ⅠⅤ－１－２’－３）に対してモル比で１．０～５．０当量、好ましくは１．０～３．０当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～５０℃、好ましくは氷冷下～室温で実施することができる。

【０１９２】

### 工程３

化合物（ⅠⅤ－１－２’－１）を、溶媒中、酸の存在下で反応させることにより、化合物（ⅠⅤ－１－２’）を製造することができる。

溶媒は、本反応に影響を与えないものであればよく、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、およびシクロペンチルメチルエーテル等のエーテル類；クロロホルムおよびジクロロメタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；トルエン等の芳香族炭化水素類；アセトニトリル等のニトリル類；ならびにこれらの混合物等が挙げられる。

酸としては、例えば、塩化水素等が挙げられる。

【０１９３】

酸の使用量は、化合物（ⅠⅤ－１－２’－１）に対してモル比で１．０～１０．０当量、好ましくは１．０～５．０当量とすることができる。

本反応は、氷冷下～加熱下、例えば氷冷下～１００℃、好ましくは氷冷下～８０℃で実施することができる。

【０１９４】

また、化合物（ⅠⅤ－１－２’－１）の環Ｄ上にテトラヒドロピラニル基等の保護基が存在する場合、本反応により環Ｄ上の保護基を除去することもできる。

【０１９５】

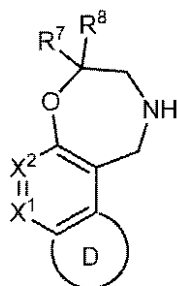
あるいは、化合物（ⅠⅤ－１－２’－２）の代わりに、化合物（ⅠⅤ－１－２’－２）の環Ｄ部分が環Ｄの前駆体である化合物を出発物質として用いて上記と同様に反応を行い、化合物（ⅠⅤ－１－２’－１）の環Ｄ部分が環Ｄの前駆体である化合物を製造した後、あるいは化合物（ⅠⅤ－１－２’）の環Ｄ部分が環Ｄの前駆体である化合物を製造した後に、環Ｄを形成することによって化合物（ⅠⅤ－１－２’）を製造することもできる。

【０１９６】

### 参考製造方法８

化合物（ⅠⅤ）のうち、化合物（ⅠⅤ－２）

【化３８】

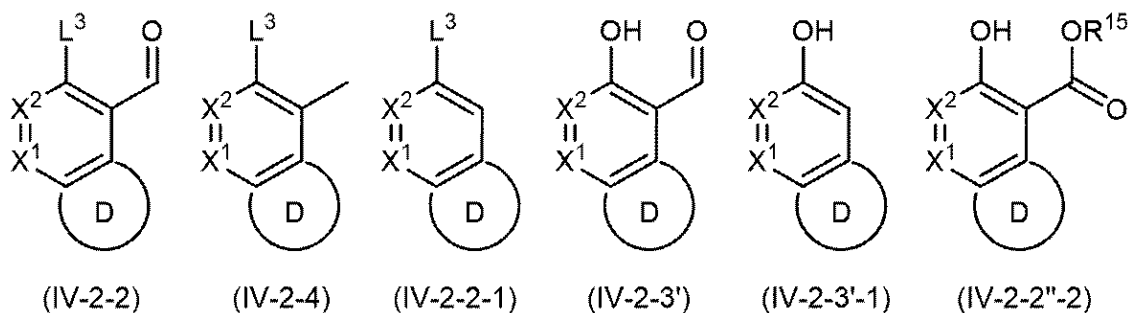


(ⅠⅤ-2)

〔式中、記号は前記と同一意味を有する。〕

は、化合物（ⅠⅤ－１－２）、化合物（ⅠⅤ－１－４）、化合物（ⅠⅤ－１－２－１）、化合物（ⅠⅤ－１－３’）、化合物（ⅠⅤ－１－３’－１）、または化合物（ⅠⅤ－１－２’－２）に代えて、化合物（ⅠⅤ－２－２）、化合物（ⅠⅤ－２－４）、化合物（ⅠⅤ－２－２－１）、化合物（ⅠⅤ－２－３’）、化合物（ⅠⅤ－２－３’－１）、または化合物（ⅠⅤ－２－２’－２）

## 【化 3 9】



10

【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

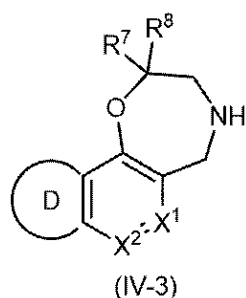
あるいはこれらの化合物において環 D 部分が環 D の前駆体である化合物を出発物質として用いて、参考製造方法 5、6、または 7 に記載の方法と同様の方法で製造することができる。

## 【0197】

参考製造方法 9

化合物 (IV) のうち、化合物 (IV-3)

## 【化 4 0】

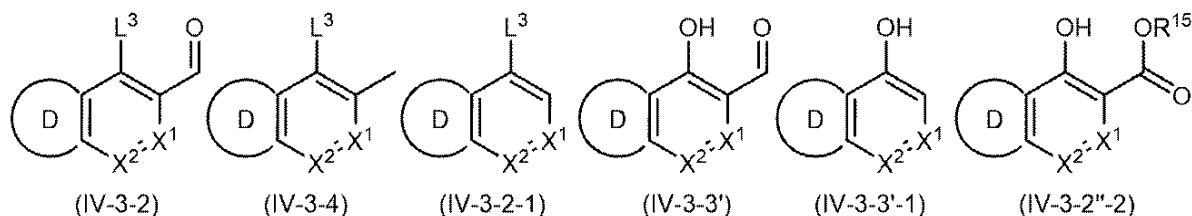


20

【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

は、化合物 (IV-1-2)、化合物 (IV-1-4)、化合物 (IV-1-2-1)、化合物 (IV-1-3')、化合物 (IV-1-3'-1)、または化合物 (IV-1-2', ' 30-2) に代えて、化合物 (IV-3-2)、化合物 (IV-3-4)、化合物 (IV-3-2-1)、化合物 (IV-3-3')、化合物 (IV-3-3'-1)、または化合物 (IV-3-2', ' -2)

## 【化 4 1】



40

【式中、記号は前記と同一意味を有する。】

あるいはこれらの化合物において環 D 部分が環 D の前駆体である化合物を出発物質として用いて、参考製造方法 5、6、または 7 に記載の方法と同様の方法で製造することができる。

## 【0198】

得られた目的化合物は、必要に応じて、常法、例えば、再結晶、再沈殿、濾過、濃縮、乾燥、または、通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法（例えば、カラムクロマトグラフィー）を適宜組み合わせることにより、分離・精製することができる。

## 【0199】

50

本発明の化合物（Ⅰ）および中間体は、上記の製造方法により製造することができる他、後記実施例や参考例に記載の方法に従って製造することができる。さらに本発明の化合物（Ⅰ）および中間体は、上記製造方法、後記実施例および参考例に記載の方法、ならびに／もしくは既知方法、またはそれらの組合せによって、別の目的化合物または中間体に変換することができる。そのような方法としては、例えば以下の（１）～（２６）に記載の方法が含まれる。

#### 【０２００】

##### （１）アルコシカルボニル基からカルボキシ基への変換

アルコシカルボニル基を有する化合物を、溶媒中（例えばジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、および水、ならびにこれらの混合物等）、塩基（例えば水酸化カリウムおよび水酸化リチウム等）または酸（例えば硫酸等）の存在下で反応させることにより、対応するカルボキシ基を有する化合物を製造することができる。

#### 【０２０１】

##### （２）含窒素環の窒素原子のアルキル化

含窒素環を有する化合物を、溶媒中（例えばジメチルホルムアミド等）、塩基（例えば水素化ナトリウム等）の存在下でアルキル化剤（例えばヨウ化メチル等のメチル化剤等）と反応させることにより、含窒素環の窒素原子がアルキル化された対応する化合物を製造することができる。

#### 【０２０２】

##### （３）ニトロ基からtert-ブチルカルバマート基への変換

ニトロ基を有する化合物を、溶媒中（例えばエタノール等）、水素雰囲気下、触媒（例えばパラジウム炭素等）の存在下でtert-ブチル基供与体（例えば二炭酸ジ-tert-ブチル等）と反応させることにより、対応するtert-ブチルカルバマート基を有する化合物を製造することができる。

#### 【０２０３】

##### （４）アミノ基のアセチル化

アミノ基を有する化合物を、溶媒中（例えば酢酸エチル等）、アセチル化剤（例えば無水酢酸等）と反応させることにより、アミノ基をアセチル化することができる。

#### 【０２０４】

##### （５）N-アセチル基の除去

N-アセチル基を有する化合物を、溶媒中（例えばテトラヒドロフラン等）、塩基（例えば水酸化ナトリウム等）の存在下で反応させることにより、アセチル基を除去することができる。

#### 【０２０５】

（６）8-アセトアミド-7-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル基から1-アセチル-8-エチル-1,5,7,8-テトラヒドロ-6H-[1,4]オキサゼピノ[6,7-f]インダゾリル基への変換

8-アセトアミド-7-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピニル基を有する化合物を、溶媒中（例えば酢酸エチル等）、塩基（例えば酢酸カリウム等）、ジアゾ化剤（例えば亜硝酸n-アミル等）、触媒（例えばテトラブチルアンモニウムブロミド等）、および無水酢酸の存在下で反応させることにより、対応する1-アセチル-8-エチル-1,5,7,8-テトラヒドロ-6H-[1,4]オキサゼピノ[6,7-f]インダゾリル基を有する化合物を製造することができる。

#### 【０２０６】

##### （７）シアノ基からホルミル基への変換

シアノ基を有する化合物を、溶媒中（例えばトルエン等）、還元剤（例えば水素化ジイソブチルアルミニウム等）の存在下で反応させることにより、対応するホルミル基を有する化合物を製造することができる。

#### 【０２０７】

(8) アルコキシカルボニル基からヒドロキシメチル基への変換

アルコキシカルボニル基を有する化合物を、溶媒中（例えばトルエンおよび *tert*-ブチルメチルエーテル等）、還元剤（例えば水素化ジイソブチルアルミニウムおよび水素化ビス（2-メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウム等）の存在下で反応させることにより、対応するヒドロキシメチル基を有する化合物を製造することができる。

【0208】

(9) ヒドロキシメチル基からホルミル基への変換

ヒドロキシメチル基を有する化合物を、溶媒中（例えばジクロロメタン等）、酸化剤（例えばデスーマーチン ペルヨージナン等）の存在下で反応させることにより、対応するホルミル基を有する化合物を製造することができる。

10

【0209】

(10) ハロゲン原子からアゼチジン-1-イル基への変換

ハロゲン原子を有する化合物を、溶媒中（例えばトルエン等）、塩基（例えばナトリウム *tert*-ブトキシド等）、触媒（例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）等）、および配位子（例えばキサントホス等）の存在下でアゼチジンと反応させることにより、対応するアゼチジン-1-イル基を有する化合物を製造することができる。

【0210】

(11) アゼチジン-1-イル基から3-ハロゲン化プロピルアミノ基への変換

アゼチジン-1-イル基を有する化合物を、溶媒中（例えば1,4-ジオキサン等）、ハロゲン化水素（例えば塩化水素等）の存在下で反応させることにより、対応する3-ハロゲン化プロピルアミノ基を有する化合物を製造することができる。

20

【0211】

(12) 7-((3-クロロプロピル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピニル基から1,3,4,9,10,11-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1',2':1,6]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピニル基への変換  
7-((3-クロロプロピル)アミノ)-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピニル基を有する化合物を、溶媒中（例えばアセトニトリル等）で反応させることにより、対応する1,3,4,9,10,11-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1',2':1,6]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピニル基を有する化合物を製造することができる。

30

【0212】

(13) ハロゲン原子交換反応

ハロゲン原子を有する化合物を、溶媒中（例えばテトラヒドロフラン等）、ハロゲン化水素（例えば塩化水素等）と反応させ、次いで、溶媒中（例えばアセトニトリル等）、別のハロゲン原子を有するハロゲン化剤（例えばヨウ化ナトリウム等）と反応させることにより、対応する別のハロゲン原子を有する化合物を製造することができる。

【0213】

(14) ホルミルフェニル基からイソキノリニル基への変換

ホルミルフェニル基を有する化合物を、溶媒中（例えばトルエン等）、2,2-ジメトキシエタン-1-アミンと反応させ、次いで縮合剤（例えばポリリン酸等）の存在下で反応させることにより、対応するイソキノリニル基を有する化合物を製造することができる。

40

【0214】

(15) ハロゲン原子からホルミル基への変換

ハロゲン原子を有する化合物を、溶媒中（例えばジエチルエーテルおよびテトラヒドロフラン等）、有機金属試薬（例えば *n*-ブチルリチウム等のアルキルリチウム；およびグリニャール試薬等）の存在下でホルミル化剤（例えばジメチルホルムアミド等）と反応させることにより、対応するホルミル基を有する化合物を製造することができる。

【0215】

(16) アルコキシ基からヒドロキシ基への変換

50

アルコキシ基を有する化合物を、溶媒中（例えばジクロロメタン等）、脱アルキル化剤（例えば三臭化ホウ素等）の存在下で反応することにより、対応するヒドロキシ基を有する化合物を製造することができる。

【0216】

(17) 1, 2-ジヒドロキシフェニル基から 2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール基への変換

1, 2-ジヒドロキシフェニル基を有する化合物を、溶媒中（例えばトルエン等）、触媒（例えばピリジニウム p-トルエンスルホナート等）の存在下で 2, 2-ジメトキシプロパンと反応させることにより、対応する 2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール基を有する化合物を製造することができる。

10

【0217】

(18) 含窒素環の窒素原子のテトラヒドロピラニル基による保護

含窒素環を有する化合物を、溶媒中（例えばジクロロメタンおよびテトラヒドロフラン、ならびにこれらの混合物等）、酸（例えばメタンスルホン酸等）の存在下でジヒドロピランと反応させることにより、含窒素環の窒素原子をテトラヒドロピラニル基により保護することができる。

【0218】

(19) ハロゲン原子から（トリメチルシリル）エチニル基への変換

ハロゲン原子を有する化合物を、溶媒中（例えばトリエチルアミン等）、触媒（例えばビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II） ジクロリドおよびヨウ化銅（I）、ならびにこれらの混合物等）の存在下でエチニルトリメチルシランと反応させることにより、対応する（トリメチルシリル）エチニル基を有する化合物を製造することができる。

20

【0219】

(20) ホルミル基から（メトキシカルボニル）エテニル基への変換

ホルミル基を有する化合物を、溶媒中（例えばテトラヒドロフラン等）、塩基（例えば水素化ナトリウム等）の存在下でメチル ジエチルホスホノアセタートと反応させることにより、対応する（メトキシカルボニル）エテニル基を有する化合物を製造することができる。

【0220】

(21) トリメチルシリル基の除去

トリメチルシリル基を有する化合物を、溶媒中（例えばメタノール等）、塩基（例えば炭酸カリウム等）の存在下で反応させることにより、トリメチルシリル基を除去することができる。

30

【0221】

(22) 1-エチニル-2-（メトキシカルボニル）エテニルフェニル基から 2-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニルナフチル基への変換

1-エチニル-2-（メトキシカルボニル）エテニルフェニル基を有する化合物を、溶媒中（例えばクロロベンゼン等）、酸化剤（例えばピリジン N-オキシド等）および触媒（例えばビス（1, 5-シクロオクタジエン）ロジウム（I） トリフルオロメタンスルホナート等）の存在下、リガンド（例えばトリ-p-トリルホスフィン）の存在下または非存在下で 2, 2-ジメトキシプロパンと反応させることにより、対応する 2-ヒドロキシ-3-メトキシカルボニルナフチル基を有する化合物を製造することができる。

40

【0222】

(23) アルコキシカルボニル基からベンジルオキシカルボニル基への変換

アルコキシカルボニル基を有する化合物をベンジルアルコールと反応させることにより、対応するベンジルオキシカルボニル基を有する化合物を製造することができる。

【0223】

(24) カルボキシ基からアルコキシカルボニル基への変換

カルボキシ基を有する化合物を、酸（例えば硫酸等）または塩基（例えば水酸化ナトリウム等）の存在下でアルコール（例えばメタノールおよびエタノール等）と反応させるこ

50

とにより、対応するアルコキシカルボニル基を有する化合物を製造することができる。

【0224】

(25) カルボキシ基からベンジルオキシカルボニル基への変換

カルボキシ基を有する化合物を、溶媒中（例えばクロロホルム等）、活性化剤（例えば4-ジメチルアミノピリジン等）および縮合剤（例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩等）の存在下でベンジルアルコールと反応させることにより、対応するベンジルオキシカルボニル基を有する化合物を製造することができる。あるいは、カルボキシ基を有する化合物を、溶媒中（例えばジメチルホルムアミド等）、塩基（例えば炭酸セシウム等）の存在下でハロゲン化ベンジル（例えばベンジルブロミド等）と反応させることにより、対応するベンジルオキシカルボニル基を有する化合物を製造することができる。

10

【0225】

(26) アルコキシカルボニル基のエステル交換反応

アルコキシカルボニル基を有する化合物を、酸（例えば硫酸等）または塩基（例えば水酸化ナトリウム等）の存在下で別のアルキル基を含むアルコール（例えばメタノールおよびエタノール等）と反応させることにより、対応する別のアルコキシカルボニル基を有する化合物を製造することができる。

【0226】

さらに、上記製造方法、ならびに後記実施例および参考例に記載の出発物質と異なる出発物質を用い、上記製造方法、後記実施例および参考例に記載の方法、ならびに／もしくはは既知方法、またはそれらを組合せて用いることにより、別の本発明の化合物(I)または中間体を製造することができる。

20

【実施例】

【0227】

以下、実施例、参考例、および試験例等により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0228】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおける「DIOLシリカゲル」とは、富士シリシア化学社製CHROMATOREX（商品名）DIOLを示す。

「Bond Elut」とは、アジレント・テクノロジー社製のBond Elut C18（商品名）を示す。

30

【0229】

同位体の存在によりマスペクトルの値が複数観測される場合は、 $m/z$ が最小のもののみ記載した。マスペクトルのイオン化モードの「DUIS」とは、ESIとAPCIのミックスモードである。

【0230】

$^1\text{H-NMR}$ は、特記しない限り、テトラメチルシランを内部標準(0 ppm)とする化学シフト( $\delta$ )で表示され、カップリング定数(J値)はHz単位で表記する。また、各ピークの分裂パターンの略号は、次のとおりの意味である。s:シングレット、d:ダブルレット、t:トリプレット、br:ブロード、m:マルチプレット。

40

【0231】

実施例、参考例、および化学構造式中に記載される略号は、通常、有機化学、または薬学の分野で一般的に使用される意味で使用される。各略号は、具体的には、以下のように当業者に理解されるものである。

Boc:tert-ブトキシカルボニル基

Cbz:ベンジルオキシカルボニル基

DMSO:ジメチルスルホキシド

PMB:パラメトキシベンジル基

TFA:トリフルオロ酢酸

THP:テトラヒドロピラニル基

50

t e r t - : ターシャリー

n - : ノルマル

M : モル濃度

E S I : エレクトロスプレーイオン化

A P C I : 大気圧イオン化

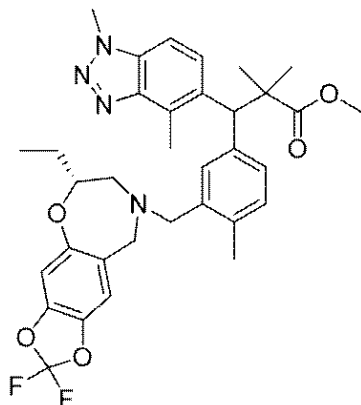
【 0 2 3 2 】

(実施例)

実施例 1 - ( a )

メチル 3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( ( R ) - 6 - エチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 , 7 - ジヒドロ - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 ' , 5 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 8 ( 9 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノアートの製造

【 化 4 2 】



参考例 1 - ( i ) と同様にして製造したメチル 3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノアート ( 2 0 m g ) のジクロロメタン ( 1 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 1 - ( d ) で製造した ( R ) - 6 - エチル - 2 , 2 - ジフルオロ - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - [ 1 , 3 ] ジオキソロ [ 4 ' , 5 ' : 4 , 5 ] ベンゾ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン 塩酸塩 ( 2 4 m g ) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 2 5 m g ) を撹拌下に室温で加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) することにより、標記化合物 ( 2 4 m g ) を無色油状物として得た。

【 0 2 3 3 】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

( 1 ) 参考例 1 - ( h ) と同様にして製造したメチル 3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( ヒドロキシメチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノアート ( 2 0 0 m g ) のジクロロメタン ( 4 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル ( 0 . 0 7 7 m L ) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、メチル 3 - ( 3 - ( クロロメチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノアートを含む粗生成物を得た。

( 2 ) ( 1 ) で製造したメチル 3 - ( 3 - ( クロロメチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパノアートを含む粗生成物のアセトニトリル ( 4 m L ) 溶液に、

アルゴン気流下撹拌しながら参考例 1 - (k) で製造した (R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジフルオロ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン (162 mg) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL) を加え、室温で 1 時間撹拌した。その後、60℃で 2.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (260 mg) を白色泡状物として得た。

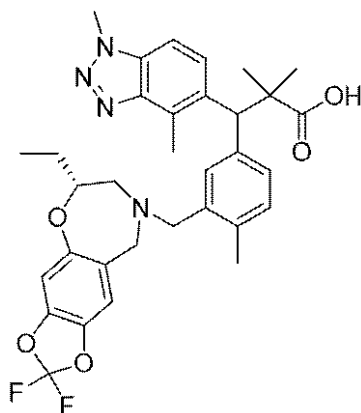
マスペクトル (ESI, m/z): 621 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.15 - 6.99 (m, 5H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 3.53 - 3.38 (m, 5H), 2.77 - 2.62 (m, 5H), 2.25 - 2.16 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 1.33 - 1.08 (m, 7H), 0.97 - 0.78 (m, 3H)

[0234]

実施例 1 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジフルオロ - 6, 7 - ジヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 (9H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造 [化 43]



実施例 1 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジフルオロ - 6, 7 - ジヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 (9H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (23 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.371 mL) を室温で滴下し、70℃で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.0 に調整し、終夜撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、65℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (16 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 607 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.04 - 6.97 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 4.97 - 4.71 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 3H), 2.90 - 2.66 (m, 5H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 1.55 - 1.12 (m, 8H), 1.01 - 0.87 (m, 3H)

[0235]

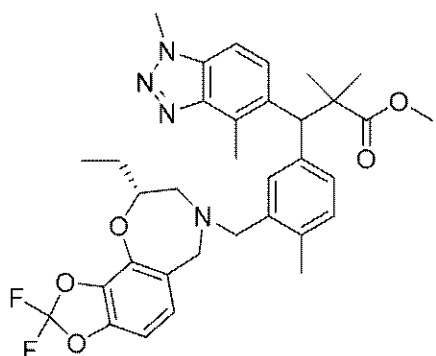
実施例 2 - (a)

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



－イル)－3－(3－((R)－9－エチル－2,2－ジフルオロ－8,9－ジヒドロ  
 －[1,3]ジオキソロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼ  
 ピン－7(6H)－イル)メチル)－4－メチルフェニル)－2,2－ジメチルプロパノ  
 アートの製造

【化44】



10

参考例1-(i)と同様にして製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベン  
 ゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェ  
 ニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(20mg)のジクロロメタン(1mL)溶  
 液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例2-(d)で製造した(R)-9-エチル-2,  
 2-ジフルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':  
 3,4]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン(23mg)を室温に加え、室温  
 で1時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(25mg)を撹拌  
 下に室温に加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム  
 水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を減圧濃縮し、  
 得られた残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)で精製することによ  
 り、標記化合物(35mg)を無色油状物として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 621 [M+H]<sup>+</sup>

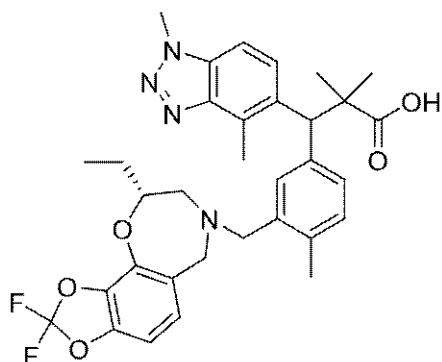
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.60 - 7.54 (m, 2H), 7.  
 15 - 6.97 (m, 3H), 6.95 - 6.81 (m, 1H), 6.73 - 6.56 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m,  
 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.07 - 3.82 (m, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.49 - 3.3  
 8 (m, 5H), 2.83 - 2.77 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.55 - 1.39  
 (m, 1H), 1.36 - 1.14 (m, 7H), 0.96 - 0.88 (m, 3H)

30

【0236】

実施例2-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)  
 -3-(3-((R)-9-エチル-2,2-ジフルオロ-8,9-ジヒドロ-[1,  
 3]ジオキソロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-7  
 (6H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノ酸の製造  
 【化45】



40

実施例2-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][

50

1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 9-エチル-2, 2-ジフルオロ-8, 9-ジヒドロ [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-7 (6H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (33 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、攪拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.532 mL) を室温で滴下し、70 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.0 に調整し、終夜攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、65 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (23 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 607 [M+H]<sup>+</sup>

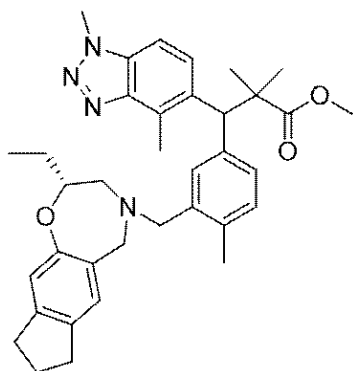
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.62 - 6.30 (m, 2H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 3H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.63 - 3.44 (m, 3H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.42 - 1.20 (m, 7H), 1.03 - 0.94 (m, 3H)

[0237]

実施例 3 - (a)

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

[化 46]



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ホルミル-4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (54 mg) および参考例 3 - (d) で製造した (R) - 2-エチル-3, 4, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン (46 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液を、アルゴン気流下室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (63 mg) を攪拌下に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (72 mg) を無色油状物として得た。

[0238]

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (235 mg) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら参考例 3 - (d) と同様にして製造した (R) - 2-エチル-3, 4, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-2H-インデノ [5, 6-f] [1, 4] オキサゼピン (150 mg) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (

0.307 mL) を室温で順次加え、室温で6.5時間攪拌し、60℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（291 mg）を無色油状物として得た。

マスペクトル（ESI, m/z）：581 [M+H]<sup>+</sup>

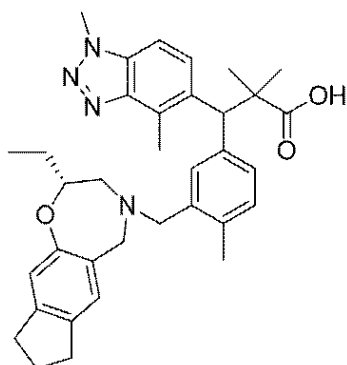
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ：7.63 - 7.53 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.85 - 6.76 (m, 2H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.69 - 3.17 (m, 7H), 2.84 - 2.64 (m, 9H), 2.24 - 2.17 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 2H), 1.49 - 1.35 (m, 1H), 1.34 - 1.08 (m, 7H), 0.95 - 0.87 (m, 3H)

【0239】

実施例3 - (b)

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R)-2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5, 6-f][1, 4]オキサゼピン-4-イル)メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸の製造

【化47】



実施例3 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R)-2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5, 6-f][1, 4]オキサゼピン-4-イル)メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノート（72 mg）のジメチルスルホキシド（4 mL）溶液に、攪拌しながら1 M水酸化カリウム水溶液（1.04 mL）を室温で滴下し、70℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水（5 mL）を加え、1 M塩酸でpH 5.0に調整し、終夜攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、65℃で減圧乾燥することにより、標記化合物（53 mg）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI, m/z）：567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）δ：7.78 - 7.68 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.85 - 6.69 (m, 2H), 4.96 - 4.78 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 4H), 2.94 - 2.70 (m, 9H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 3H), 1.36 - 1.17 (m, 4H), 1.02 - 0.93 (m, 3H)

【0240】

実施例4 - (a)

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R)-2-エチル-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロナフト[2, 3-f][1, 4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノートの製造

10

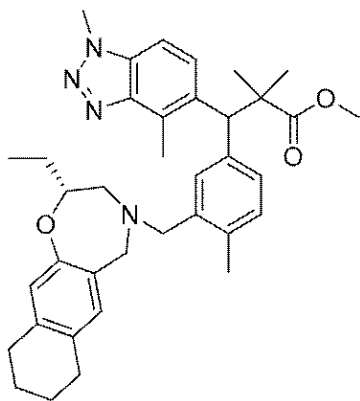
20

30

40

50

## 【化 48】



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (27 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら参考例 4 - (d) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩 (21 mg) およびトリエチルアミン (0.025 mL) を室温で加え、室温で 2 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (30 mg) を撹拌下に氷冷下で分割添加し、室温で 16 時間撹拌した。さらに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (30 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (35 mg) を無色油状物として得た。

## 【0241】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (231 mg) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 4 - (d) と同様にして製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10 - オクタヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩 (187 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.415 mL) を室温で順次加え、室温で 16.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (314 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 595 [M+H]<sup>+</sup>

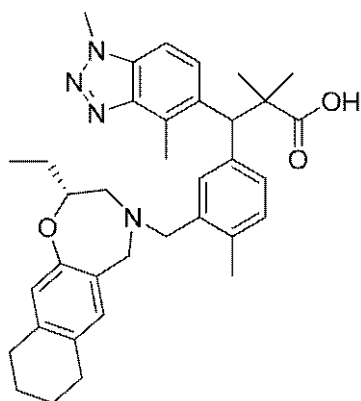
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.08 - 6.98 (m, 3H), 6.75 - 6.71 (m, 1H), 6.70 - 6.63 (m, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.62 (m, 1H), 3.56 - 3.39 (m, 6H), 2.86 - 2.61 (m, 9H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 4H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 3H), 1.34 - 1.29 (m, 3H), 1.03 - 0.94 (m, 3H)

## 【0242】

実施例 4 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロナフト

〔2, 3-f〕〔1, 4〕オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸の製造  
〔化49〕



実施例4-(a)で製造したメチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロナフト〔2, 3-f〕〔1, 4〕オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート(35 mg)のジメチルスルホキシド(1.2 mL)溶液に、攪拌しながら1 M水酸化カリウム水溶液(0.600 mL)を室温に加え、70℃で4時間攪拌した。その後、反応溶液に水(2.0 mL)を加え、1 M塩酸でpH 5.0に調整した。析出固体を濾取し、50℃で減圧乾燥することにより、白色固体を得た。

得られた固体のジメチルスルホキシド(1.2 mL)溶液に、攪拌しながら1 M水酸化カリウム水溶液(0.600 mL)を室温に加え、70℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水(2.0 mL)を加え、1 M塩酸でpH 5.0に調整した。析出した固体を濾取し、50℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(26 mg)を白色固体として得た。

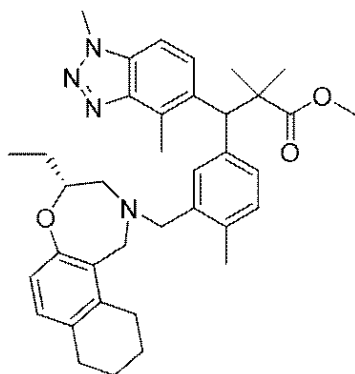
マスペクトル(ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.80 - 7.67 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.68 - 6.56 (m, 2H), 4.96 - 4.77 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 8H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 4H), 1.51 - 1.35 (m, 4H), 1.32 - 1.14 (m, 4H), 0.99 - 0.89 (m, 3H)

〔0243〕

実施例5-(a)

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3, 4, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト〔1, 2-f〕〔1, 4〕オキサゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアートの製造  
〔化50〕



10

20

30

40

50

参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (33 mg) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら参考例 5 - (d) で製造した (R) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩 (25 mg) およびトリエチルアミン (0.030 mL) を室温で加え、室温で 2 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (36 mg) を撹拌下に氷冷下で分割添加し、室温で 16 時間撹拌した。さらに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (36 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (44 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 595 [M+H]<sup>+</sup>

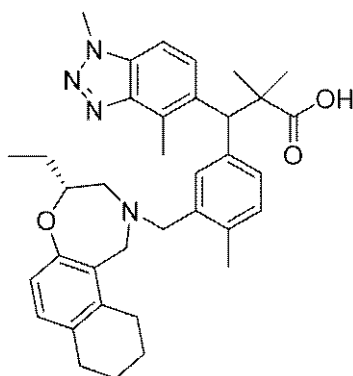
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.13 - 6.97 (m, 3H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.80 - 6.74 (m, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 3.88 - 3.78 (m, 1H), 3.70 - 3.53 (m, 3H), 3.49 - 3.38 (m, 4H), 2.85 - 2.62 (m, 7H), 2.36 - 2.07 (m, 5H), 1.69 - 1.43 (m, 5H), 1.41 - 1.23 (m, 7H), 1.04 - 0.95 (m, 3H)

【0244】

実施例 5 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 2 (1H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

【化 51】



実施例 5 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 2 (1H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (44 mg) のジメチルスルホキシド (1.4 mL) 溶液に、撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.750 mL) を室温で加え、70 °C で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (2.0 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.0 に調整した。得られた固体を濾取し、50 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (32 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.90 - 7.73 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.28 - 7.16 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 4.97 - 4.90 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 3H), 3.88 - 3.56 (m,

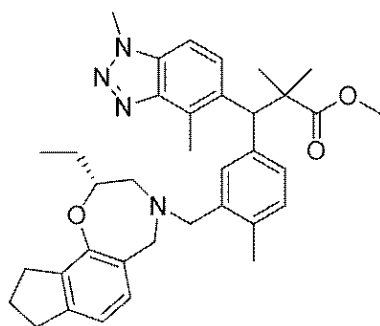
3H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 0.5H), 1.94 - 1.67 (m, 1.5H), 1.61 - 1.23 (m, 12H), 1.06 - 0.97 (m, 3H)

【0245】

実施例6-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,5,8,9,10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化52】



参考例1-(i)と同様にして製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート(41mg)のジクロロメタン(1.0mL)溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら参考例6-(d)で製造した(R)-2-エチル-3,4,5,8,9,10-ヘキサヒドロ-2H-インデノ[5,4-f][1,4]オキサゼピン 塩酸塩(30mg)およびトリエチルアミン(0.040mL)を室温で加え、室温で2時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(46mg)を撹拌下に氷冷下で分割添加し、室温で16時間撹拌した。さらに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(91mg)を撹拌下に室温で加え、室温で3時間撹拌した。次いで、参考例1-(i)と同様にして製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート(41mg)を撹拌下に室温で加え、室温で16時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(62mg)を白色泡状物として得た。

【0246】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノート(188mg)のアセトニトリル(5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例6-(d)と同様にして製造した(R)-2-エチル-3,4,5,8,9,10-ヘキサヒドロ-2H-インデノ[5,4-f][1,4]オキサゼピン 塩酸塩(143mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.241mL)を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌した。その後、80℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(247mg)を白色泡状物として

得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 581 [M+H]<sup>+</sup>

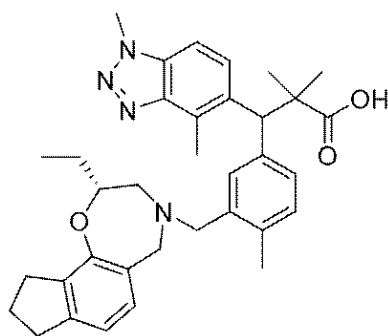
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2.5H), 6.98 - 6.95 (m, 0.5H), 6.78 - 6.73 (m, 0.5H), 6.68 - 6.61 (m, 1H), 6.43 - 6.39 (m, 0.5H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 6H), 2.99 - 2.77 (m, 9H), 2.28 - 2.24 (m, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 1H), 1.42 - 1.22 (m, 7H), 1.08 - 0.99 (m, 3H)

【0247】

実施例6 - (b)

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパン酸の製造

【化53】



実施例6 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (62 mg) のジメチルスルホキシド (2.20 mL) 溶液に、攪拌しながら1 M水酸化カリウム水溶液 (1.10 mL) を室温に加え、70℃で2時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (2.0 mL) を加え、1 M塩酸でpH 5.0に調整した。得られた固体を濾取し、50℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (48 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 6.95 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 0.5H), 6.64 - 6.58 (m, 0.5H), 6.56 - 6.49 (m, 0.5H), 6.35 - 6.29 (m, 0.5H), 5.02 - 4.71 (m, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 3H), 3.86 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.44 (m, 3H), 2.97 - 2.68 (m, 9H), 2.31 - 2.22 (m, 3H), 2.15 - 1.95 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.41 - 1.34 (m, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.4 Hz, 3H)

【0248】

実施例7 - (a)

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

10

20

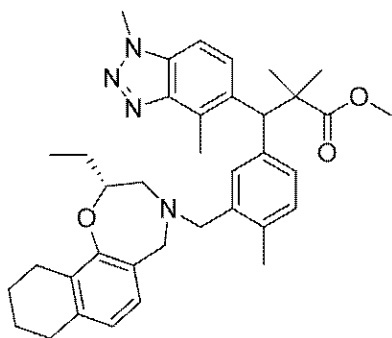
30

40

50



## 【化 5 4】



10

参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (40 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 7 - (d) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11 - オクタヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩 (37 mg) を室温に加え、次いでトリエチルアミン (0.019 mL) を加え、次いで酢酸 (0.009 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (45 mg) を撹拌下に室温で一度に加え、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (58 mg) を無色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 595 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 6.56 - 6.39 (m, 2H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 3H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 6H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.84 - 1.63 (m, 4H), 1.59 - 1.21 (m, 8H), 0.97 - 0.89 (m, 3H)

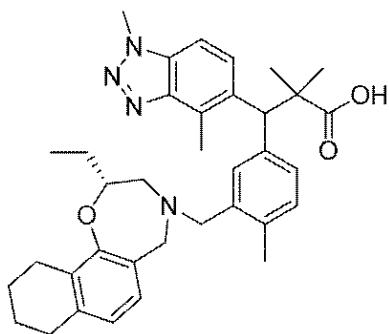
## 【0249】

30

## 実施例 7 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 5 5】



40

実施例 7 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3, 8, 9, 10, 11 - ヘキサヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (5

50

8 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.975 mL) を室温に加え、70 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸 (0.975 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (45 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

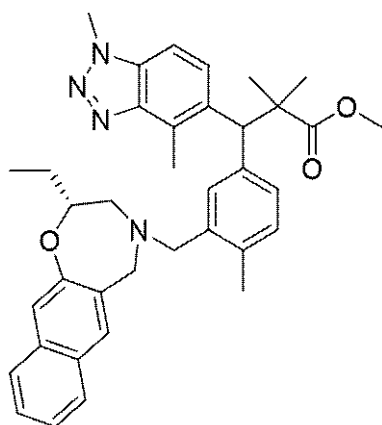
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.30 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.98 - 6.87 (m, 1H), 6.55 - 6.33 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 3H), 3.80 - 3.59 (m, 2H), 3.45 - 3.19 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.82 - 1.61 (m, 4H), 1.56 - 1.14 (m, 8H), 0.97 - 0.89 (m, 3H)

【0250】

実施例 8 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化 56】



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (40 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 8 - (d) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン (34 mg) を室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (45 mg) を撹拌下に室温で一度に加え、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (53 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.78 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.35 (m, 4H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 3H), 1.69 - 1.49 (m, 1H), 1.44 - 1.36 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 4H), 1.12 - 1.01 (m, 3H)

【0251】

10

20

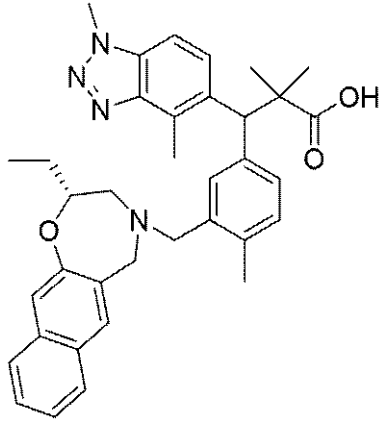
30

40

50

## 実施例 8 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造  
【化 5 7】



10

実施例 8 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (53 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.897 mL) を室温で滴下し、70℃で 3 時間撹拌した。反応終了後、水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.2 に調整した。室温で 1 時間撹拌し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (47 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 577 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.81 - 7.63 (m, 3H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 4.98 - 4.78 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 3H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 2.96 - 2.77 (m, 2H), 2.71 - 2.67 (m, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 1H), 1.42 - 1.19 (m, 7H), 1.07 - 0.97 (m, 3H)

30

【0252】

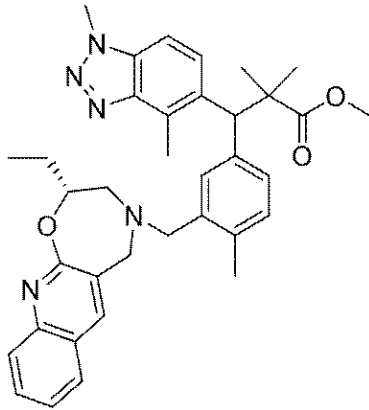
## 実施例 9 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

40

50

## 【化 5 8】



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (40 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 9 - (b) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン (72 mg) を室温で加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (45 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (56 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 592  $[M+H]^+$

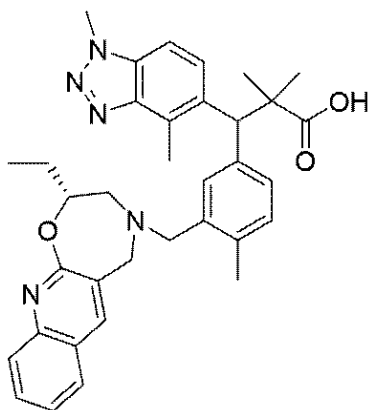
$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.01 - 7.92 (m, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.24 - 4.03 (m, 4H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 1.86 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.07 - 0.95 (m, 3H)

## 【0253】

## 実施例 9 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 5 9】



10

20

30

40

50

実施例 9 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (56 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.95 mL) を室温で滴下し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.2 に調整した。室温で 1 時間撹拌し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (49 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

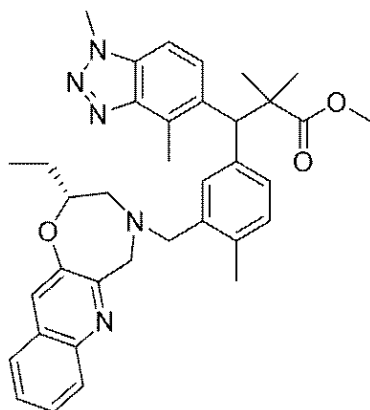
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.97 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 4H), 7.55 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.24 - 7.05 (m, 3H), 4.96 - 4.81 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 3H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 6H), 1.06 - 0.94 (m, 3H)

【0254】

実施例 10 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - b] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

【化 60】



参考例 10 - (c) で製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (52 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 10 - (b) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - b] キノリン (27 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.061 mL) を室温で順次加え、室温で 15 時間撹拌し、60 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (39 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (DUIS, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.80 - 7.58 (m, 4H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 4.84 - 4.77 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 4H), 3.88 - 3.71 (m,

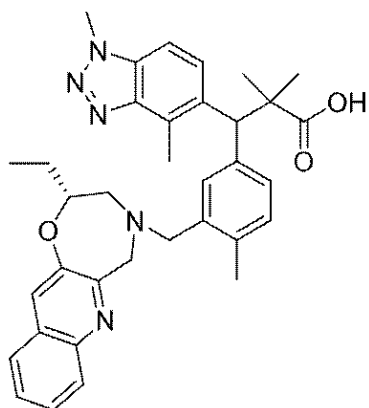
1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.67 - 1.48 (m, 1H), 1.41 - 1.20 (m, 7H), 1.07 - 0.95 (m, 3H)

【0255】

実施例10-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化61】



実施例10-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート (39 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.66 mL) を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.2 に調整した。混合液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥することにより、標記化合物 (12 mg) を白色固体として得た。

【0256】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例23-(g)と同様にして製造した3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (135 mg) および参考例10-(b)と同様にして製造した(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-b]キノリン (95 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を、アルゴン気流下室温で1時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (146 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。その後、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (18 mg) を淡黄色油状物として得た。

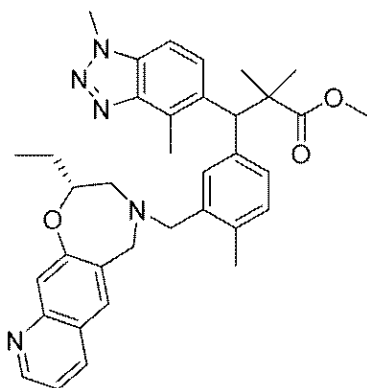
マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.00 - 7.91 (m, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.81 - 7.71 (m, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.92 - 4.79 (m,

1H), 4.26 - 4.17 (m, 4H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 3.89 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.40 - 1.18 (m, 7H), 1.02 - 0.93 (m, 3H)  
【0257】

#### 実施例11-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造  
【化62】



参考例1-(i)と同様にして製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート(30mg)のジクロロメタン(1mL)溶液に、アルゴン気流下参考例11-(c)で製造した(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]キノリン 2塩酸塩(32mg)を加え、室温で0.5時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(35mg)を撹拌下に室温に加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を減圧濃縮し、シリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(18mg)を淡黄色油状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 4H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 3.60 - 3.19 (m, 5H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.24 - 2.20 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.35 - 1.14 (m, 7H), 1.01 - 0.93 (m, 3H)

【0258】

#### 実施例11-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

10

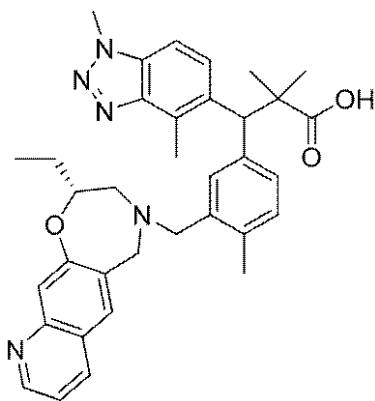
20

30

40

50

## 【化 6 3】



実施例 11 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (18 mg) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、攪拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.304 mL) を室温で滴下し、70 °C で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.0 に調整し、終夜攪拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、65 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

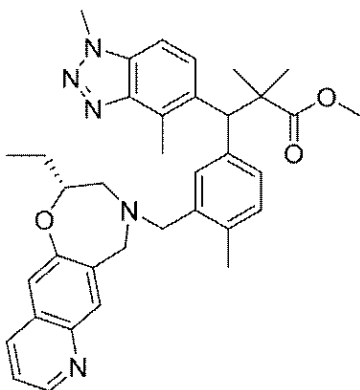
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.84 - 8.71 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.38 (m, 4H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 4.97 - 4.75 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 3H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.64 (m, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 7H), 1.08 - 0.96 (m, 3H)

## 【0259】

実施例 12 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

## 【化 6 4】



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (50 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら参考例 12 - (c) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (38



mg) を室温に加え、室温で30分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (45 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で24時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (59 mg) を無色油状物として得た。

【0260】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノアート (0.171 g) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例12-(c)と同様にして製造した (R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン (0.108 g) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.219 mL) を室温で順次加え、室温で1.25時間撹拌した。その後、60℃で3時間撹拌し、室温で15時間撹拌し、60℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.177 g) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

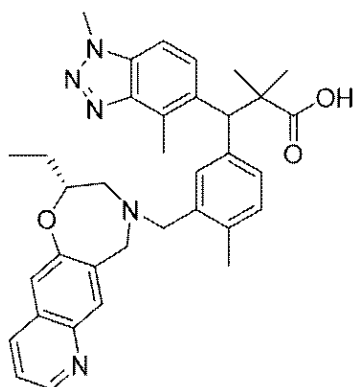
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.85 - 8.79 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (dd, J=4.3, 8.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 4.89 - 4.80 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 3.93 - 3.75 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 1H), 1.42 - 1.23 (m, 7H), 1.09 - 0.98 (m, 3H)

【0261】

実施例12-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-( (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化65】



実施例12-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-( (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート (59 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1 M水酸化カリウム水

溶液（0.997 mL）を室温で滴下し、70℃で3時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷し、水（5 mL）を加え、1 M塩酸でpH 5.2に調整した。室温で1時間攪拌し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物（52 mg）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI, m/z）：578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）δ：8.77 - 8.70 (m, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.21 - 7.02 (m, 3H), 4.99 - 4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 3H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 3H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.41 - 1.20 (m, 7H), 1.05 - 0.95 (m, 3H)

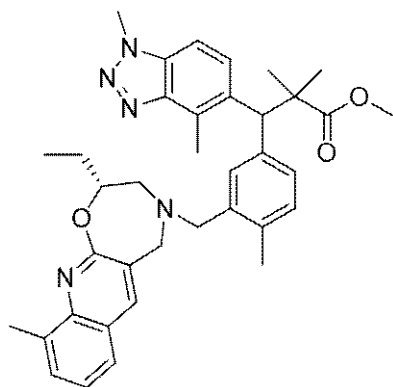
10

【0262】

実施例13 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化66】



20

参考例1 - (i)と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート（35 mg）のジクロロメタン（3 mL）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら参考例13 - (b)で製造した（R） - 2 - エチル - 10 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン（31 mg）を室温に加え、室温で30分間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（40 mg）を攪拌下に室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（50 mg）を白色固体として得た。

30

マスペクトル（ESI, m/z）：606 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 4.86 - 4.81 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 3H), 4.15 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 6H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 3H), 1.08 - 0.97 (m, 3H)

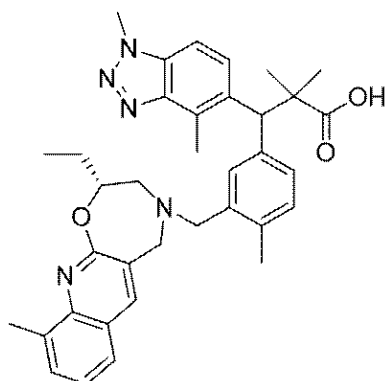
40

【0263】

実施例13 - (b)

50

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-10-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造  
【化67】



10

実施例13-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-10-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート(50mg)のジメチルスルホキシド(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.825mL)を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、水(5mL)を加え、1M塩酸でpH5.2に調整した。室温で1時間撹拌し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(45mg)を白色固体として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.85 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 3H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 6H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 6H), 1.01 - 0.92 (m, 3H)

30

【0264】

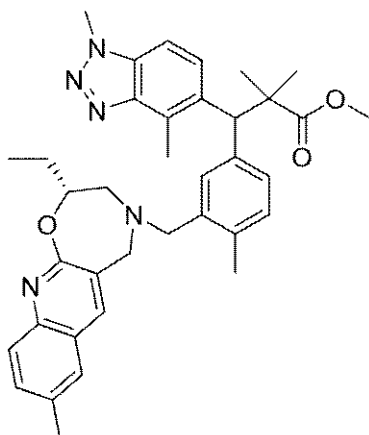
実施例14-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-8-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-b]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

40

50

## 【化 6 8】



10

参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (35 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 14 - (b) で製造した (R) - 2 - エチル - 8 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン (31 mg) を室温で加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (39 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (54 mg) を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 606  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.13 - 7.02 (m, 3H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 4.16 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.41 (m, 5H), 3.03 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 3H), 2.59 - 2.48 (m, 3H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 1.84 - 1.70 (m, 1H), 1.67 - 1.49 (m, 1H), 1.44 - 1.22 (m, 6H), 1.07 - 0.94 (m, 3H)

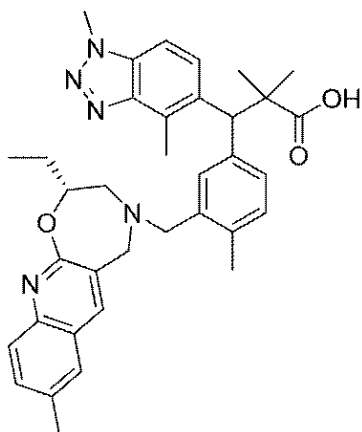
30

## 【0265】

## 実施例 14 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 8 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 6 9】



40

50

実施例 14 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 8 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - b] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (54 mg) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.891 mL) を室温で滴下し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.2 に調整した。室温で 1 時間撹拌し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (50 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

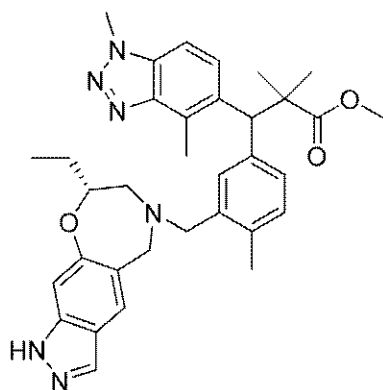
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.85 - 7.62 (m, 3H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.24 - 7.04 (m, 3H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 3H), 4.12 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 2H), 2.98 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.56 - 2.48 (m, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 6H), 1.04 - 0.93 (m, 3H)

【0266】

実施例 15 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

【化70】



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (25 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 15 - (j) で製造した (R) - 8 - エチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール (16 mg) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (30 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 20 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (29 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 581 [M+H]<sup>+</sup>

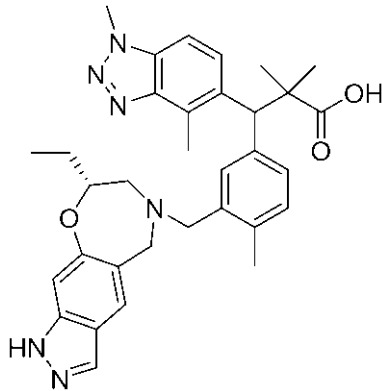
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.76 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 6.97 (m, 5H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 3H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.39 (m, 7H), 2.93 - 2.63 (m, 5H), 2.29 - 2.15 (m, 3H), 1.65 - 1.16 (m, 8H), 1.04 - 0.95 (m, 3H)

【0267】

実施例15-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-8-エチル-1,5,7,8-テトラヒドロ-6H-[1,4]オキサゼピノ[6,7-f]インダゾール-6-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化71】



10

実施例15-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-8-エチル-1,5,7,8-テトラヒドロ-6H-[1,4]オキサゼピノ[6,7-f]インダゾール-6-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(29mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら2M水酸化カリウム水溶液(0.250mL)を室温に加え、70℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に1M塩酸を加えてpH5付近に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル)し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物(17mg)を白色固体として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 567 [M+H]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.93 - 7.86 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 3H), 4.96 - 4.77 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.82 - 3.44 (m, 4H), 2.93 - 2.65 (m, 5H), 2.29 - 2.19 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 7H), 1.05 - 0.96 (m, 3H)

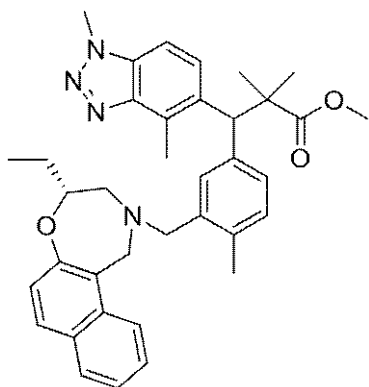
【0268】

実施例16-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3,4-ジヒドロナフト[1,2-f][1,4]オキサゼピン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアートの製造

40

## 【化 7 2】



10

参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (40 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 16 - (d) で製造した (R) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン (36 mg) を室温に加え、次いで、酢酸 (0.009 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (46 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (60 mg) を無色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.88 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.65 - 7.43 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.07 (m, 4H), 7.06 - 6.97 (m, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.44 - 3.36 (m, 3H), 2.94 - 2.70 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.17 - 2.11 (m, 3H), 1.65 - 1.48 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 6H), 1.04 - 0.92 (m, 3H)

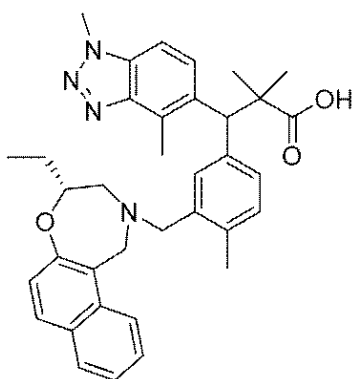
30

## 【0 2 6 9】

## 実施例 16 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 2 (1H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 7 3】



40

実施例 16 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4

50

ージヒドロナフト [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-2 (1H)-イル) メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート (59 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (1.0 mL) を室温で加え、70 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸 (1.0 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (36 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 577 [M+H]<sup>+</sup>

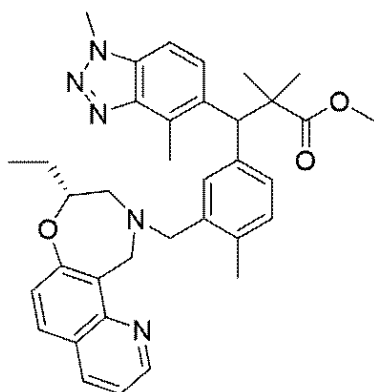
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.18 (s, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.80 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 4H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 4.85 - 4.71 (m, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 2.94 - 2.72 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.14 (m, 7H), 1.02 - 0.93 (m, 3H)

【0270】

実施例 17 - (a)

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3 - (3 - ((R) -8-エチル-8, 9-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン-10 (11H)-イル) メチル) -4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

【化 74】



参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) -4-メチルフェニル) -3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (31 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 17 - (d) で製造した (R) -8-エチル-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-h] キノリン 2 塩酸塩 (28 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.040 mL) を室温で順次加え、室温で 15 時間撹拌し、60 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (38 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.83 - 8.76 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.46 - 3.36 (m, 3H), 2.91 - 2.78 (m, 2H), 2.73 - 2.65

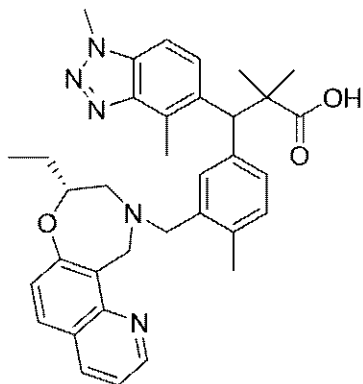


(m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.69 - 1.47 (m, 1H), 1.45 - 1.18 (m, 7H), 1.04 - 0.95 (m, 3H)  
【0271】

#### 実施例17-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-8-エチル-8,9-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-h]キノリン-10(11H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化75】



10

実施例17-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-8-エチル-8,9-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-h]キノリン-10(11H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(38mg)のジメチルスルホキシド(2.5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.642mL)を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、水(5mL)を加え、1M塩酸でpH5.2に調整した。室温で1時間撹拌し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(27mg)を白色固体として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.75 - 8.67 (m, 1H), 8.27 - 8.19 (m, 1H), 7.82 - 7.57 (m, 2H), 7.43 - 7.24 (m, 3H), 7.18 - 6.99 (m, 3H), 5.05 - 4.75 (m, 2H), 4.33 - 4.19 (m, 4H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.41 - 1.09 (m, 7H), 1.03 - 0.93 (m, 3H)

30

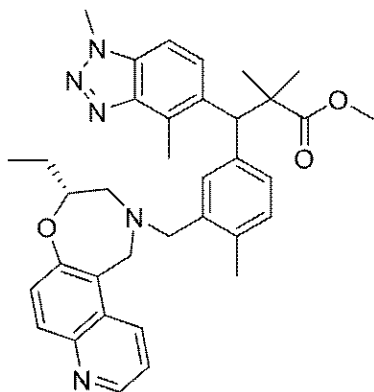
【0272】

#### 実施例18-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-f]キノリン-2(1H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアートの製造

40

## 【化 76】



10

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (49 mg) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 18 - (c) で製造した (R) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] キノリン (23 mg) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌し、60℃で 3.5 時間撹拌し、室温で 14.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (44 mg) を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.73 - 8.62 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 7.65 - 7.41 (m, 3H), 7.21 - 6.96 (m, 5H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 4H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.73 - 3.41 (m, 5H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.39 - 1.23 (m, 6H), 1.14 - 1.02 (m, 3H)

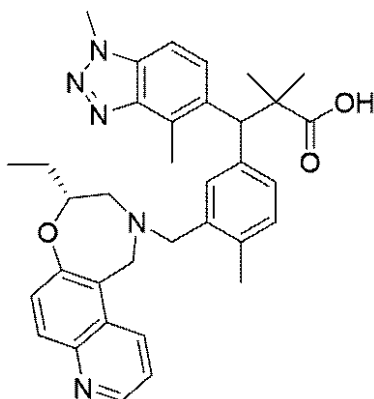
## 【0273】

30

## 実施例 18 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] キノリン - 2 (1H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノ酸の製造

## 【化 77】



40

実施例 18 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] キノリン - 2 (1H) - イル) メチ

50

ル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (44 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.744 mL) を室温で滴下し、70 °C で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、水 (4 mL) を加え、1 M 塩酸 (0.744 mL) を添加した後、室温で 1 時間撹拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

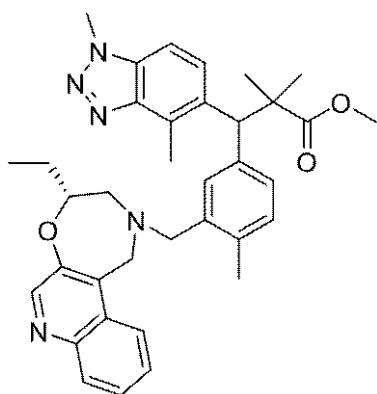
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.56 - 8.46 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.83 - 7.63 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.19 (m, 3H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 4H), 3.96 - 3.54 (m, 4H), 3.11 - 2.86 (m, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 3H), 1.72 - 1.41 (m, 2H), 1.37 - 1.21 (m, 6H), 1.12 - 1.03 (m, 3H)

【0274】

実施例 19 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - c] キノリン - 2 (1H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

【化 78】



参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (49 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 19 - (d) で製造した (R) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - c] キノリン 2 塩酸塩 (56 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.085 mL) を室温で順次加え、60 °C で 2 時間撹拌し、80 °C で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (67 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

【0275】

実施例 19 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - c] キノリン - 2 (1H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノ酸の製造

10

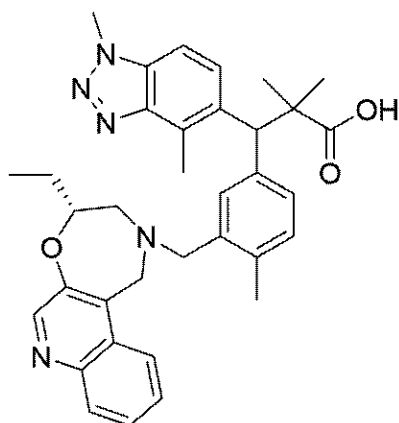
20

30

40

50

## 【化 79】



実施例 19 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - c] キノリン - 2 (1 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (67 mg) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (1.13 mL) を室温で滴下し、70°C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.2 に調整した。その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物の粗生成物 (25 mg) を微黄色泡状物として得た。得られた粗生成物をメタノールに溶解し、ODS カラムで精製 (溶出溶媒; 水: アセトニトリル) し、標記化合物を含む画分を合一した。この溶液を凍結乾燥することにより、標記化合物 (15 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 578 [M+H]<sup>+</sup>

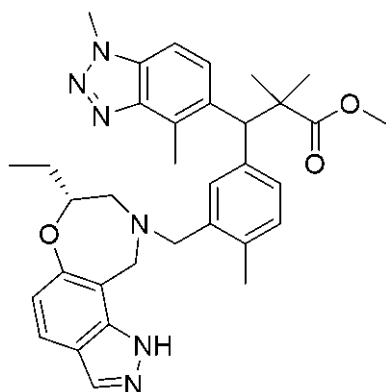
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 8.53 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 1H), 7.82 - 7.64 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.43 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.09 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 5.01 - 4.79 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.98 - 3.84 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 2H), 2.68 - 2.60 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.35 - 1.24 (m, 3H), 1.22 - 1.15 (m, 3H), 1.08 - 0.98 (m, 3H)

## 【0276】

実施例 20 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 7 - エチル - 1, 7, 8, 10 - テトラヒドロ - 9 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] インダゾール - 9 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

## 【化 80】



参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (10 mg) および参考例 20 - (d) で製造した (R) - 7 - エチル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] インダゾール 2 塩酸塩 (8 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.010 mL) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (13 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 19 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (13 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

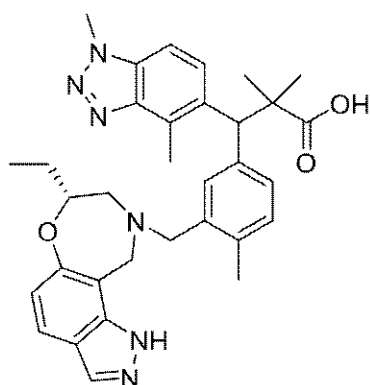
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 13.13 - 12.87 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 - 7.43 (m, 3H), 7.16 - 6.95 (m, 3H), 6.88 - 6.74 (m, 1H), 4.75 - 4.63 (m, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 3.48 - 3.26 (m, 3H), 2.80 - 2.43 (m, 5H), 2.35 - 2.12 (m, 3H), 1.70 - 0.99 (m, 8H), 0.95 - 0.71 (m, 3H)

## 【0277】

## 実施例 20 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 7 - エチル - 1, 7, 8, 10 - テトラヒドロ - 9 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] インダゾール - 9 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 81】



実施例 20 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 7 - エチル - 1, 7, 8, 10 - テトラヒドロ - 9 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] インダゾール

－９－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチルプロパノアート（１２ｍｇ）のジメチルスルホキシド（１ｍＬ）溶液に、攪拌しながら１Ｍ水酸化カリウム水溶液（０．２１０ｍＬ）を室温で滴下し、７０℃で５時間攪拌した。反応終了後、反応液に水（５ｍＬ）を加え、１Ｍ塩酸でｐＨ５．０に調整し、終夜攪拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、６５℃で減圧乾燥することにより、標記化合物（６ｍｇ）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI， $m/z$ ）：５６７〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>

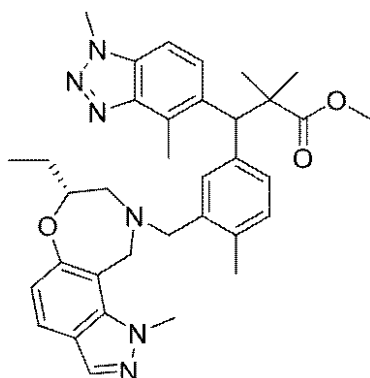
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（４００MHz，CD<sub>3</sub>OD） $\delta$ ： 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 5.07 - 4.43 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 4H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.87 - 2.59 (m, 5H), 2.30 - 2.19 (m, 3H), 1.54 - 1.06 (m, 8H), 1.00 - 0.80 (m, 3H)

【０２７８】

実施例２１－（a）

メチル ３－（１，４－ジメチル－１H－ベンゾ〔d〕〔１，２，３〕トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（R）－７－エチル－１－メチル－１，７，８，１０－テトラヒドロ－９H－〔１，４〕オキサゼピノ〔７，６－g〕インダゾール－９－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチルプロパノアートの製造

【化８２】



参考例１０－（c）と同様にして製造したメチル ３－（３－（クロロメチル）－４－メチルフェニル）－３－（１，４－ジメチル－１H－ベンゾ〔d〕〔１，２，３〕トリアゾール－５－イル）－２，２－ジメチルプロパノアート（５３ｍｇ）のアセトニトリル（２ｍＬ）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら参考例２１－（b）で製造した（R）－７－エチル－１－メチル－７，８，９，１０－テトラヒドロ－１H－〔１，４〕オキサゼピノ〔７，６－g〕インダゾール ２塩酸塩（３８ｍｇ）およびN，N－ジイソプロピルエチルアミン（０．０６５ｍＬ）を室温で順次加え、６０℃で５時間攪拌後、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（７７ｍｇ）を無色油状物として得た。

マスペクトル（ESI， $m/z$ ）：５９５〔 $M+H$ 〕<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（４００MHz，CD<sub>3</sub>OD） $\delta$ ： 7.76 - 7.54 (m, 2H), 7.49 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 1H), 6.86 - 6.76 (m, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 4H), 3.85 - 3.60 (m, 3H), 3.60 - 3.39 (m, 4H), 3.17 - 2.95 (m, 4H), 2.87 - 2.64 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 1H), 1.53 - 1.16 (m, 7H), 1.12 - 0.97 (m, 3H)

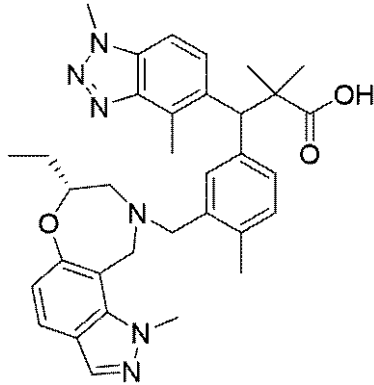
【０２７９】

実施例２１－（b）

３－（１，４－ジメチル－１H－ベンゾ〔d〕〔１，２，３〕トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（R）－７－エチル－１－メチル－１，７，８，１０－テトラヒドロ－

9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化83】



実施例21-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-1-メチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(77mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら2M水酸化カリウム水溶液(0.58mL)を室温に加え、70℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に1M塩酸を加えてpH5付近に調整し、析出した固体を濾過し、水で洗浄し、40℃にて減圧乾燥することにより、標記化合物(36mg)を白色固体として得た。  
マスペクトル(ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

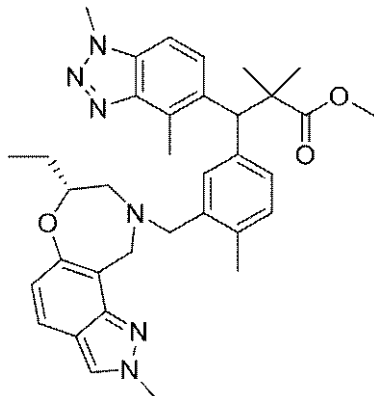
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77-7.59 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.44-7.19 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 4.98-4.77 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 4H), 3.86-3.71 (m, 3H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 4H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.78-2.69 (m, 3H), 2.22-2.13 (m, 3H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 6H), 1.14-1.04 (m, 3H)

【0280】

実施例22-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-2-メチル-2,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアートの製造

【化84】



参考例10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノアート(42mg)のアセトニトリル(

2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 22-(b) で製造した (R)-7-エチル-2-メチル-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-2H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール 2 塩酸塩 (30 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.052 mL) を室温で順次加え、60℃で5時間撹拌後、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (40 mg) を淡黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 595 [M+H]<sup>+</sup>

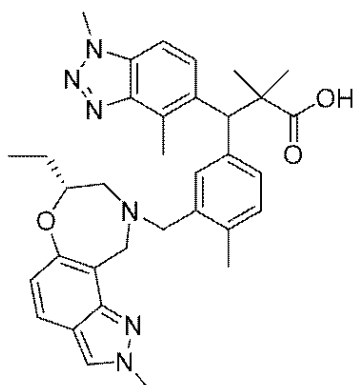
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.07 - 7.98 (m, 1H), 7.69 - 7.54 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 6.99 (m, 3H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 4.04 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 2H), 3.45 - 3.35 (m, 3H), 2.83 - 2.55 (m, 5H), 2.32 - 2.20 (m, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 1H), 1.36 - 1.12 (m, 7H), 0.99 - 0.80 (m, 3H)

[0281]

実施例 22-(b)

3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸の製造

[化85]



実施例 22-(a) で製造したメチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-2-メチル-2, 7, 8, 10-テトラヒドロ-9H-[1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート (40 mg) のジメチルスルホキシド (8 mL) 溶液に、撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.30 mL) を室温に加え、70℃で5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸を加えて pH 5 付近に調整し、析出した固体を濾取した。濾液を濃縮し、得られた残渣と固体を合わせて、Bond Elut (溶出溶媒; 水: アセトニトリル) で精製した。その後、目的物を含む画分を凍結乾燥した。得られた残渣を分取クロマトグラフィーで精製 (装置名: LC-ForTe/R、カラム: T-2000、溶離液: アセトン) した。目的物を含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (8 mg) を淡黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.83 - 6.77 (m, 1H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.15 - 4.08 (m, 3H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 2



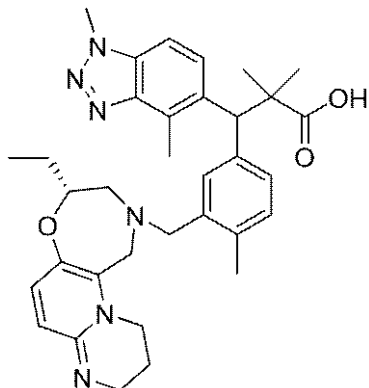
H), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 3H), 1.55 - 1.15 (m, 8H), 0.97 - 0.88 (m, 3H)

【0282】

#### 実施例23

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-4-エチル-1,3,4,9,10,11-ヘキサヒドロ-2H-ピリミド[1',2':1,6]ピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化86】



参考例23-(h)で製造した3-(3-((R)-7-(3-クロロプロピル)アミノ)-2-エチル-2,3-ジヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(50mg)のアセトニトリル(4mL)溶液を、アルゴン気流下90℃で4.5時間攪拌した。反応終了後、トリエチルアミン(0.010mL)を加え、攪拌した後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をBond Elut(溶出溶媒;水:アセトニトリル)で精製し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物(42. mg)を黄色固体として得た。

マスペクトル(DUIS, m/z): 583 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.26 (m, 3H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 3H), 3.98 - 3.39 (m, 7H), 3.24 - 2.99 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 5H), 2.28 - 2.22 (m, 3H), 1.95 - 1.45 (m, 4H), 1.41 - 1.16 (m, 6H), 1.08 - 0.98 (m, 3H)

【0283】

#### 実施例24-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

10

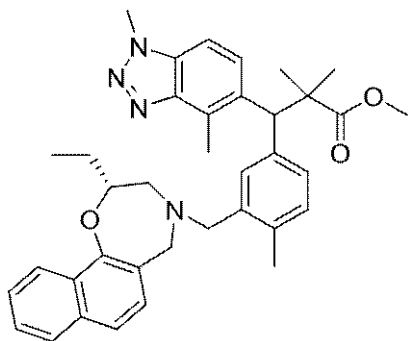
20

30

40

50

## 【化 8 7】



10

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (51 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 24 - (c) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン (27 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.062 mL) を室温で順次加え、60℃で5時間撹拌後、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (51 mg) を淡黄色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 591 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.30 - 8.21 (m, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.17 - 6.90 (m, 4H), 4.75 (s, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 3H), 4.04 - 3.86 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 1H), 3.63 - 3.11 (m, 5H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.38 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 1H), 1.54 - 1.12 (m, 7H), 1.10 - 0.99 (m, 3H)

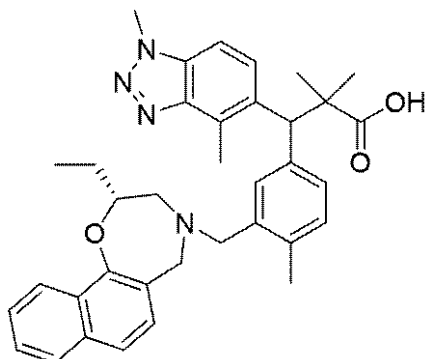
## 【0284】

## 実施例 24 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

30

## 【化 8 8】



40

実施例 24 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (50 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.402 mL) を室温に加え、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、2 M 塩酸で pH 5.6 付近に調整し、室温で1時間撹拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、

50

減圧乾燥し、終夜風乾することにより、標記化合物（45 mg）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI, m/z）：577 [M+H]<sup>+</sup>

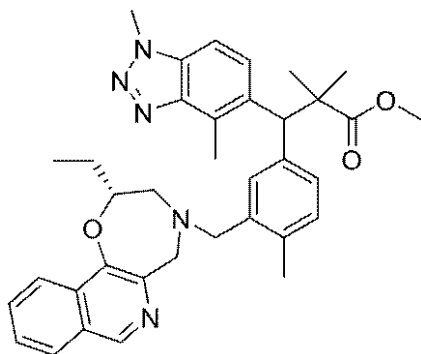
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）δ：8.36 - 8.23 (m, 1H), 7.90 - 7.65 (m, 2H), 7.56 - 7.19 (m, 5H), 7.18 - 7.00 (m, 2H), 6.90 - 6.61 (m, 1H), 5.04 - 4.71 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 3H), 4.03 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.52 (m, 3H), 3.07 - 2.83 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.38 - 2.21 (m, 3H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.19 (m, 6H), 1.14 - 1.01 (m, 3H)

【0285】

実施例25 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化89】



参考例10 - (c)と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート（32 mg）のアセトニトリル（3 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例25 - (c)で製造した（R） - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン 2 塩酸塩（29 mg）およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン（0.041 mL）を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌し、80℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（47 mg）を白色泡状物として得た。

マスペクトル（DUIS, m/z）：592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：8.90 (s, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 3H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 5H), 4.05 - 3.86 (m, 1H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 3H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.40 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 6H), 1.14 - 1.02 (m, 3H)

【0286】

実施例25 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノ酸の製造

10

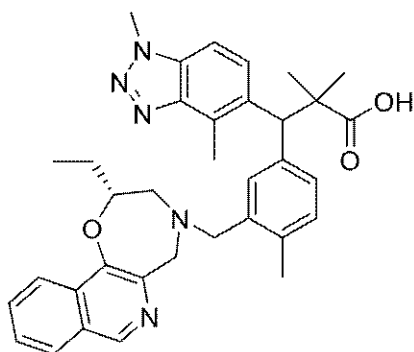
20

30

40

50

## 【化 90】



10

実施例 25 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (47 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.794 mL) を室温で滴下し、70℃で 3 時間撹拌した。反応終了後、水 (5 mL) を加え、反応液に 1 M 塩酸を加えて pH 5.2 に調整し、室温で 15 時間撹拌した。得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (40 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (DUIS, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.90 - 8.80 (m, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 3H), 7.42 - 7.31 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 1H), 4.26 - 4.06 (m, 5H), 4.06 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 3H), 2.30 - 2.24 (m, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.39 - 1.21 (m, 6H), 1.11 - 1.00 (m, 3H)

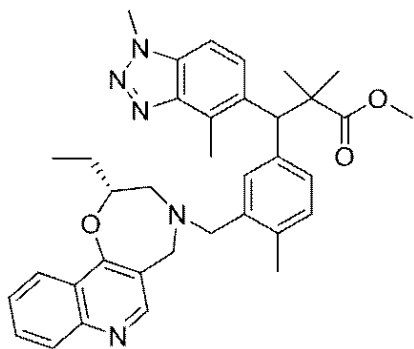
## 【0287】

実施例 26 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

30

## 【化 91】



40

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (36 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 26 - (c) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] キノリン 2 塩酸塩 (32 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.046 mL)

50

L) を室温で順次加え、60℃で2時間攪拌し、80℃で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（36mg）を白色泡状物として得た。

【0288】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例1-(i)と同様にして製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(225mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら参考例26-(h)で製造した(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン(142mg)を室温に加え、室温で30分間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(251mg)を攪拌下に室温に加え、室温で10時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物(388mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

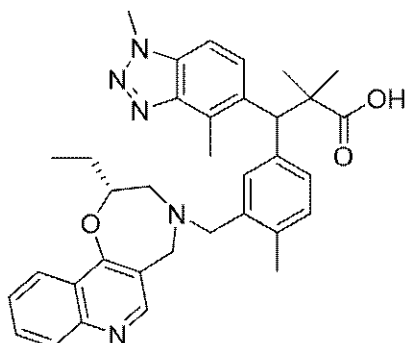
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.46-8.33 (m, 1H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 3H), 4.19-4.06 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 2H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 3H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.30-2.21 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.65-1.48 (m, 1H), 1.43-1.22 (m, 6H), 1.14-1.04 (m, 3H)

【0289】

実施例26-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化92】



実施例26-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(36mg)のジメチルスルホキシド(2.5mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.608mL)を室温で滴下し、70℃で3時間攪拌した。反応終了後、水(5mL)を加え、反応液に1M塩酸を加えて、pH5.2に調整した。室温で1時間攪拌し、析出した固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(

31 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

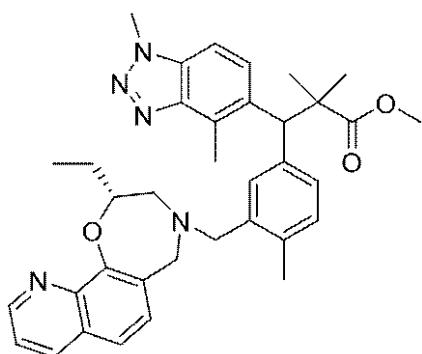
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.41 - 8.27 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.80 - 7.56 (m, 3H), 7.41 - 7.27 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 4.95 - 4.80 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 4H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.04 - 2.87 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 3H)

【0290】

実施例 27 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化93】



参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (50 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下室温で塩化チオニル (0.011 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。塩化チオニル (0.003 mL) を追加し、反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル (2 mL) を加え、参考例 27 - (c) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] キノリン 2 塩酸塩 (40 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (69 mL) を室温で加え、80℃で 7 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (60 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.88 - 8.81 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 7.01 - 6.83 (m, 1H), 4.90 - 4.85 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 3H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 3.86 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.55 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 3H), 3.06 - 2.90 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 1H), 1.60 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 3H), 1.31 - 1.27 (m, 3H), 1.00 - 0.93 (m, 3H)

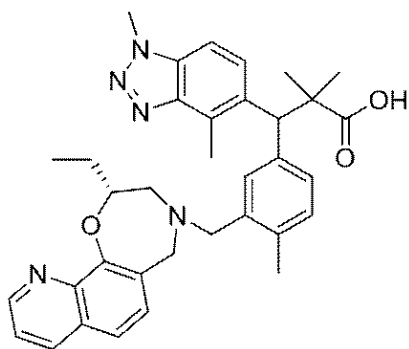
【0291】

実施例 27 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジ

## メチルプロパン酸の製造

【化 9 4】



10

実施例 27-(a) で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ [1,4] オキサゼピノ [6,7-h] キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート (55 mg) のジメチルスルホキシド (3 mL) 溶液に、攪拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.232 mL) を室温で滴下し、75℃で6時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 M 塩酸を加えて pH 5.5 に調整した。混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣に少量のアセトニトリルを加えて溶解させた後、水を加えて固体を析出させた。固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (27 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.87 - 8.82 (m, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.83 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 4.04 - 3.90 (m, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 3H), 2.31 - 2.25 (m, 3H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 3H), 1.00 - 0.93 (m, 3H)

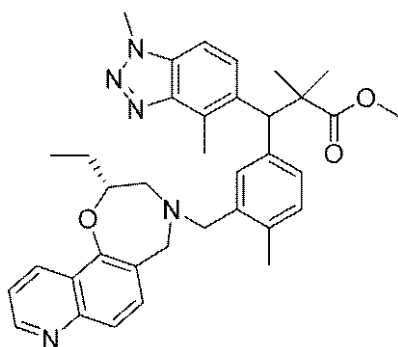
30

【0292】

## 実施例 28-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ [1,4] オキサゼピノ [7,6-f] キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアートの製造

【化 9 5】



40

参考例 10-(c) と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-

50

メチルフェニル) - 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (52 mg) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 28 - (b) で製造した (R) - 2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]キノリン (72 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.045 mL) を室温で加え、60℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (53 mg) を白色泡状物として得た。

10

マスペクトル (ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.93 - 8.86 (m, 1H), 8.69 - 8.61 (m, 1H), 7.72 - 7.56 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 6.98 (m, 5H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 3H), 4.08 - 3.89 (m, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 5H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.44 - 1.29 (m, 6H), 1.17 - 1.05 (m, 3H)

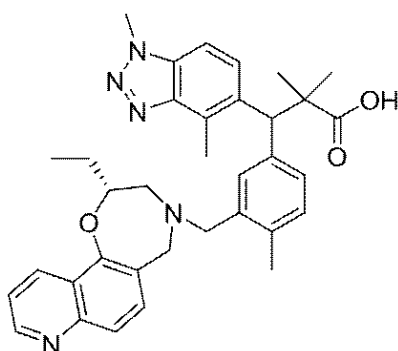
【0293】

実施例 28 - (b)

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]キノリン-4(5H)-イル)メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノ酸の製造

20

【化96】



30

実施例 28 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]キノリン-4(5H)-イル)メチル) - 4-メチルフェニル) - 2, 2-ジメチルプロパノアート (53 mg) のジメチルスルホキシド (1.8 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.896 mL) を室温で滴下し、70℃で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (DIOL シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

40

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.84 - 8.78 (m, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.00 (m, 4H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 3H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.06 - 2.86 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.83 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.19 (m, 6H), 1.11 - 1.01 (m, 3H)

50



【0294】

## 実施例29

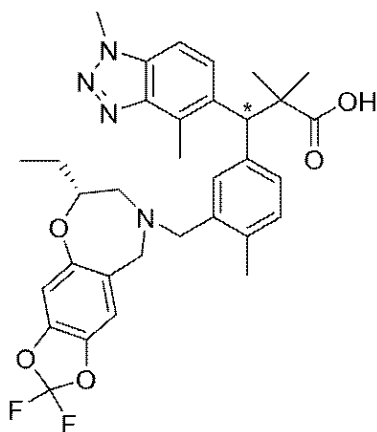
3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー1)

および

## 実施例30

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー2)

【化97】



実施例1-(b)と同様にして製造した3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(275mg)を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム:CHIRALPAK IG、移動相:CO<sub>2</sub>:メタノール=85:15)した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例29の化合物(93mg)を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例30の化合物(97mg)を白色固体として得た。

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム:CHIRALPAK IC-3 4.6×150mm

溶離液:0.1%ギ酸水溶液/アセトニトリル アセトニトリル比率(%)=10(0min)→90(10min)

流速:0.8mL/min

温度:40℃

検出波長:254nm

保持時間:実施例29は7.59min、実施例30は8.03min

(実施例29)

マスペクトル(ESI, m/z):607[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.74(d, J=8.9Hz, 1H), 7.50(d, J=8.9Hz, 1H), 7.20(dd, J=1.9, 7.9Hz, 1H), 7.08(d, J=7.9Hz, 1H), 6.98

(d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.98 - 4.75 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.88 (d,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.56 (d,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 1H), 0.93 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)

(実施例 30)

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 607 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  : 7.70 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (dd,  $J=1.7, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.96 - 4.76 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.86 (d,  $J=14.3\text{Hz}$ , 1H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 4H), 0.96 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)

10

【0295】

実施例 31

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5,6-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 1)

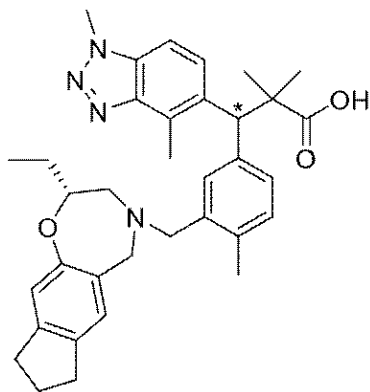
および

実施例 32

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5,6-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 2)

20

【化98】



30

実施例 3-(b)と同様にして製造した 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5,6-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (243 mg) を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IB、移動相: CO<sub>2</sub>:メタノール メタノール比率 (%) = 30 (0 min) → 10 (3 min) → 10 (28 min) → 30 (28.1 min) → 30 (30 min)) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 31 の化合物 (103 mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 32 の化合物 (108 mg) を白色固体として得た。

40

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IC-3 4.6 × 150 mm

50

溶離液：0.1%ギ酸水溶液／アセトニトリル アセトニトリル比率(%) = 20 (0 min) → 60 (10 min) → 60 (15 min)

流速：0.8 mL/min

温度：40℃

検出波長：254 nm

保持時間：実施例31は8.61 min、実施例32は9.06 min

(実施例31)

マスペクトル (ESI, m/z) : 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.76 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 3.83 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 3H), 2.89 - 2.67 (m, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.49 - 1.10 (m, 8H), 0.94 (t, J=7.4 Hz, 3H)

(実施例32)

マスペクトル (ESI, m/z) : 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.86 (d, J=13.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 4H), 2.91 - 2.67 (m, 9H), 2.25 (s, 3H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.52 - 1.16 (m, 8H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H)

【0296】

実施例33

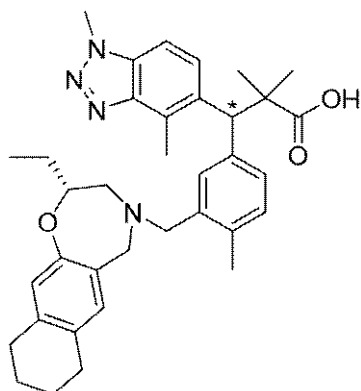
3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー1)

および

実施例34

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー2)

【化99】



実施例4-(b)と同様にして製造した3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(272 mg)を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム：CHIRALPAK IB、移動相：CO<sub>2</sub>：メタノール メタノール比率(%) = 30 (0 min) → 5 (7 min)

n) → 5 (15 min) → 30 (16 min) → 30 (19 min) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル／水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 33 の化合物 (111 mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル／水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 34 の化合物 (109 mg) を白色固体として得た。

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IG-3 4.6 × 150 mm

溶離液: ヘキサン／エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0 min) → 90 (10 min) → 90 (15 min) 流速: 0.8 mL/min

温度: 40 °C

検出波長: 254 nm

保持時間: 実施例 33 は 6.11 min、実施例 34 は 7.80 min

(実施例 33)

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 4H), 2.93 - 2.53 (m, 9H), 2.26 (s, 3H), 1.85 - 1.70 (m, 4H), 1.52 - 1.12 (m, 8H), 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3H)

(実施例 34)

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.72 - 6.63 (m, 2H), 4.98 - 4.80 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.72 - 3.47 (m, 4H), 2.94 - 2.57 (m, 9H), 2.25 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 4H), 1.52 - 1.16 (m, 8H), 0.96 (t, J=7.5 Hz, 3H)

【0297】

実施例 35

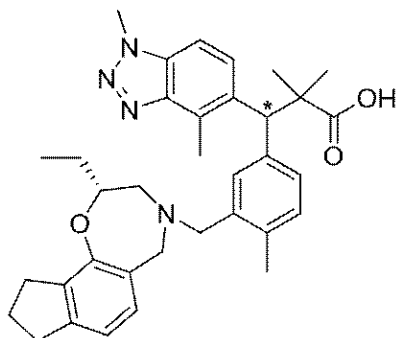
3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R)-2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 1)

および

実施例 36

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R)-2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 2)

【化100】



実施例 6 - (b) と同様にして製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3, 5, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロ - 4 H - インデノ [5, 4 - f] [1, 4] オキサゼピノ - 4 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (227 mg) を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IF、移動相: CO<sub>2</sub>:メタノール メタノール比率 (%) = 15 (0 min) → 15 (40 min)) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 35 の化合物 (65 mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 36 の化合物 (63 mg) を白色固体として得た。

10

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IG-3 4.6 × 150 mm

溶離液: ヘキサン/エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0 min) → 90 (10 min) → 90 (15 min)

流速: 0.8 mL/min

温度: 40 °C

検出波長: 254 nm

保持時間: 実施例 35 は 4.82 min、実施例 36 は 6.34 min

(実施例 35)

20

マスペクトル (ESI, m/z): 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.69 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 (dd, J=1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.59 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.77 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 5H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.21 (m, 4H), 1.01 (t, J=7.0 Hz, 3H)

(実施例 36)

マスペクトル (ESI, m/z): 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.71 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=1.8, 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.27 (s, 3H), 3.79 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 5H), 2.80 - 2.67 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.56 - 1.42 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 7H), 1.01 (t, J=7.3 Hz, 3H)

30

【0298】

実施例 37

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - b] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 1)

40

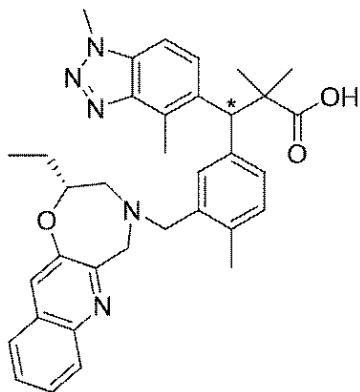
および

実施例 38

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - b] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 2)

50

## 【化 101】



実施例 10 - (b) と同様にして製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - b] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (130 mg) を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: CO<sub>2</sub> : メタノール メタノール比率 (%) = 30 (0 min) → 30 (20 min)) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 37 の化合物 (45 mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を 2 回行うことにより、実施例 38 の化合物 (39 mg) を白色固体として得た。

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IG-3 4.6 × 150 mm

溶離液: ヘキサン / エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0 min) → 90 (15 min)

流速: 0.8 mL / min

温度: 40 °C

検出波長: 254 nm

保持時間: 実施例 37 は 6.65 min、実施例 38 は 8.27 min

(実施例 37)

マスペクトル (ESI, m/z): 576 [M - H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.97 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 - 6.99 (m, 3H), 5.21 - 4.47 (m, 1H), 4.38 - 4.01 (m, 5H), 3.84 - 3.43 (m, 3H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.61 - 1.46 (m, 1H), 1.44 - 1.07 (m, 7H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H)

(実施例 38)

マスペクトル (ESI, m/z): 576 [M - H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.38 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.96 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 4H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.39 - 1.19 (m, 7H), 0.99 (t, J=7.3 Hz, 3H)

## 【0299】

実施例 39

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6

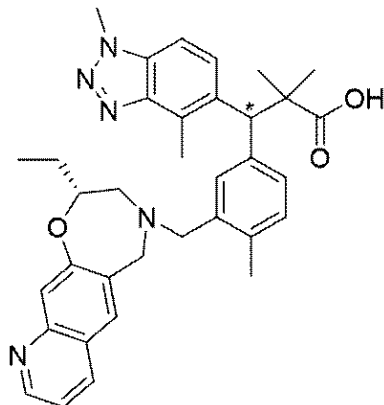
， 7 - g ] キノリン - 4 ( 5 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ( ジアステレオマー 1 )

および

#### 実施例 4 0

3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] オキサゼピノ [ 6 , 7 - g ] キノリン - 4 ( 5 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸 ( ジアステレオマー 2 )

【化 1 0 2】



実施例 1 1 - ( b ) と同様にして製造した 3 - ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) - 3 - ( 3 - ( ( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] オキサゼピノ [ 6 , 7 - g ] キノリン - 4 ( 5 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルフェニル ) - 2 , 2 - ジメチルプロパン酸を含む粗生成物 ( 1 9 3 m g ) を超臨界流体クロマトグラフィーで精製 ( カラム : K i n e t i x B i p h e n y l 、移動相 : C O <sub>2</sub> : メタノール メタノール比率 = 3 0 % ) した。標記化合物を含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 ( カラム : C H I R A L P A K I B 、移動相 : C O <sub>2</sub> : メタノール メタノール比率 ( % ) = 3 0 ( 0 m i n ) → 3 0 ( 3 0 m i n ) ) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 3 9 の化合物 ( 6 0 m g ) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を 2 回行うことにより、実施例 4 0 の化合物 ( 5 6 m g ) を白色固体として得た。

( 高速液体クロマトグラフィー分析 )

カラム : C H I R A L P A K I C - 3 4 . 6 × 1 5 0 m m

溶離液 : 0 . 1 % ギ酸水溶液 / 0 . 1 % ギ酸のアセトニトリル溶液 0 . 1 % ギ酸のアセトニトリル溶液比率 ( % ) = 3 0 ( 0 m i n ) → 6 0 ( 1 0 m i n )

流速 : 0 . 8 m L / m i n

温度 : 4 0 ° C

検出波長 : 2 5 4 n m 保持時間 : 実施例 3 9 は 5 . 2 5 m i n 、実施例 4 0 は 6 . 8 0 m i n

( 実施例 3 9 )

マスペクトル ( E S I , m / z ) : 5 7 8 [ M + H ] <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR スペクトル ( 4 0 0 M H z , C D <sub>3</sub> O D ) δ : 8.85 - 8.70 ( m , 1 H ) , 8.23 - 8.13 ( m , 1 H ) , 7.81 - 7.70 ( m , 1 H ) , 7.54 ( s , 1 H ) , 7.50 ( s , 1 H ) , 7.48 - 7.40 ( m , 2 H ) , 7.21 - 7.15 ( m , 1 H ) , 7.11 - 7.03 ( m , 2 H ) , 4.98 - 4.75 ( m , 1 H ) , 4.24 ( s , 3 H ) , 4.08 - 3.74 ( m , 3 H ) , 3.65 - 3.48 ( m , 2 H ) , 2.94 - 2.81 ( m , 2 H ) , 2.68 ( s , 3 H ) , 2.27 ( s , 3 H ) , 1.63 - 1.48 ( m , 1 H ) , 1.40 - 1.21 ( m , 7 H ) , 1.00 ( t , J = 7.4 H z , 3 H )

## (実施例 40)

マススペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 578  $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$  スペクトル (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 8.82 - 8.72 (m, 1H), 8.23 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.68 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J=1.8, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 5.06 - 4.72 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.01 (d,  $J=14.1\text{Hz}$ , 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.44 - 1.20 (m, 7H), 1.03 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H)

【0300】

## 実施例 41

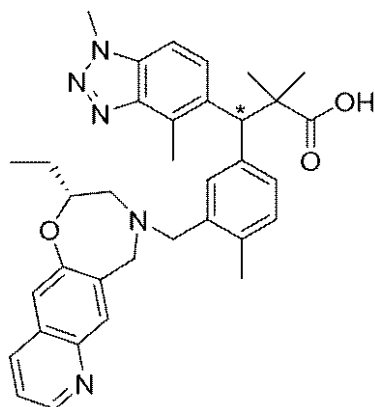
3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 1)

および

## 実施例 42

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 2)

【化103】



実施例 12 - (b) と同様にして製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (149 mg) を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IB、移動相:  $\text{CO}_2$  : メタノール メタノール比率 (%) = 50 (0 min)  $\rightarrow$  15 (2 min)  $\rightarrow$  15 (13 min)  $\rightarrow$  50 (13.5 min)  $\rightarrow$  50 (15 min)) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 41 の化合物 (51 mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 42 の化合物 (64 mg) を白色固体として得た。

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IC-3  $4.6 \times 150\text{mm}$

溶離液: 0.1% ギ酸水溶液 / 0.1% ギ酸のアセトニトリル溶液 0.1% ギ酸のアセトニトリル溶液比率 (%) = 10 (0 min)  $\rightarrow$  40 (10 min)  $\rightarrow$  40 (15 min)

流速: 0.8 mL / min



温度：40℃

検出波長：254nm

保持時間：実施例41は12.38min、実施例42は13.44min

(実施例41)

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.16 - 7.01 (m, 3H), 4.96 - 4.75 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.09 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.92 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.63 (d, J=13.1Hz, 1H), 3.52 (d, J=13.1Hz, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.59 - 1.18 (m, 8H), 0.98 (t, J=7.5Hz, 3H)

(実施例42)

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.73 (dd, J=1.5, 4.2Hz, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.76 - 7.65 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 3H), 7.24 - 6.98 (m, 3H), 5.00 - 4.76 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.06 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.89 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 2.93 - 2.76 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (s, 8H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)

【0301】

実施例43

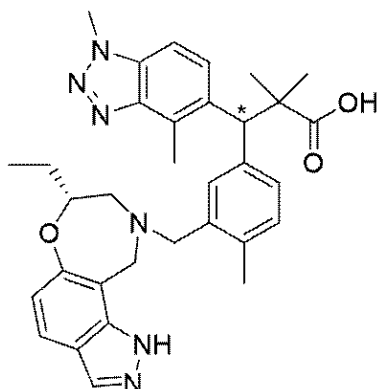
3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー1)

および

実施例44

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー2)

【化104】



実施例20-(b)と同様にして製造した3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(199mg)を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム:CHIRALPAK IB、移動相:CO<sub>2</sub>:メタノール メタノール比率(%)=30(0min)→10(8min)→10(9min)→30(10min)→30(13min))した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混

合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 43 の化合物 (77 mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル／水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 44 の化合物 (79 mg) を白色固体として得た。(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム：CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

溶離液：ヘキサン／エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0 min) → 60 (15 min)

流速：0.8 mL/min

温度：40℃

検出波長：254 nm

保持時間：実施例 43 は 8.14 min、実施例 44 は 9.33 min

(実施例 43)

マスペクトル (ESI, m/z) : 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.77 (m, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 4H), 4.12 - 3.99 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.84 - 2.60 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 1H), 1.37 - 1.08 (m, 7H), 0.90 (t, J=7.3 Hz, 3H)

(実施例 44)

マスペクトル (ESI, m/z) : 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.95 (s, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 7.04 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.96 - 4.83 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 4H), 4.02 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.89 - 2.64 (m, 5H), 2.24 (s, 3H), 1.56 - 1.40 (m, 1H), 1.39 - 1.08 (m, 7H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H)

【0302】

実施例 45

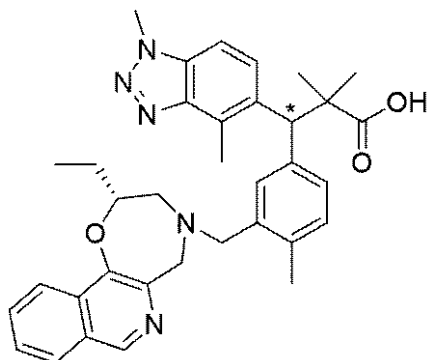
3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 1)

および

実施例 46

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー 2)

【化105】



実施例 25-(b) と同様にして製造した 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,

3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (243mg) を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: CO<sub>2</sub>:メタノール メタノール比率 (%) = 30 (0min) → 30 (20min)) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例45の化合物 (90mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例46の化合物 (90mg) を白色固体として得た。

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IG-3 4.6 × 150mm

溶離液: ヘキサン/エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0min) → 90 (10min) → 90 (15min)

流速: 0.8 mL/min

温度: 40°C

検出波長: 254nm

保持時間: 実施例45は7.15min、実施例46は9.01min

(実施例45)

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.87 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.12 - 8.04 (m, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.68 (ddd, J=1.1, 7.0, 8.2Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 4.98 - 4.76 (m, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 5H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (t, J=7.5Hz, 3H)

(実施例46)

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.83 (s, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H), 1.40 - 1.17 (m, 6H), 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H)

[0303]

実施例47

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー1)

および

実施例48

3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-c] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー2)

10

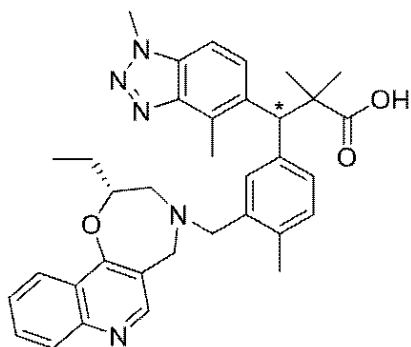
20

30

40

50

## 【化 106】



10

実施例 26 - (b) と同様にして製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (345mg) を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: CO<sub>2</sub> : メタノール メタノール比率 (%) = 25 (0min) → 25 (30min)) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 47 の化合物 (99mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル / 水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 48 の化合物 (99mg) を白色固体として得た。

20

(高速液体クロマトグラフィー分析)

カラム: CHIRALPAK IC-3 4.6 × 150mm

溶離液: ヘキサン / エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0min) → 90 (10min) → 90 (15min)

流速: 0.8mL/min

温度: 40℃

検出波長: 254nm

保持時間: 実施例 47 は 7.08min、実施例 48 は 8.13min

30

(実施例 47)

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.38 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.00 - 7.94 (m, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 4H), 4.07 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (t, J=7.4Hz, 3H)

(実施例 48)

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.36 (s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 8.00 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 4.02 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.84 (d, J=14.9Hz, 1H), 3.73 - 3.58 (m, 2H), 3.04 - 2.88 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.4Hz, 3H)

40

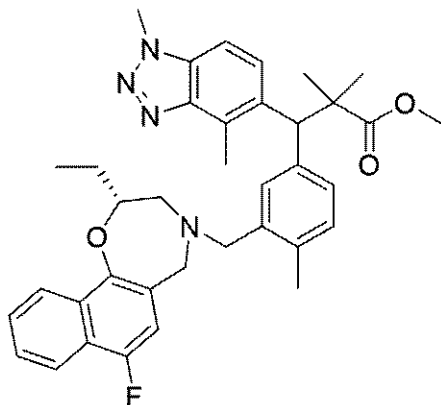
## 【0304】

実施例 49 - (a)

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

50

－イル)－3－(3－((R)－2－エチル－7－フルオロ－2,3－ジヒドロナフト  
[2,1-f][1,4]オキサゼピン－4(5H)－イル)メチル)－4－メチルフェ  
ニル)－2,2－ジメチルプロパノートの製造  
【化107】



10

参考例10－(c)と同様にして製造したメチル 3－(3－(クロロメチル)－4－  
メチルフェニル)－3－(1,4－ジメチル－1H－ベンゾ[d][1,2,3]トリア  
ゾール－5－イル)－2,2－ジメチルプロパノート(41mg)のアセトニトリル(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例49－(d)で製造した(R)－2  
－エチル－7－フルオロ－2,3,4,5－テトラヒドロナフト[2,1-f][1,4]  
]オキサゼピン 塩酸塩(43mg)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(0.  
053mL)を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和  
塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩  
水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシ  
リカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物  
(60mg)を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル(DUIS, m/z): 609 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.36 - 8.26 (m, 1H), 8.10  
- 8.00 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.38 - 7.19 (m, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H),  
6.75 - 6.59 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 3H), 4.14 - 4.02 (m, 1H), 3.  
97 - 3.81 (m, 1H), 3.71 - 3.41 (m, 6H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 3  
H), 2.27 (s, 3H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.22 (m, 6H  
) , 1.17 - 1.05 (m, 3H)

30

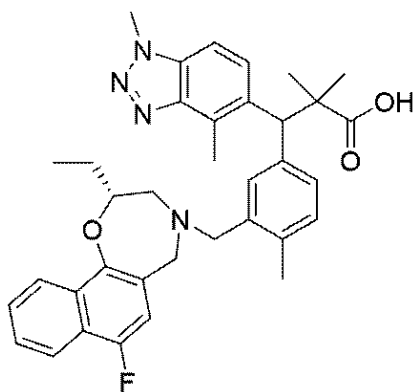
【0305】

実施例49－(b)

3－(1,4－ジメチル－1H－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－5－イル)  
－3－(3－((R)－2－エチル－7－フルオロ－2,3－ジヒドロナフト[2,1-  
f][1,4]オキサゼピン－4(5H)－イル)メチル)－4－メチルフェニル)－  
2,2－ジメチルプロパン酸の製造

40

## 【化 108】



10

実施例 49 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (60 mg) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.493 mL) を室温で滴下し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、1 時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (56 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 593 [M - H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.32 - 8.23 (m, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.78 - 7.66 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 6.75 - 6.65 (m, 1H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 4.04 - 3.66 (m, 3H), 3.64 - 3.51 (m, 2H), 3.04 - 2.83 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 3H), 1.82 - 1.64 (m, 1H), 1.56 - 1.23 (m, 7H), 1.10 - 0.98 (m, 3H)

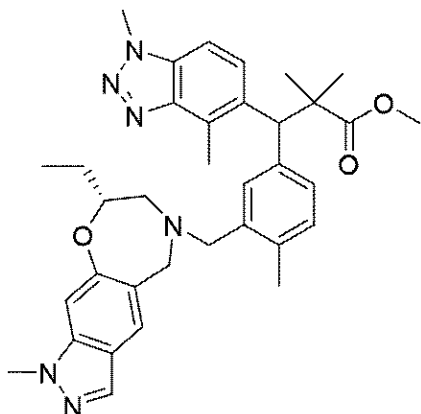
## 【0306】

実施例 50 - (a)

30

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 1 - メチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

## 【化 109】



40

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (72 mg) のアセトニトリル (

50

マススペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 595  $[M+H]^+$

10

实施例 50 - (b)

20

CC1=CC=C(C=C1)CN2C(=O)C(C)(C)C2C3=CC=C(C=C3)C4=CC(=CC=C4)N5N=CN=C5

30

40

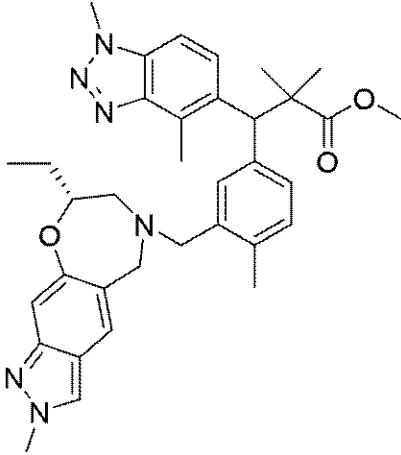
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 581  $[M+H]^+$

50

【 0 3 0 8 】

## 実施例 51 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造  
【化 111】



10

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (24 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 51 - (b) で製造した (R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール (21 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.053 mL) を室温で順次加え、60℃で4時間撹拌した。その後、室温で14時間静置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒：酢酸エチル：メタノール) することにより、標記化合物 (50 mg) を淡黄色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 595 [M+H]<sup>+</sup>

30

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.05 - 7.97 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 5H), 5.01 - 4.73 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 4.20 - 4.14 (m, 3H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.40 (m, 7H), 2.89 - 2.68 (m, 5H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 1.62 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.19 (m, 7H), 1.07 - 0.95 (m, 3H)

【0309】

## 実施例 51 - (b)

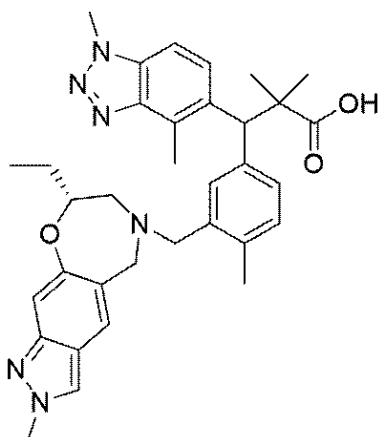
3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

40

50



## 【化 1 1 2】



実施例 5 1 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (48 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、攪拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.061 mL) を室温に加え、70°C で 5 時間攪拌した。さらに、1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.061 mL) を攪拌下に 70°C で加え、70°C で 1.5 時間攪拌した。室温で 14 時間静置した。反応終了後、2 M 塩酸を加えて pH 5.8 に調整した。析出した固体を濾取し、水で洗浄し、40°C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (20 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 581 [M+H]<sup>+</sup>

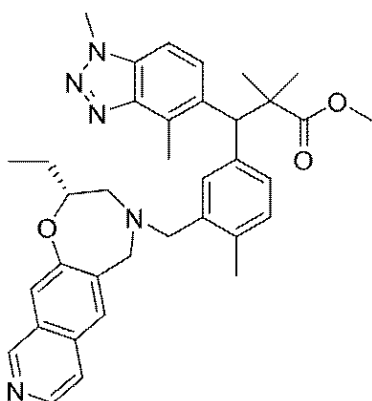
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.04 (m, 5H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.19 - 4.13 (m, 3H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.80 - 3.49 (m, 4H), 2.94 - 2.69 (m, 5H), 2.33 - 2.23 (m, 3H), 1.65 - 1.47 (m, 1H), 1.42 - 1.20 (m, 7H), 1.06 - 0.98 (m, 3H)

## 【0 3 1 0】

実施例 5 2 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

## 【化 1 1 3】



参考例 1 0 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (25 mg) のアセトニトリル (

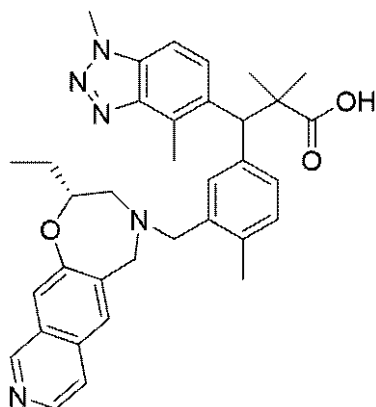
3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 5 2 - (d) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] イソキノリン 2 塩酸塩 (19 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.043 mL) を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (24 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.16 (s, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 7.65 - 7.49 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 3H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 5H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 3H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 1.71 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.21 (m, 7H), 1.12 - 1.02 (m, 3H) [0311]

実施例 5 2 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造  
【化114】



実施例 5 2 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - g] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (24 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.406 mL) を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.2 に調整した。その混合液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (11 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.12 (s, 1H), 8.38 - 8.29 (m, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 3H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 4.96 - 4.78 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m,

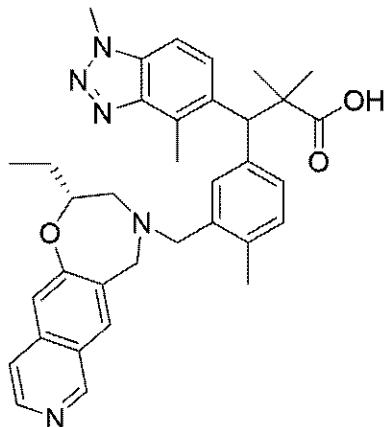
2H), 2.71 - 2.63 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.41 - 1.23 (m, 7H), 1.08 - 0.98 (m, 3H)

【0312】

#### 実施例53

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化115】



参考例53-(c)で製造した(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]イソキノリン 2塩酸塩(55mg)のジクロロメタン(3mL)懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例23-(g)と同様にし製造した3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(63mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.065mL)を室温で順次加え、室温で1時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(74mg)を撹拌下に室温で加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル, 溶出溶媒; 酢酸エチル:メタノール)し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム: SFC-B、移動相: CO<sub>2</sub>/メタノール メタノール比率(%)=30(0min)→30(10min))し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させ、凍結乾燥することにより、標記化合物(58mg)を白色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 9.07 (s, 1H), 8.38 - 8.30 (m, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 3H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.27 - 7.00 (m, 3H), 5.06 - 4.67 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 3H), 4.10 - 3.72 (m, 3H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 2.97 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 3H), 1.69 - 1.18 (m, 8H), 1.08 - 0.94 (m, 3H)

【0313】

#### 実施例54-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-7-フルオロ-2,3-ジヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

10

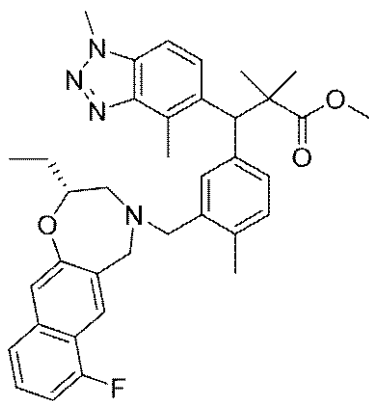
20

30

40

50

## 【化 1 1 6】



10

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (31 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 54 - (i) で製造した (R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン (29 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.053 mL) を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (44 mg) を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 609 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.01 (m, 4H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 3H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.69 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 7H), 1.11 - 1.00 (m, 3H)

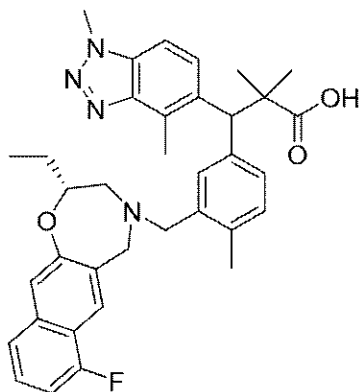
30

## 【0314】

## 実施例 54 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 1 1 7】



40

実施例 54 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 7 - フ

50

ルオロー 2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノート (44 mg) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.361 mL) を室温で滴下し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、1 時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (37 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 593 [M-H]<sup>-</sup>

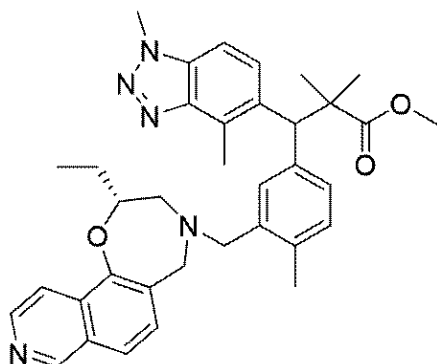
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 7.84 - 7.66 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.03 (m, 4H), 4.96 - 4.81 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 1.42 - 1.20 (m, 7H), 1.06 - 0.96 (m, 3H)

【0315】

実施例 55 - (a)

メチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ( (R) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] イソキノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノートの製造

【化118】



参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3- (3- (クロロメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノート (63 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 55 - (c) で製造した (R) -2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-f] イソキノリン 塩酸塩 (52 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.113 mL) を室温で順次加え、60 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (35 mg) を無色油状物として得た。

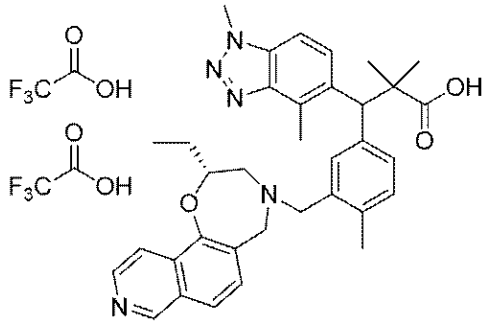
マスペクトル (ESI, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.24 - 9.17 (m, 1H), 8.58 - 8.50 (m, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.63 - 7.38 (m, 2H), 7.32 - 6.81 (m, 5H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.07 - 3.40 (m, 8H), 3.07 - 2.94 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.21 (m, 6H), 1.17 - 1.07 (m, 3H)

【0316】

実施例 55 - (b)

3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)  
 -3-(3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパン酸 2トリフルオロ酢酸塩の製造  
 【化119】



10

実施例55-(a)で製造したメチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート (34mg) のジメチルスルホキシド (1.5mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1M水酸化カリウム水溶液 (0.575mL) を室温で滴下し、70℃で4時間撹拌した。反応終了後、1M塩酸を加えてpH5に調整した。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相HPLCで精製 (溶出溶媒; アセトニトリル: 0.5% T F A 水溶液) し、標記化合物を含む画分を合一した。この溶液を凍結乾燥することにより、標記化合物 (12mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ: 9.47 - 9.38 (m, 1H), 8.63 - 8.56 (m, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 1H), 7.71 - 7.13 (m, 6H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 3H), 3.73 - 3.45 (m, 7H), 2.72 - 2.61 (m, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 3H), 1.80 - 1.43 (m, 2H), 1.34 - 1.14 (m, 6H), 1.09 - 0.96 (m, 3H)

30

【0317】

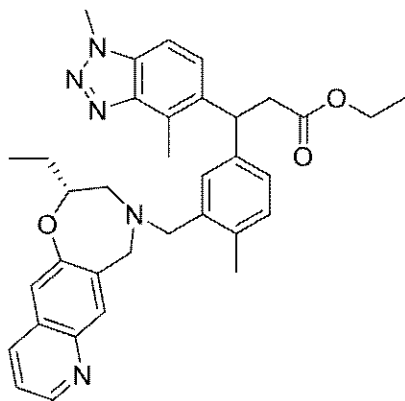
実施例56-(a)

エチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)プロパノアートの製造

40

50

## 【化 1 2 0】



参考例 56 - (c) で製造したエチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) プロパノアート (30 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 12 - (c) と同様にして製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (20 mg) を室温に加え、室温で 0.5 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (35 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で 14 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (37 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

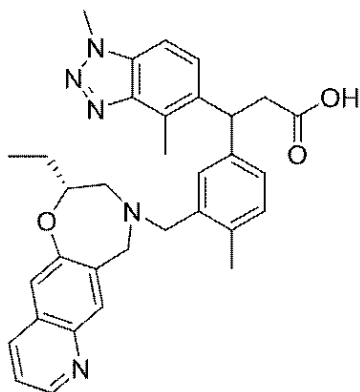
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 7.14 - 7.04 (m, 3H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 3H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.75 (m, 4H), 3.69 - 3.52 (m, 2H), 3.22 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 6H)

## 【0318】

## 実施例 56 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) プロパン酸の製造

## 【化 1 2 1】



実施例 56 - (a) で製造したエチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3

ージヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) プロパノアート (35 mg) のエタノール (1 mL) / 水 (1 mL) の混合溶液に、攪拌しながら水酸化リチウム (6 mg) を室温に加え、85℃で2時間攪拌した。反応終了後、1 M 塩酸を加えて pH 5 に調整した。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (25 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 550 [M+H]<sup>+</sup>

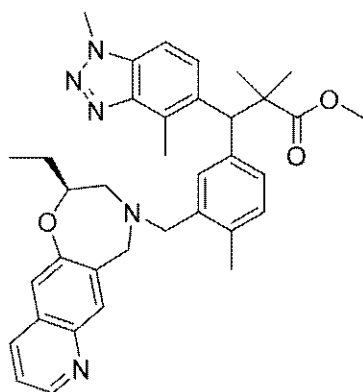
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.78 - 8.72 (m, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.39 (m, 4H), 7.17 - 7.04 (m, 3H), 4.98 - 4.91 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 3H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 1.64 - 1.50 (m, 1H), 1.40 - 1.24 (m, 1H), 1.05 - 0.96 (m, 3H)

【0319】

実施例 57 - (a)

メチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3 - (3 - ((S) -2-エチル-2, 3-ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

【化122】



参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3 - (3 - (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (150 mg) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら塩化チオニル (0.043 mL) を室温で滴下し、室温で15分間攪拌した。その後、反応溶液を濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.201 mL) および参考例 57 - (b) で製造した (S) -2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン (94 mg) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液を室温で滴下し、80℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (198 mg) を微黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.85 - 8.80 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.44 - 7.23 (m, 3H),



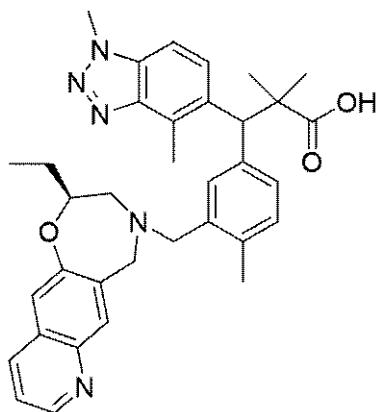
7.11 - 6.99 (m, 3H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 4H), 3.95 - 3.74 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 2.96 - 2.73 (m, 5H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 1.70 - 1.55 (m, 1H), 1.43 - 1.29 (m, 7H), 1.11 - 0.98 (m, 3H)

【0320】

実施例57-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化123】



実施例57-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート (197mg) のジメチルスルホキシド (4mL) 溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液 (1.66mL) を75℃で滴下し、75℃で4時間攪拌した。反応終了後、水 (4mL) を加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (DIO Lシリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (164mg) を微黄色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 3H), 7.21 - 7.03 (m, 3H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 2H), 2.96 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 1.64 - 1.48 (m, 1H), 1.43 - 1.20 (m, 7H), 1.09 - 0.96 (m, 3H)

【0321】

実施例57-(c)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー1)

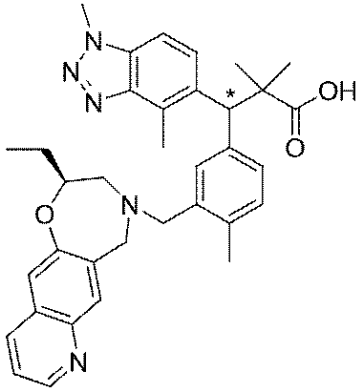
および

実施例58

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジ

メチルプロパン酸（ジアステレオマー２）  
の製造

【化１２４】



実施例５７－（ｂ）で製造した３－（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－５－イル）－３－（３－（（（Ｓ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサゼピノ［７，６－ｇ］キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－２，２－ジメチルプロパン酸をキラル高速液体クロマトグラフィーで分離精製（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ，移動相：ヘキサン／エタノール）した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮することにより、実施例５７－（ｃ）の化合物（４１ｍｇ）を白色固体として得た。また、後に溶出する画分を減圧濃縮することにより、実施例５８の化合物（３８ｍｇ）を白色固体として得た。

（高速液体クロマトグラフィー分析）

カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＩＣ－３ ４．６×１５０ｍｍ

溶離液：ヘキサン／エタノール エタノール比率（％）＝１０（０ｍｉｎ）→９０（１０ｍｉｎ）

流速：０．８ｍＬ／ｍｉｎ

温度：４０℃

検出波長：２５４ｎｍ

保持時間：実施例５７－（ｃ）は６．８１ｍｉｎ、実施例５８は７．５４ｍｉｎ

（実施例５７－（ｃ））

マスペクトル（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７８［Ｍ＋Ｈ］<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤ<sub>3</sub>ＯＤ）δ： ８．７７－８．７１（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．２３（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．１０－３．７７（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｄ，Ｊ＝１３．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄ，Ｊ＝１３．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．２５（ｍ，７Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，３Ｈ）

（実施例５８）

マスペクトル（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：５７８［Ｍ＋Ｈ］<sup>+</sup>

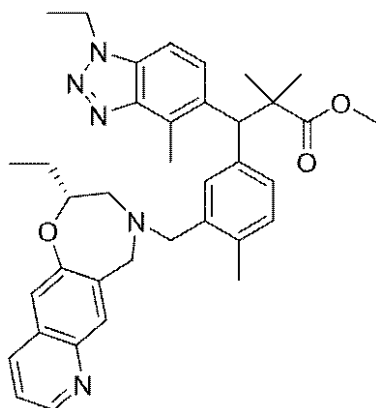
<sup>1</sup>H-NMRスペクトル（４００ＭＨｚ，ＣＤ<sub>3</sub>ＯＤ）δ： ８．７８－８．７２（ｍ，１Ｈ），８．３０－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．０３（ｍ，３Ｈ），４．９２（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１４．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝１４．１ Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１３．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１３．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３２－１．１９（ｍ，４Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）

【０３２２】

実施例５９－（ａ）

メチル ３－（３－（（（Ｒ）－２－エチル－２，３－ジヒドロ－［１，４］オキサゼピノ［７，６－ｇ］キノリン－４（５Ｈ）－イル）メチル）－４－メチルフェニル）－３－（１－エチル－４－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－５－イル

)-2, 2-ジメチルプロパノートの製造  
【化125】



10

参考例59-(f)と同様にして製造したメチル 3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノート(33mg)のジクロロメタン(2mL)溶液にアルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル(0.009mL)を室温で滴下し、室温で15分間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣にアセトニトリル(2mL)を加え、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.044mL)を加えた。さらに、参考例12-(c)と同様にして製造した(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン(20mg)のアセトニトリル(2mL)溶液を撹拌下に室温で滴下し、80℃で5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(38mg)を微黄色油状物として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.77-8.70 (m, 1H), 8.31-8.22 (m, 1H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.18-7.02 (m, 3H), 4.91-4.82 (m, 1H), 4.74-4.61 (m, 2H), 4.14-4.02 (m, 1H), 3.98-3.73 (m, 2H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.49-3.42 (m, 3H), 2.92-2.75 (m, 2H), 2.74-2.65 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 3H), 1.62-1.47 (m, 4H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.34-1.28 (m, 4H), 1.05-0.94 (m, 3H)

30

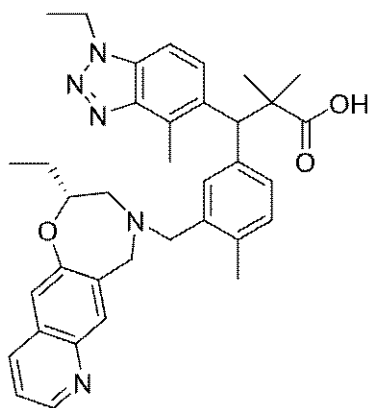
【0323】

実施例59-(b)

3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

40

## 【化 1 2 6】



10

実施例 59 - (a) で製造したメチル 3 - (3 - ( (R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1 - エチル - 4 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (36 mg) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、攪拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.090 mL) を 75°C で滴下し、75°C で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応液に水 (4 mL) を加え、2 M 塩酸で pH 5.5 に調整した。その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (26 mg) を微黄色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.79 - 7.68 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 4.98 - 4.90 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 4H), 1.43 - 1.26 (m, 7H), 1.06 - 0.95 (m, 3H)

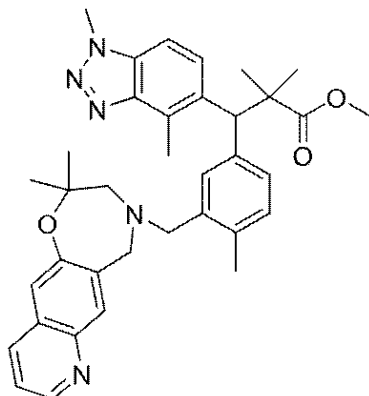
30

## 【化 1 2 7】

## 実施例 60 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ( (2, 2 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

## 【化 1 2 7】



40

参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベン

50

ゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (70 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.020 mL) を室温で滴下し、室温で15分間撹拌した。その後、反応溶液を濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL) および参考例 60 - (b) で製造した 2, 2 - ジメチル-2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (44 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液を室温で滴下し、80℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (64 mg) を微黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

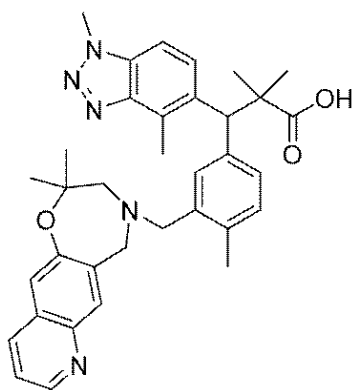
<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.74 - 8.68 (m, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 4.89 - 4.84 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.75 - 3.62 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.08 (s, 3H)

【0325】

実施例 60 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル-2, 3 - ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン-4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノ酸の製造

【化128】



実施例 60 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) - 3 - (3 - ((2, 2 - ジメチル-2, 3 - ジヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン-4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (62 mg) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.157 mL) を 75℃で滴下し、75℃で4時間撹拌した。反応終了後、水 (4 mL) を加えた。その後、2 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (DIOL シリカゲル, 溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (46 mg) を微黄色泡状物として得た。マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.73 - 8.67 (m, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m,

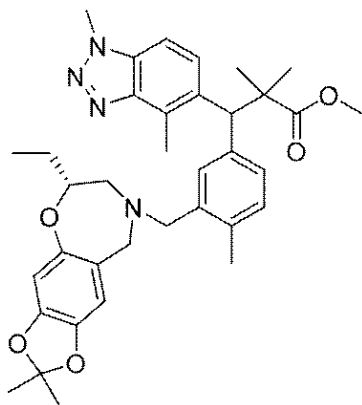
1H), 4.93 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.77 - 3.60 (m, 4H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.09 (s, 3H)

【0326】

実施例61-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジメチル-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化129】



参考例10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノート(25mg)のアセトニトリル(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例61-(e)で製造した(R)-6-エチル-2,2-ジメチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン(17mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.043mL)を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(32mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 613 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 7.16 - 6.95 (m, 3H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 6.26 - 6.12 (m, 1H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 3H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.32 (m, 6H), 2.86 - 2.75 (m, 5H), 2.28 - 2.22 (m, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 6H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.43 - 1.17 (m, 7H), 1.04 - 0.92 (m, 3H)

【0327】

実施例61-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2,2-ジメチル-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノ酸の製造

10

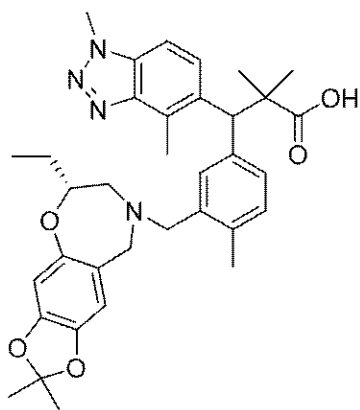
20

30

40

50

## 【化 1 3 0】



10

実施例 6 1 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - [1, 3] ジオキサソロ [4', 5': 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピノ - 8 (9 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (32 mg) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.216 mL) を室温で滴下し、70℃で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.5 に調整した。その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (17 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 599 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 2H), 6.42 - 6.36 (m, 1H), 6.22 - 6.03 (m, 1H), 4.97 - 4.92 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 3H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.70 - 3.36 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 4H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 1.68 - 1.56 (m, 6H), 1.50 - 1.13 (m, 8H), 1.01 - 0.87 (m, 3H)

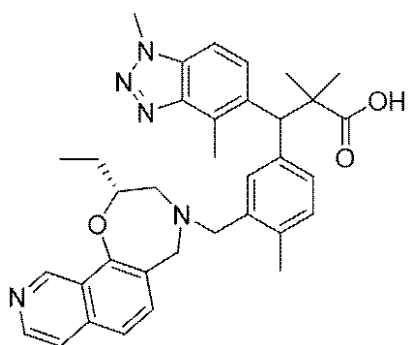
30

## 【化 1 3 1】

## 実施例 6 2

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] イソキノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 1 3 1】



40

参考例 6 2 - (d) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] イソキノリン 2 塩酸塩 (32 mg) のジクロロ

50

メタン（2 mL）懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 23 - (g) と同様に製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸（38 mg）および N, N - ジイソプロピルエチルアミン（0.038 mL）を室温で順次加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（44 mg）を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣にアキラル分取を行った。標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル／水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物（21 mg）を白色固体として得た。

10

マスペクトル（ESI, m/z）：578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル（400 MHz, CD<sub>3</sub>OD）δ：9.61 - 9.53 (m, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.49 - 6.94 (m, 6H), 5.05 - 4.73 (m, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.14 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.67 (m, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.08 - 2.87 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 3H), 1.85 - 1.46 (m, 2H), 1.42 - 1.18 (m, 6H), 1.15 - 1.01 (m, 3H)

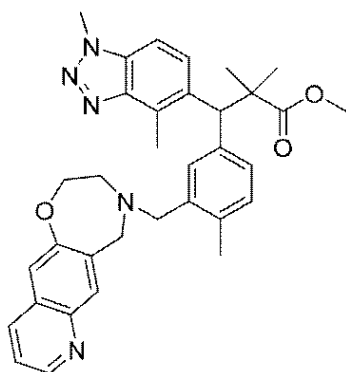
【0329】

実施例 63 - (a)

メチル 3 - (3 - ((2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

20

【化132】



30

参考例 10 - (c) と同様に製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート（201 mg）のアセトニトリル（10 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 63 - (b) で製造した 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン（106 mg）および N, N - ジイソプロピルエチルアミン（0.259 mL）を室温で順次加え、60℃で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（221 mg）を微黄色油状物として得た。

40

マスペクトル（DUIS, m/z）：564 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ：8.83 (dd, J = 1.6, 4.3 Hz, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 4.3, 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 - 6.98 (m, 3H), 4.

50

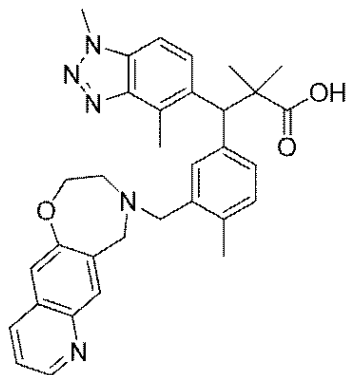


86 (s, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.43 - 1.29 (m, 6H)

【0330】

実施例63-(b)

3-(3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造【化133】



実施例63-(a)で製造したメチル 3-(3-(2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノアート(208mg)のジメチルスルホキシド(8mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.553mL)を室温に加え、70℃で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1M塩酸を加えて中和し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(159mg)を白色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z) : 550 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ : 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 4.98 - 4.79 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.15 - 4.08 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.69 - 3.56 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.42 - 1.25 (m, 6H)

【0331】

実施例64-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(6-エチル-1,6,7,9-テトラヒドロ-8H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]インダゾール-8-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアートの製造

10

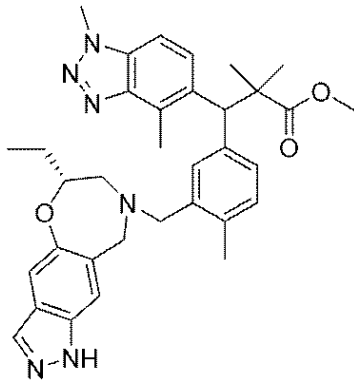
20

30

40

50

## 【化 1 3 4】



10

参考例 1 - (i) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (22 mg) および参考例 64 - (e) で製造した (R) - 6 - エチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール (10 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (20 mg) を室温で加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル、その後酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (29 mg) を淡黄色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 581 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR スペクトル (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.99 - 7.00 (m, 8H), 5.06 - 4.73 (m, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 3H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.81 - 3.24 (m, 7H), 2.89 - 2.66 (m, 5H), 2.31 - 2.16 (m, 3H), 1.80 - 0.75 (m, 11H)

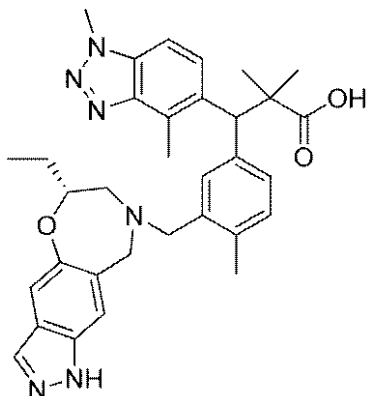
## 【0 3 3 2】

## 実施例 64 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 1, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノ酸の製造

30

## 【化 1 3 5】



40

実施例 64 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 1, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (29 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液

50

(0.100 mL) を室温で滴下し、70℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水および2 M塩酸を加えて攪拌した。析出した固体を濾取し、水で洗浄し、50℃で減圧乾燥した。また、濾液を酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。乾燥した固体および得られた残渣を合一し、超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム: Kinetex Biphenyl、移動相: CO<sub>2</sub>:メタノール メタノール比率(%) = 10(0 min) → 35(4 min) → 35(5 min) → 10(5.5 min) → 10(7 min)) した。標記化合物を含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物(4 mg)を白色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 567 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.64 (m, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 4.98 - 4.77 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.78 - 3.53 (m, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.63 (m, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 7H), 1.05 - 0.95 (m, 3H)

【0333】

実施例65-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-1-メチル-1,6,7,9-テトラヒドロ-8H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]インダゾール-8-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート

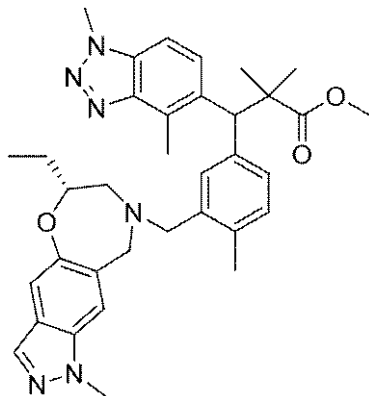
および

実施例66-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-6-エチル-2-メチル-2,6,7,9-テトラヒドロ-8H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]インダゾール-8-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート

の製造

【化136】



10

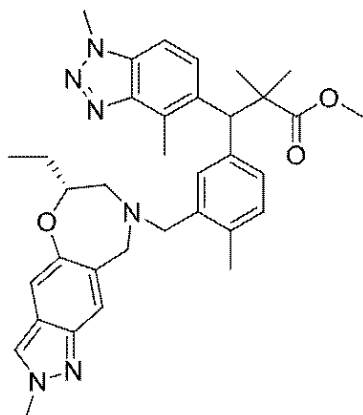
20

30

40

50

## 【化 1 3 7】



参考例 64-(d)と同様にして製造した(R)-6-エチル-7,8-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]インダゾール-9(6H)-オン(261mg)と炭酸カリウム(199mg)のジメチルホルムアミド(7mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらヨウ化メチル(0.092mL)を室温で加え、80℃で1.5時間撹拌した。次いで、ヨウ化メチル(0.045mL)と炭酸カリウム(106mg)を撹拌下に80℃で加え、80℃で1時間撹拌した。さらにヨウ化メチル(0.045mL)を撹拌下に80℃で加え、80℃で1時間撹拌した。さらにヨウ化メチル(0.045mL)を撹拌下に80℃で加え、80℃で3.5時間撹拌した。その後、室温まで放冷して終夜静置した。次いで、ヨウ化メチル(0.045mL)を撹拌下に80℃で加え、80℃で1.5時間撹拌した。さらに、ヨウ化メチル(0.045mL)を撹拌下に80℃で加え、80℃で1時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:酢酸エチル:メタノール)することにより、(R)-7-エチル-2-メチル-8,9-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-10(7H)-オンと(R)-7-エチル-1-メチル-8,9-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-10(7H)-オンの混合物(224mg)を黄色油状物として得た。

(R)-7-エチル-2-メチル-8,9-ジヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-10(7H)-オンと(R)-7-エチル-1-メチル-8,9-ジヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-10(7H)-オンの混合物(224mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化アルミニウムリチウムの2.5Mテトラヒドロフラン溶液(0.8mL)を室温で加え、50℃で3.5時間撹拌した。次いで、水素化アルミニウムリチウムの2.5Mテトラヒドロフラン溶液(0.5mL)を撹拌下に50℃で加え、50℃で1.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加え、1時間撹拌した。その後、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:酢酸エチル:メタノール)することにより、(R)-6-エチル-1-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]インダゾールと(R)-6-エチル-2-メチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]インダゾールの混合物(71mg)を無色油状物として得た。

参考例 10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノアート(160mg)のアセトニトリル(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら(R)-6-エチル-1-メチル-6,



状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 581 [M+H]<sup>+</sup>

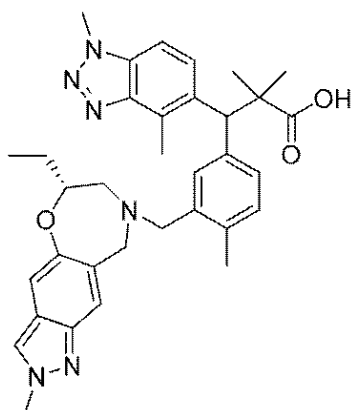
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.81 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 4H), 4.96 - 4.82 (m, 1H), 4.28 - 4.22 (m, 3H), 4.11 - 4.04 (m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 2.89 - 2.72 (m, 2H), 2.71 - 2.66 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.41 - 1.36 (m, 3H), 1.31 - 1.10 (m, 4H), 1.05 - 0.94 (m, 3H)

【0335】

実施例 66 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2 - メチル - 2, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

【化139】



実施例 66 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 6 - エチル - 2 - メチル - 2, 6, 7, 9 - テトラヒドロ - 8H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] インダゾール - 8 - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (36 mg) のジメチルスルホキシド (1 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.089 mL) を室温で加え、70 °C で 1 時間撹拌した。次いで、1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.089 mL) を撹拌下に 70 °C で加え、70 °C で 5.5 時間撹拌した。反応終了後、反応液に 1 M 塩酸を加えて pH 5.4 に調整し、さらに飽和食塩水を加えた。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (29 mg) を微黄色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 581 [M+H]<sup>+</sup>

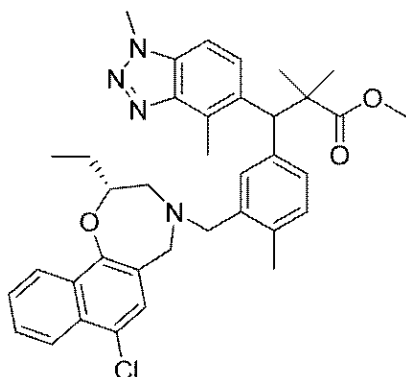
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 8.05 (s, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 5H), 4.96 - 4.89 (m, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.80 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 2.89 - 2.67 (m, 5H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.57 - 1.42 (m, 1H), 1.41 - 1.35 (m, 3H), 1.31 - 1.12 (m, 4H), 1.04 - 0.94 (m, 3H)

【0336】

実施例 67 - (a)

メチル 3 - (3 - ((R) - 7 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロナフト [2, 1 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル)

ル) - 2, 2-ジメチルプロパノートの製造  
【化140】



10

参考例10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノート(37mg)のアセトニトリル(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例67-(d)で製造した(R)-7-クロロ-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン塩酸塩(33mg)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.063mL)を室温で順次加え、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(42mg)を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 625 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.39 - 8.32 (m, 1H), 8.24 - 8.17 (m, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 3H), 4.88 - 4.81 (m, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 3H), 4.10 - 3.85 (m, 2H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.62 - 3.43 (m, 5H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.80 - 2.76 (m, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 3H), 1.14 - 1.03 (m, 3H)

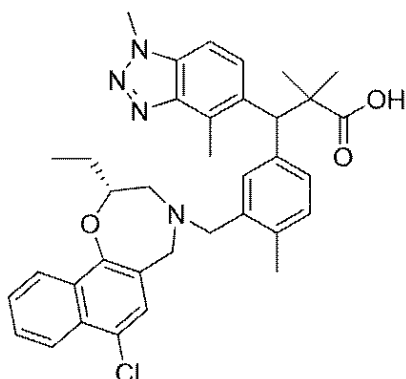
30

【0337】

実施例67-(b)

3-(3-( (R)-7-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化141】



40

実施例67-(a)で製造したメチル 3-(3-( (R)-7-クロロ-2-エチ

50

ルー 2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (42 mg) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.336 mL) を室温で滴下し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、1 時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (40 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 611 [M+H]<sup>+</sup>

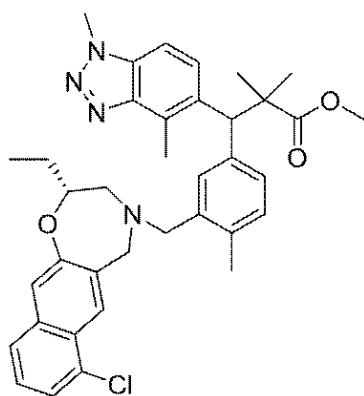
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.39 - 8.29 (m, 1H), 8.22 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.55 (m, 3H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 4.95 - 4.78 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 3H), 4.03 - 3.74 (m, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.05 - 2.83 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 1H), 1.42 - 1.36 (m, 3H), 1.31 - 1.26 (m, 3H), 1.08 - 1.00 (m, 3H)

【0338】

実施例 68 - (a)

メチル 3- (3- ( (R) -7-クロロ-2-エチル-2, 3-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

【化142】



参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3- (3- (クロロメチル) -4-メチルフェニル) -3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -2, 2-ジメチルプロパノアート (31 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 68 - (g) で製造した (R) -7-クロロ-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン (25 mg) と N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.053 mL) を室温で順次加え、60 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (47 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 625 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 3H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 3H), 4.18 - 4.09 (m, 1H), 3.96 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 3H), 2.27 - 2.24 (m, 3H), 1.69 - 1.48 (m, 1H), 1.43 - 1.20 (m,



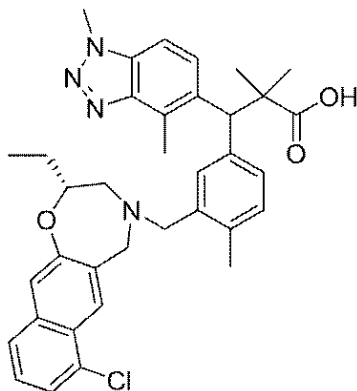
7H), 1.10 - 0.98 (m, 3H)

【0339】

実施例68-(b)

3-(3-((R)-7-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化143】



10

実施例68-(a)で製造したメチル 3-(3-((R)-7-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノアート(47mg)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら2M水酸化カリウム水溶液(0.376mL)を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(5mL)を加え、1M塩酸でpH5.5に調整し、1時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(41mg)を白色固体として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 611 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ = 7.94 - 7.83 (m, 2H), 7.75 - 7.42 (m, 5H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 3H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.74 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 1H), 2.87 - 2.75 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 3H), 1.58 - 1.41 (m, 1H), 1.35 - 1.14 (m, 7H), 1.02 - 0.89 (m, 3H)

30

【0340】

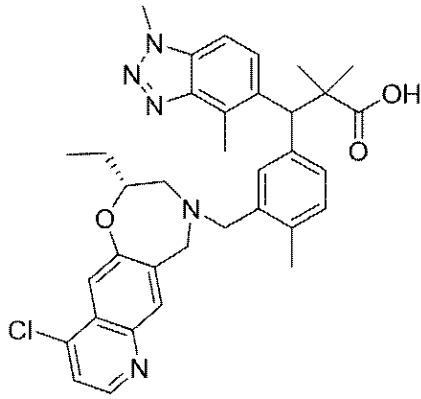
実施例69

3-(3-((R)-10-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ- [1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

40

50

## 【化 1 4 4】



10

参考例 23 - (g) と同様にして製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (50 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 69 - (c) で製造した (R) - 10 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (40 mg) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (59 mg) を加え、室温で 18 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (58 mg) を加え、室温で 2.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (45 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 612 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.69 - 8.63 (m, 1H), 7.81 - 7.69 (m, 3H), 7.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.22 - 7.03 (m, 3H), 4.98 - 4.73 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 3H), 4.13 - 3.99 (m, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.50 (m, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 3H), 1.74 - 1.20 (m, 8H), 1.07 - 0.96 (m, 3H)

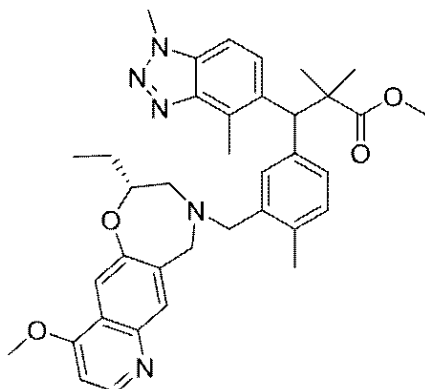
30

## 【0341】

実施例 70 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

## 【化 1 4 5】



40

50

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (54 mg) のアセトニトリル (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら参考例 70 - (c) で製造した (R) - 2 - エチル - 10 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン 2 塩酸塩 (49 mg) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.095 mL) を室温で順次加え、60℃で3時間攪拌し、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (65 mg) を微黄色油状物として得た。

10

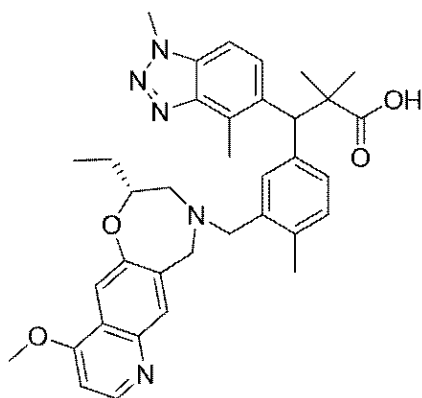
マスペクトル (ESI, m/z): 622 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.70 - 8.64 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.10 - 6.99 (m, 3H), 6.75 - 6.68 (m, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 3H), 3.93 - 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 4H), 2.93 - 2.73 (m, 5H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 1.42 - 1.22 (m, 8H), 1.09 - 0.97 (m, 3H) [0342]

実施例 70 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造  
【化146】

20



30

実施例 70 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メトキシ - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (64 mg) のジメチルスルホキシド (2.6 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら 1M 水酸化カリウム水溶液 (0.154 mL) を室温で滴下し、70℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水 (5 mL) を加え、1M 塩酸で pH 5.0 に調整し、得られた固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (40 mg) を白色固体として得た。

40

マスペクトル (ESI, m/z): 608 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.62 - 8.57 (m, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.11 (s, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 5.01 - 4.72 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.15 - 3.99 (m, 4H), 3.93 - 3.68 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 3H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.45 - 1.1

50

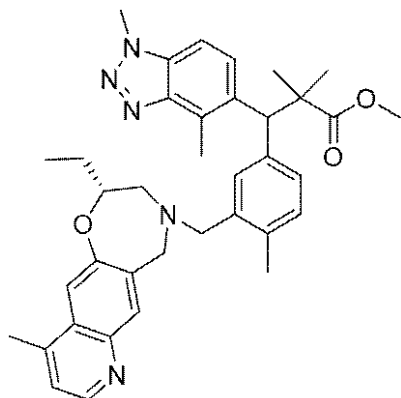
6 (m, 7H), 1.06 - 0.94 (m, 3H)

【0343】

実施例71-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-10-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化147】



10

参考例10-(c)と同様にして製造したメチル 3-(3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノート (52mg) のアセトニトリル (3mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例71-(c)で製造した(R)-2-エチル-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン 2塩酸塩 (46mg) およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.092mL) を室温で順次加え、70℃で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (50mg) を微黄色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8.71 - 8.65 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 2H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 4.87 - 4.81 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 4.20 - 4.08 (m, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.72 - 1.46 (m, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 7H), 1.09 - 0.98 (m, 3H)

【0344】

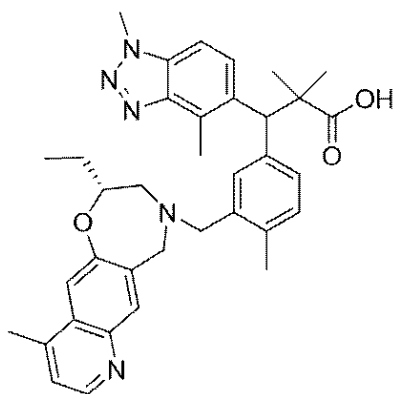
実施例71-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-10-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

40

50

## 【化 1 4 8】



10

実施例 71 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 10 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (48 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.119 mL) を室温で滴下し、70℃で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸を加え pH 5.0 に調整し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (19 mg) を白色固体として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.62 - 8.56 (m, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.02 (m, 3H), 5.00 - 4.76 (m, 1H), 4.26 - 4.23 (m, 3H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.96 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.49 (m, 2H), 2.96 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 6H), 2.28 - 2.21 (m, 3H), 1.66 - 1.22 (m, 8H), 1.07 - 0.95 (m, 3H)

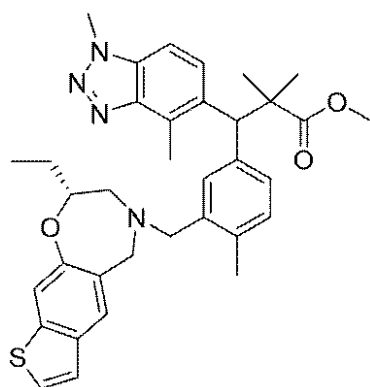
## 【0345】

30

実施例 72 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2', 3': 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピノ - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

## 【化 1 4 9】



40

参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (50 mg) のアセトニトリル (

50

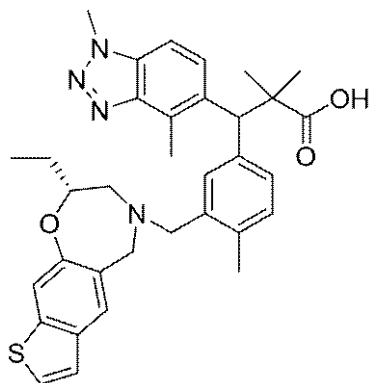
3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 72 - (b) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン (35 mg) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.085 mL) を室温で順次加え 60 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (72 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (DUIS, m/z) : 597 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 4.86 - 4.82 (m, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 3H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.85 - 3.62 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.96 - 2.83 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.67 - 1.48 (m, 1H), 1.43 - 1.22 (m, 7H), 1.08 - 0.99 (m, 3H) [0346]

実施例 72 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造  
[化150]



実施例 72 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (72 mg) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.603 mL) を室温で滴下し、70 °C で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、1 時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60 °C で減圧乾燥することにより、標記化合物 (67 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 583 [M+H]<sup>+</sup>

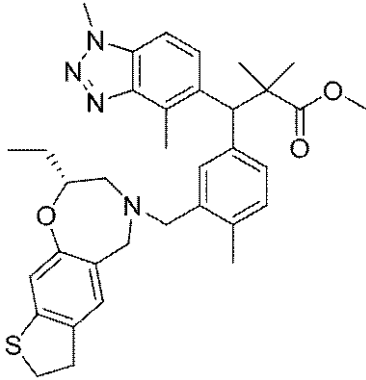
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7.79 - 7.65 (m, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 4H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 4.95 - 4.84 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.46 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.42 - 1.17 (m, 7H), 1.05 - 0.96 (m, 3H)

[0347]

実施例 73 - (a)

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

－イル)－3－(3－((R)－2－エチル－2,3,7,8－テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン－4(5H)－イル)メチル)－4－メチルフェニル)－2,2－ジメチルプロパノートの製造  
【化151】



10

参考例10－(c)と同様にして製造したメチル 3－(3－(クロロメチル)－4－メチルフェニル)－3－(1,4－ジメチル－1H－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－5－イル)－2,2－ジメチルプロパノート(45mg)のアセトニトリル(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例73－(b)で製造した(R)－2－エチル－2,3,4,5,7,8－ヘキサヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン(32mg)とN,N－ジイソプロピルエチルアミン(0.077mL)を室温で順次加え60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液：ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(63mg)を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル(DUIS, m/z) : 599 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.65 - 7.56 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 3H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.80 - 6.65 (m, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 3H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 1H), 3.55 - 3.33 (m, 8H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 5H), 2.27 - 2.21 (m, 3H), 1.62 - 1.47 (m, 1H), 1.42 - 1.15 (m, 7H), 1.03 - 0.92 (m, 3H)

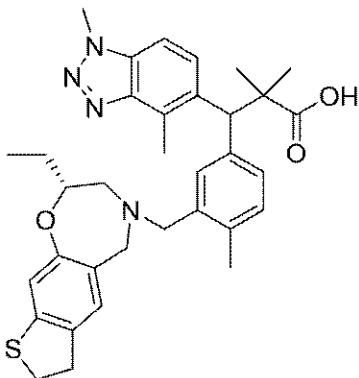
30

【0348】

実施例73－(b)

3－(1,4－ジメチル－1H－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－5－イル)－3－(3－((R)－2－エチル－2,3,7,8－テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン－4(5H)－イル)メチル)－4－メチルフェニル)－2,2－ジメチルプロパノ酸の製造

【化152】



40

50

実施例 73 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (63 mg) のジメチルスルホキシド (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2 M 水酸化カリウム水溶液 (0.526 mL) を室温で滴下し、70℃で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応液に水 (5 mL) を加え、1 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、1 時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、60℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (54 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 585 [M+H]<sup>+</sup>

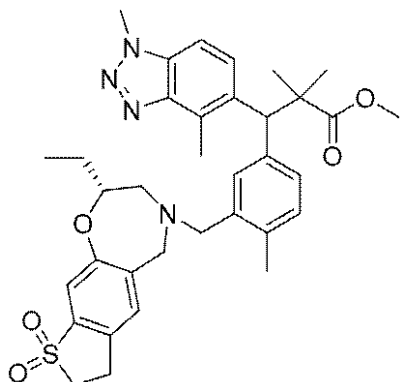
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.83 - 6.67 (m, 2H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 3.84 - 3.45 (m, 5H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.68 (m, 4H), 2.29 - 2.21 (m, 3H), 1.52 - 1.13 (m, 8H), 0.98 - 0.88 (m, 3H)

【0349】

実施例 74 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 9, 9 - ジオキシド - 2, 3, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアートの製造

【化153】



参考例 10 - (c) と同様にして製造したメチル 3 - (3 - (クロロメチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (50 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 74 - (b) で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5, 7, 8 - ヘキサヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン 9, 9 - ジオキシド (40 mg) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.085 mL) を室温で順次加え 60℃で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (67 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 631 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.11 - 6.84 (m, 4H), 4.84 - 4.82 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 3H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.83 - 3.38 (m, 9H), 3.33 - 3.17 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 1.65 - 1.49 (m, 1H),

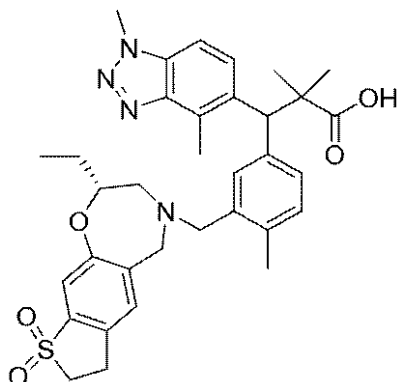


1.42 - 1.18 (m, 7H), 1.06 - 0.93 (m, 3H)

【0350】

実施例74-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-9,9-ジオキシド-2,3,7,8-テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造  
【化154】



10

実施例74-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-9,9-ジオキシド-2,3,7,8-テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(67mg)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら2M水酸化カリウム水溶液(0.531mL)を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応液に水(5mL)を加え、1M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物(30mg)を白色固体として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 617 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 7.79 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 6.99 (m, 3H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.82 - 3.45 (m, 6H), 3.35 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 3H), 1.57 - 1.16 (m, 8H), 1.01 - 0.87 (m, 3H)

30

【0351】

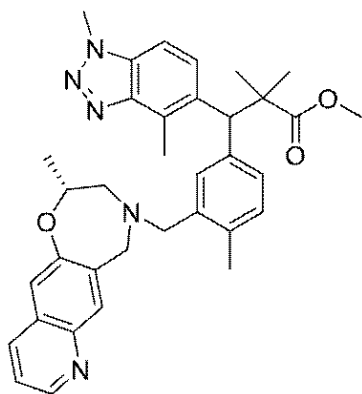
実施例75-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3-(4-メチル-3-((R)-2-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパノアートの製造

40

50

## 【化 1 5 5】



10

参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (100 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.03 mL) を室温で滴下し、室温で 15 分間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.137 mL) および参考例 75 - (b) で製造した (R) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (59 mg) を室温で添加し、80 °C で 6 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (110 mg) を微黄色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.29 - 8.22 (m, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.22 - 7.04 (m, 3H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.20 - 4.00 (m, 2H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 2.96 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 3H)

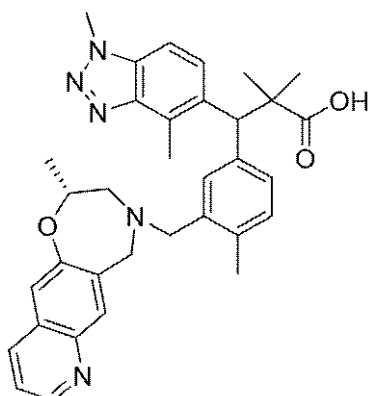
30

## 【0 3 5 2】

## 実施例 75 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチル - 3 - ((R) - 2 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸の製造

## 【化 1 5 6】



40

実施例 75 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d]

50

〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-3-(4-メチル-3-((R)-2-メチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパノアート(108mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.28mL)を室温で滴下し、75℃で2時間攪拌した。反応終了後、水38mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(55mg)を微黄色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 564 [M+H]<sup>+</sup>

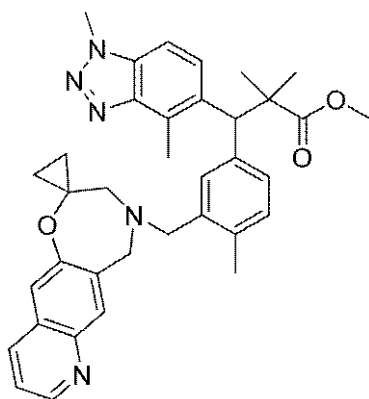
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.78 - 8.71 (m, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.21 - 7.02 (m, 3H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 3H), 4.21 - 4.01 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.71 - 3.50 (m, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.65 (m, 3H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 1.45 - 1.13 (m, 9H)

〔0353〕

実施例76-(a)

メチル 3-(3-((3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン]-4'(5'H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

〔化157〕



参考例1-(h)と同様にして製造したメチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート(270mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら塩化チオニル(0.08mL)を室温で滴下し、室温で15分間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル(1mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.37mL)および参考例76-(b)で製造した4', 5'-ジヒドロ-3'-H-スピロ(シクロプロパン-1, 2'-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン)(168mg)のアセトニトリル(2mL)溶液を室温で滴下し、80℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(299mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 590 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.00 (m, 3H), 4.92 - 4.82 (m, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.65 -

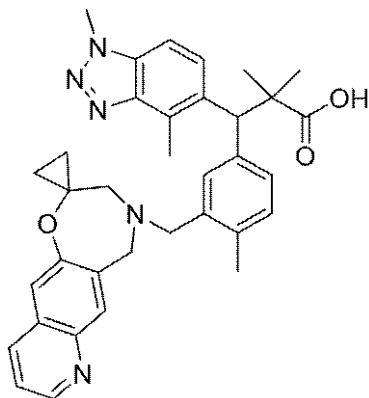
3.58 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 3H), 2.19 - 2.14 (m, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 3H), 1.32 - 1.27 (m, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 2H), 0.44 - 0.34 (m, 2H)

【0354】

実施例76-(b)

3-(3-(3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン]-4'(5'H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパン酸の製造

【化158】



実施例76-(a)で製造したメチル 3-(3-(3'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 2'-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン]-4'(5'H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパノート (298mg) のジメチルスルホキシド (4.5mL) 溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液 (0.758mL) を室温で滴下し、75℃で5時間攪拌した。反応終了後、水38mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液：ヘキサン：酢酸エチル) することにより、標記化合物 (205mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 576 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.01 (m, 3H), 4.98 - 4.93 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 3H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 3H), 1.45 - 1.35 (m, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.44 - 0.35 (m, 2H)

【0355】

実施例77-(a)

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-3-(4-メチル-3-(2-プロピル-2, 3-ジヒドロ[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパノートの製造

10

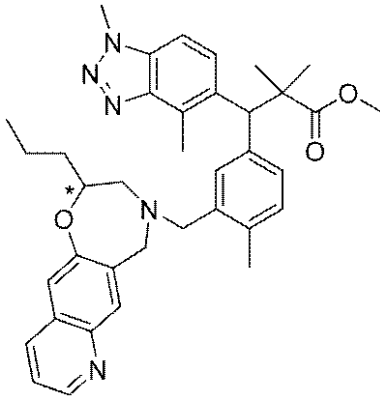
20

30

40

50

## 【化 1 5 9】



10

参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (105 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.02 mL) を室温で滴下し、室温で 30 分間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL) および参考例 77 - (c) で製造した 2 - プロピル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (70 mg) を室温で添加し、80℃で 7 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (148 mg) を微黄色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z) : 606 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.83 - 8.68 (m, 1H), 8.33 - 8.18 (m, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 2H), 7.56 - 7.36 (m, 3H), 7.22 - 7.00 (m, 3H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.85 (m, 2H), 3.71 - 3.51 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 2H), 2.73 - 2.65 (m, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 1.72 - 1.19 (m, 10H), 1.01 - 0.86 (m, 3H)

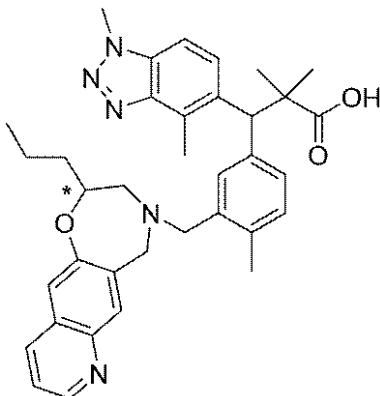
30

## 【0356】

## 実施例 77 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (4 - メチル - 3 - ((2 - プロピル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) フェニル) プロパン酸の製造

## 【化 1 6 0】



40

実施例 77 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d]

50

〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-3-(4-メチル-3-(2-プロピル-2, 3-ジヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパノアート(147mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.364mL)を室温で滴下し、75℃で5時間攪拌した。反応終了後、水2mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶離液：ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(107mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

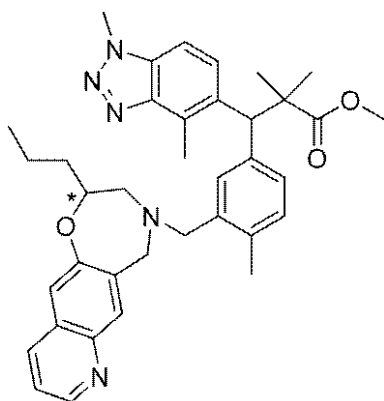
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 3H), 7.22 - 7.01 (m, 3H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.14 - 4.01 (m, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 2H), 3.69 - 3.50 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.75 - 2.66 (m, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.72 - 1.20 (m, 10H), 0.98 - 0.86 (m, 3H)

〔0357〕

実施例78-(a)

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチル-3-(4-メチル-3-(2-プロピル-2, 3-ジヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパノアートの製造

〔化161〕



参考例1-(h)と同様にして製造したメチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート(105mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら塩化チオニル(0.02mL)を室温で滴下し、室温で30分間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル(2mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL)および参考例78-(a)で製造した2-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン(70mg)を室温で添加し、80℃で7時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液：ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(153mg)を微黄色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 606 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.52 - 7.44 (m, 3H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 5.04 - 4.77 (m, 1H), 4.27 - 4.23 (m, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.70

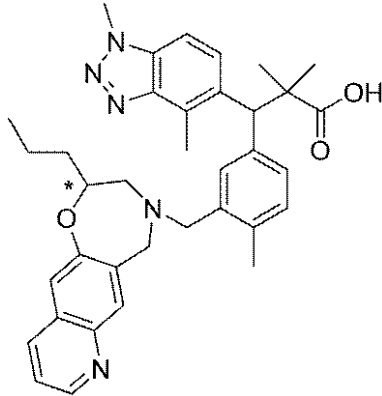
- 3.52 (m, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 3H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 2.27 - 2.20 (m, 3H), 1.72 - 1.21 (m, 10H), 0.99 - 0.87 (m, 3H)

【0358】

実施例78-(b)

3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3-(4-メチル-3-((2-プロピル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパン酸の製造

【化162】



実施例78-(a)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチル-3-(4-メチル-3-((2-プロピル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)プロパノアート(152mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.376mL)を室温で滴下し、75℃で6時間攪拌した。反応終了後、水2mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶離液：ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(108mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 3H), 1.72 - 1.20 (m, 10H), 0.98 - 0.88 (m, 3H)

【0359】

実施例79-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)-2,2-ジメチルプロパノアートの製造

10

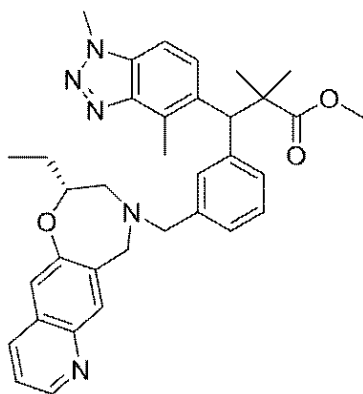
20

30

40

50

## 【化 1 6 3】



10

参考例 79 - (d) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (60 mg) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.02 mL) を室温で滴下し、室温で 15 分間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL) および参考例 12 - (c) と同様に製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (39 mg) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液を室温で滴下し、80℃で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (80 mg) を微黄色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.75 - 8.71 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.33 - 7.21 (m, 3H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 3H), 4.06 - 3.59 (m, 5H), 3.47 - 3.42 (m, 3H), 3.01 - 2.91 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 1H), 1.47 - 1.26 (m, 7H), 1.12 - 0.99 (m, 3H)

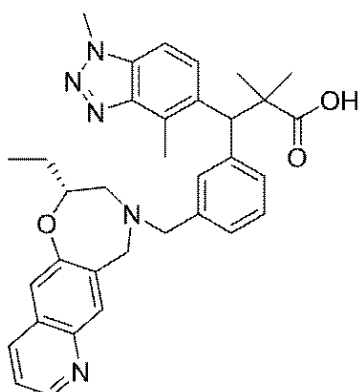
30

## 【0360】

## 実施例 79 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノ酸の製造

## 【化 1 6 4】



40

実施例 79 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d]

50



〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート(78mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.203mL)を室温で滴下し、75℃で3時間攪拌した。反応終了後、水38mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶離液：ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(55mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 564 [M+H]<sup>+</sup>

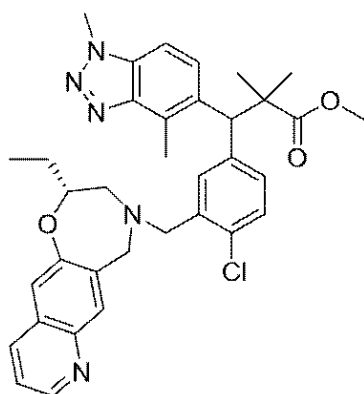
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.35 - 7.13 (m, 4H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 3H), 4.08 - 3.59 (m, 5H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 3H), 1.72 - 1.53 (m, 1H), 1.47 - 1.24 (m, 7H), 1.11 - 1.00 (m, 3H)

〔0361〕

実施例80-(a)

メチル 3-(4-クロロ-3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパノアートの製造

〔化165〕



参考例80-(d)で製造したメチル 3-(4-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-2, 2-ジメチルプロパノアート(60mg)のジクロロメタン(1.5mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら塩化チオニル(0.02mL)を室温で滴下し、室温で15分間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル(1.5mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.08mL)および参考例12-(c)と同様の方法で製造した(R)-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン(36mg)のアセトニトリル(1.5mL)溶液を室温で滴下し、80℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液：ヘキサン：酢酸エチル)することにより、標記化合物(61mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 612 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 4H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 4.94 - 4.88 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.16 - 4.06 (m, 1H), 3.97 -

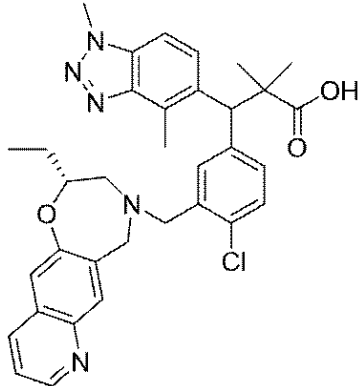
3.68 (m, 4H), 3.50 - 3.43 (m, 3H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 7H), 1.10 - 1.01 (m, 3H)

【0362】

実施例80-(b)

3-(4-クロロ-3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

【化166】



10

20

実施例80-(a)で製造したメチル 3-(4-クロロ-3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)フェニル)-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノート (59mg) のジメチルスルホキシド (2mL) 溶液に、攪拌しながら 1M 水酸化カリウム水溶液 (0.145mL) を室温で滴下し、75℃で5時間攪拌した。反応終了後、水38mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液：ヘキサン：酢酸エチル) することにより、標記化合物 (24mg) を白色泡状物として得た。

30

マスペクトル (ESI, m/z) : 598 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.31 - 8.24 (m, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 7.27 (s, 2H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.27 - 4.22 (m, 3H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.98 - 3.65 (m, 4H), 3.00 - 2.88 (m, 2H), 2.75 - 2.68 (m, 3H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.46 - 1.24 (m, 7H), 1.09 - 1.01 (m, 3H)

【0363】

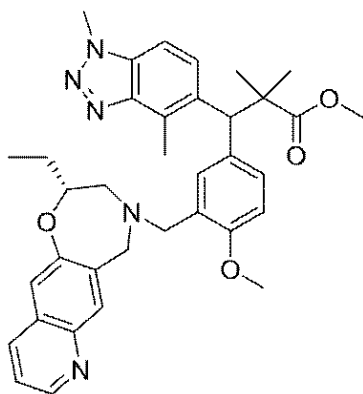
実施例81-(a)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

40

50

## 【化 1 6 7】



10

参考例 8 1 - (d) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (60 mg) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.02 mL) を室温で滴下し、室温で 15 分間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.08 mL) および参考例 1 2 - (c) と同様の方法で製造した (R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン (36 mg) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液を室温で滴下し、80 °C で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (84 mg) を微黄色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 608 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.31 - 8.23 (m, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 4.93 - 4.77 (m, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 3H), 4.15 - 3.57 (m, 8H), 3.50 - 3.41 (m, 3H), 2.98 - 2.65 (m, 5H), 1.71 - 1.49 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 7H), 1.12 - 1.01 (m, 3H)

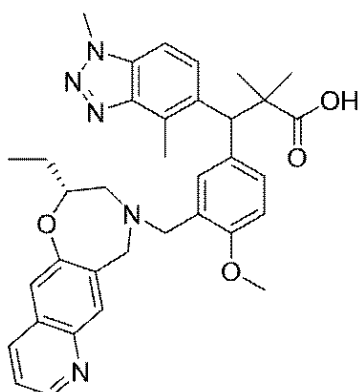
30

## 【0 3 6 4】

## 実施例 8 1 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メトキシフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 1 6 8】



40

実施例 8 1 - (a) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d]

50

〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)-3-(3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メトキシフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノアート(81mg)のジメチルスルホキシド(2mL)溶液に、攪拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.20mL)を室温で滴下し、75℃で5時間攪拌した。反応終了後、水38mLを加えた。その後、2M塩酸でpH5.5に調整し、その混合液から酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル, 溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(50mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 594 [M+H]<sup>+</sup>

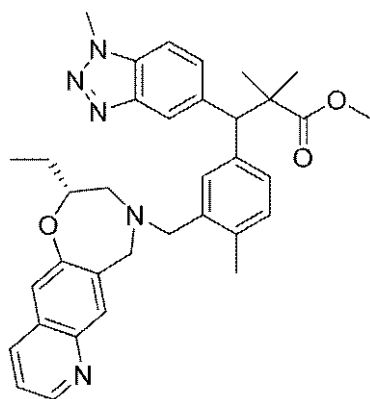
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.72 (m, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 6.92 - 6.85 (m, 1H), 4.95 - 4.81 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.77 - 3.60 (m, 5H), 3.01 - 2.67 (m, 5H), 1.67 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 7H), 1.12 - 1.01 (m, 3H)

〔0365〕

実施例82-(a)

メチル 3-(3-((R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)プロパノアートの製造

〔化169〕



参考例82-(c)で製造したメチル 3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチル-3-(1-メチル-1H-ベンゾ〔d〕〔1, 2, 3〕トリアゾール-5-イル)プロパノアート(60mg)のジクロロメタン(1.5mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら塩化チオニル(0.018mL)を室温で滴下し、室温で15分間攪拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル(1.5mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.083mL)および参考例12-(c)と同様の方法で製造した(R)-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-〔1, 4〕オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリン(39mg)のアセトニトリル(1.5mL)溶液を室温で滴下し、80℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(81mg)を微黄色油状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.75 - 8.70 (m, 1H), 8.29 - 8.23 (m, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 1H), 7.67 - 7.57 (m, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 3H), 4.14 -

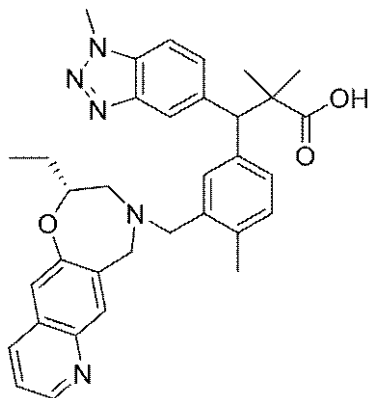
4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 3H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.45 - 1.26 (m, 7H), 1.07 - 0.98 (m, 3H)

【0366】

実施例 82 - (b)

3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパン酸の製造

【化170】



実施例 82 - (a) で製造したメチル 3 - (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパノアート (79 mg) のジメチルスルホキシド (2 mL) 溶液に、攪拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.205 mL) を室温で滴下し、75℃で5時間攪拌した。反応終了後、水 3 mL を加えた。その後、2 M 塩酸で pH 5.5 に調整し、その混合液から酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (60 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 564 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.30 - 8.23 (m, 1H), 8.04 - 7.95 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 4.96 - 4.79 (m, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 3H), 4.12 - 4.03 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.04 - 2.82 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 3H), 1.71 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 7H), 1.09 - 0.98 (m, 3H)

【0367】

実施例 83 - (a)

メチル 1 - ((1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) メチルシクロペンタン - 1 - カルボキシラートの製造

10

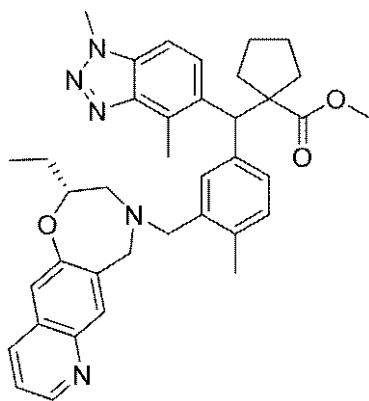
20

30

40

50

## 【化 1 7 1】



10

参考例 83 - (c) で製造したメチル 1 - ( ( 3 - ( クロロメチル ) - 4 - メチルフェニル ) ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) メチル ) シクロペンタン - 1 - カルボキシレート ( 104 mg ) のアセトニトリル ( 3 mL ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 12 - ( c ) と同様にして製造した ( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - [ 1 , 4 ] オキサゼピノ [ 7 , 6 - g ] キノリン ( 62 mg ) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 126 mL ) を室温で順次加え、室温で 15 時間撹拌し、60 °C で 5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶離液 : ヘキサン : 酢酸エチル ) することにより、標記化合物 ( 127 mg ) を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル ( ESI , m/z ) : 618 [ M + H ] <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) δ = 8.86 - 8.78 ( m , 1H ) , 8.11 - 8.03 ( m , 1H ) , 7.82 - 7.71 ( m , 1H ) , 7.71 - 7.58 ( m , 1H ) , 7.43 - 7.21 ( m , 3H ) , 7.13 - 6.97 ( m , 3H ) , 5.03 - 4.95 ( m , 1H ) , 4.26 - 4.14 ( m , 4H ) , 3.96 - 3.73 ( m , 2H ) , 3.67 - 3.42 ( m , 2H ) , 3.39 - 3.32 ( m , 3H ) , 2.96 - 2.77 ( m , 2H ) , 2.75 - 2.68 ( m , 3H ) , 2.66 - 2.50 ( m , 1H ) , 2.37 - 2.19 ( m , 4H ) , 2.00 - 1.77 ( m , 2H ) , 1.72 - 1.17 ( m , 6H ) , 1.11 - 0.97 ( m , 3H )

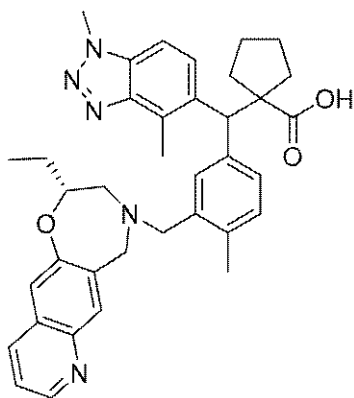
30

## 【 0 3 6 8 】

## 実施例 83 - ( b )

1 - ( ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) ( 3 - ( ( ( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジヒドロ - [ 1 , 4 ] オキサゼピノ [ 7 , 6 - g ] キノリン - 4 ( 5 H ) - イル ) メチル ) - 4 - メチルフェニル ) メチル ) シクロペンタン - 1 - カルボン酸の製造

## 【化 1 7 2】



40

実施例 83 - ( a ) で製造したメチル 1 - ( ( 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [ d ] [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾール - 5 - イル ) ( 3 - ( ( ( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 - ジ

50

ヒドロ- [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] キノリン-4 (5H) -イル) メチル) -4-メチルフェニル) メチル) シクロペンタン-1-カルボキシラート (125 mg) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (0.607 mL) を室温で滴下し、60℃で5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸を加え pH 5.0 に調整し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物 (70 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 604  $[M+H]^+$

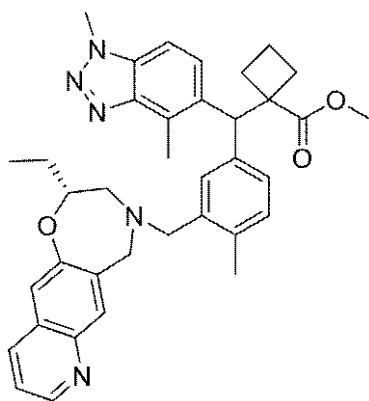
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  = 8.78 - 8.70 (m, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 3H), 7.19 - 7.03 (m, 3H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 3H), 4.15 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 2.95 - 2.76 (m, 2H), 2.68 - 2.50 (m, 4H), 2.40 - 2.20 (m, 4H), 2.08 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.14 (m, 6H), 1.08 - 0.93 (m, 3H)

【0369】

実施例 84 - (a)

メチル 1-((1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)メチル)シクロブタン-1-カルボキシラートの製造

【化173】



参考例 84 - (c) で製造したメチル 1-((3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル)(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル)メチル)シクロブタン-1-カルボキシラート (73 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 12 - (c) と同様にして製造した (R)-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン (46 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.091 mL) を室温で順次加え、室温で14時間撹拌し、60℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (92 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 604  $[M+H]^+$

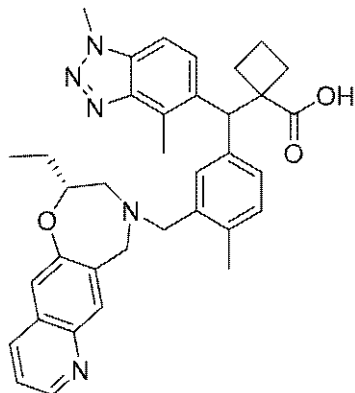
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.85 - 8.78 (m, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.10 - 6.97 (m, 3H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 4H), 3.95 - 3.72 (m, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 4H), 2.95 - 2.60 (m, 6H), 2.47 - 2.29 (m, 3H),

2.28 - 2.23 (m, 3H), 1.93 - 1.49 (m, 2H), 1.45 - 1.16 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 3H)  
【0370】

#### 実施例84-(b)

1-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸の製造

【化174】



10

実施例84-(a)で製造したメチル 1-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)メチル)シクロブタン-1-カルボキシレート(90mg)のジメチルスルホキシド(4mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1M水酸化カリウム水溶液(0.224mL)を室温で滴下し、70℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1M塩酸を加えpH5.0に調整し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘキサン:酢酸エチル)し、標記化合物を含む画分を減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、標記化合物(63mg)を白色固体として得た。

20

マスペクトル(ESI, m/z): 590 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.77-8.69(m, 1H), 8.30-8.22(m, 1H), 7.72-7.62(m, 1H), 7.53-7.41(m, 4H), 7.15-7.06(m, 3H), 4.93-4.76(m, 1H), 4.29-4.22(m, 3H), 4.16-4.02(m, 1H), 3.99-3.89(m, 1H), 3.87-3.63(m, 2H), 3.59-3.52(m, 1H), 2.96-2.64(m, 3H), 2.64-2.52(m, 3H), 2.50-2.22(m, 6H), 1.93-1.77(m, 1H), 1.65-1.44(m, 1H), 1.41-1.09(m, 2H), 1.07-0.92(m, 3H)

30

【0371】

#### 実施例85

3-(3-((3'-H-スピロ[シクロプロパン-1,2']-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン)-4'(5'H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー1)

40

および

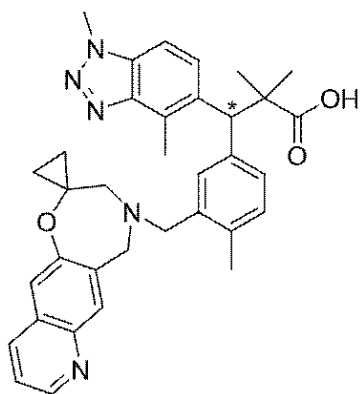
#### 実施例86

3-(3-((3'-H-スピロ[シクロプロパン-1,2']-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン)-4'(5'H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパン酸(ジアステレオマー2)

50



## 【化 1 7 5】



10

実施例 76 - (b) と同様にして製造した 3 - (3 - ((3' H - スピロ [シクロプロパン - 1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン) - 4' (5' H) - イル)メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (2.88 g) を高速液体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: ヘキサン: エタノール エタノール比率 (%) = 50 → 70) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 85 の化合物 (1.26 g) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 86 の化合物 (1.25 g) を白色固体として得た。

20

高速液体クロマトグラフィー分析:

カラム; CHIRALPAK IG-3 4.6 × 150 mm

移動相; ヘキサン: エタノール エタノール比率 (%) = 10 (0 min) → 90 (10 min) → 90 (15 min)

流速; 0.8 mL/min

温度; 40 °C

検出波長; 220 nm

30

保持時間; 実施例 85 は 8.02 min、実施例 86 は 9.31 min

実施例 85

マスペクトル (ESI, m/z): 576 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.66 - 3.57 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H)

実施例 86

マスペクトル (ESI, m/z): 576 [M+H]<sup>+</sup>

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.78 - 8.73 (m, 1H), 8.29 - 8.21 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 0.95 - 0.86 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H)

## 【0 3 7 2】

実施例 87

1 - ((1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) (3 - ((R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5 H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) メチル) シクロブ

50

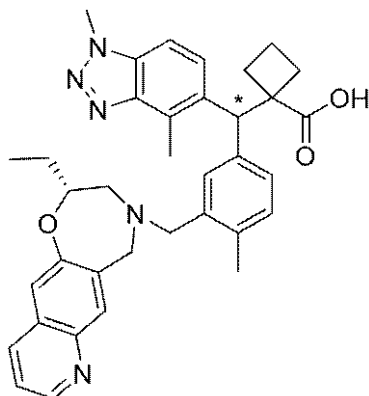
タン-1-カルボン酸（ジアステレオマー-1）

および

実施例 8 8

1-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-(((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸（ジアステレオマー-2）

【化176】



実施例 8 4-(b)と同様にして製造した1-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-(((R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)メチル)シクロブタン-1-カルボン酸(3.00g)を高速液体クロマトグラフィーで分離精製(カラム:CHIRALPAK IG、移動相:ヘキサン:エタノール エタノール比率(%)=30)した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 8 7の化合物(1.22g)を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル/水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 8 8の化合物(1.21g)を白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー分析:

カラム;CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

移動相;ヘキサン:エタノール エタノール比率(%)=10(0min)→90(10min→90(15min))

流速;0.8mL/min

温度;40℃

検出波長;254nm

保持時間;実施例 8 7は7.18min、実施例 8 8は9.47min

実施例 8 7

マスペクトル(ESI, m/z):590[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.78-8.71(m, 1H), 8.29-8.23(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.52-7.42(m, 4H), 7.17-7.05(m, 3H), 4.81(s, 1H), 4.26(s, 3H), 4.15-3.90(m, 2H), 3.78-3.52(m, 3H), 2.87-2.70(m, 3H), 2.56(s, 3H), 2.48-2.26(m, 6H), 1.92-1.76(m, 1H), 1.59-1.42(m, 1H), 1.25-1.08(m, 2H), 0.95(t, J=7.7Hz, 3H)

実施例 8 8

マスペクトル(ESI, m/z):590[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ=8.75-8.70(m, 1H), 8.29-8.24(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.50-7.41(m, 4H), 7.15-7.08(m, 3H), 4.91-4.82(m, 1H), 4.25(s, 3H), 4.09-3.88(m, 2H), 3.87-3.79(m, 1H), 3.72-3.51(m, 2H)

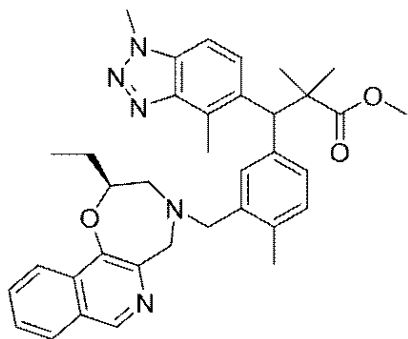
), 2.96 - 2.76 (m, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 4H), 1.94 - 1.79 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.15 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

【0373】

実施例89 - (a)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化177】



参考例1 - (h)と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート (100 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.03 mL) を室温で滴下し、室温で15分間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。

得られた残渣のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL) および参考例89 - (c) で製造した (S) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン 2 塩酸塩 (83 mg) を室温で添加し、80°Cで6時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を水に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (131 mg) を微黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 592 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  = 8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.73 - 7.59 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.27 - 3.88 (m, 6H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 3H), 3.02 - 2.81 (m, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 3H), 1.80 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.18 (m, 7H), 1.11 - 0.98 (m, 3H)

【0374】

実施例89 - (b)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (ジアステレオマー1)

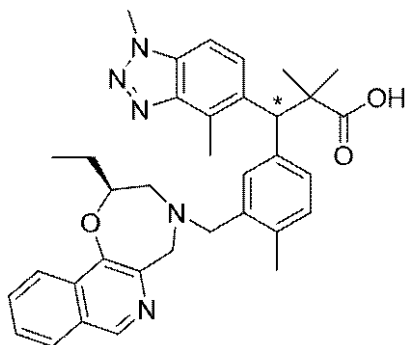
および

実施例90

3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2

## ージメチルプロパン酸（ジアステレオマー２）

【化１７８】



実施例 89-(a) で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-((S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート (130mg) のジメチルスルホキシド (2.6mL) 溶液に、攪拌しながら 1M 水酸化カリウム水溶液 (0.33mL) を室温で滴下し、75℃で 5 時間攪拌した。反応終了後、水 3mL を加えた。その後、2M 塩酸で pH 5.5 に調整し、その混合液から酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (DIOL シリカゲル、溶離液：ヘキサン：酢酸エチル) することにより、得られた白色泡状物 (91mg) を高速液体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム：CHIRALPAK IG、移動相：ヘキサン：エタノール エタノール比率 (%) = 30) した。先に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル／水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 89-(b) の化合物 (28mg) を白色固体として得た。また、後に溶出するジアステレオマーを含む画分を減圧濃縮し、得られた残渣をアセトニトリル／水の混合溶媒に溶解させて凍結乾燥を行うことにより、実施例 90 の化合物 (36mg) を白色固体として得た。

高速液体クロマトグラフィー分析：

カラム；CHIRALPAK IG-3 4.6×150mm

移動相；ヘキサン：エタノール エタノール比率 (%) = 20 (0min) → 20 (20min)

流速；0.8mL/min

温度；40℃

検出波長；254nm

保持時間；実施例 89-(b) は 12.4min、実施例 90 は 15.4min

実施例 89-(b)

マススペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.83 (s, 1H), 8.35 - 8.25 (m, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.20 - 7.02 (m, 3H), 4.96 - 4.78 (m, 1H), 4.30 - 3.94 (m, 6H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.55 - 1.18 (m, 7H), 1.05 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

実施例 90

マススペクトル (ESI, m/z) : 578 [M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8.86 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 4.94 - 4.79 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.19 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.00 - 2.84

(m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.54 - 1.23 (m, 7H), 1.04 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)

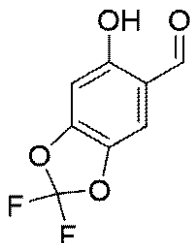
【0375】

(参考例)

参考例1-(a)

2, 2-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-カルバルデヒドの製造

【化179】



10

2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-オール (1.02 g) のトリフルオロ酢酸 (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらヘキサメチレンテトラミン (1.23 g) を室温に加え、80℃で5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水 (25 mL) を加え、室温で30分間撹拌し、その混合液をtert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.376 g) を赤紫固体として得た。

20

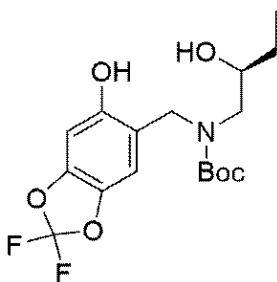
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 201 [M-H]<sup>-</sup>

【0376】

参考例1-(b)

tert-ブチル (S)-((2, 2-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマートの製造  
【化180】

30



参考例1-(a)で製造した2, 2-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-カルバルデヒド (101 mg) と (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (54 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を、アルゴン気流下室温で1時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (220 mg) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (2 mL) および8 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.825 mL) を加え、二炭酸ジtert-ブチル (0.227 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。さらに、二炭酸ジtert-ブチル (0.227 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で2時間撹拌した。さらに、8 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.165 mL) および二炭酸ジtert-ブチル (0.227 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で2時間撹拌した。さらに、8 M水酸化ナトリウム水溶液 (0.825 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で2日間静置した。その後

40

50

1 M塩酸を加え、pH 5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（181 mg）を無色油状物として得た。

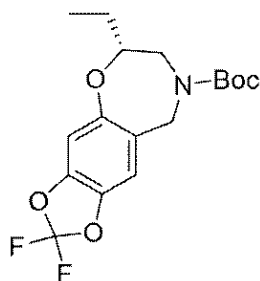
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：374 [M-H]<sup>-</sup>

【0377】

参考例1-(c)

tert-ブチル (R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-カルボキシラートの製造

【化181】



参考例1-(b)で製造したtert-ブチル (S)-((2,2-ジフルオロ-6-ヒドロキシベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマート(180 mg)およびトリフェニルホスフィン(152 mg)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1.9 Mジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液(0.303 mL)を0℃で加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物(111 mg)を無色油状物として得た。

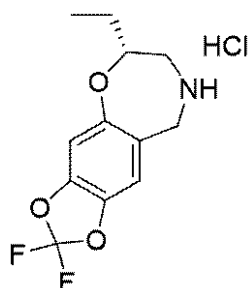
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：356 [M-H]<sup>-</sup>

【0378】

参考例1-(d)

(R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン 塩酸塩の製造

【化182】



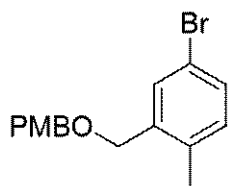
参考例1-(c)で製造したtert-ブチル (R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-カルボキシレート(111 mg)のtert-ブチルメチルエーテル(1 mL)溶液に、撹拌しながら4 M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.311 mL)を室温で加え、室温で2時間撹拌した。析出物を濾過し、65℃で減圧乾燥することにより、標記化合物(28 mg)を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 258  $[M+H]^+$   
 【0379】

参考例 1 - (e)

4-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1-メチルベンゼンの製造

【化183】



10

(5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (10.0 g) のジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (2.28 g) を 0℃ で加え、0℃ で 0.5 時間撹拌した。次いで、4-メトキシベンジルクロライド (7.08 mL) を撹拌下に 0℃ で滴下し、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液をトルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (14.76 g) を無色油状物として得た。

20

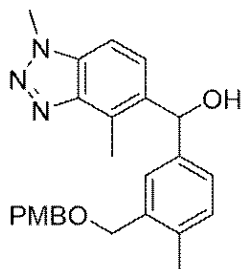
マスペクトル (EI,  $m/z$ ) : 320  $[M]^+$

【0380】

参考例 1 - (f)

(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル)メタノールの製造

【化184】



30

参考例 1 - (e) と同様にして製造した 4-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1-メチルベンゼン (40.0 g) のテトラヒドロフラン (523 mL) 溶液にアルゴン気流下撹拌しながら 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (0.871 mL) を -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間撹拌した。次いで、1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルバルデヒド (19.65 g) のテトラヒドロフラン (130 mL) 溶液を撹拌下に -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間撹拌した。その後、徐々に室温まで昇温し、3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (35.1 g) を淡黄色泡状物として得た。

40

【0381】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール (300 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、トルエン (4 mL) を加え、アルゴ

50

ン気流下、攪拌しながら 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (0.871 mL) を -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間攪拌した。次いで、参考例 1-(j) と同様に製造した 3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルベンズアルデヒド (395 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を攪拌下に -78℃ で滴下し、-78℃ で 1 時間攪拌した。その後、徐々に室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (131 mg) を黄色泡状物として得た。

【0382】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

5-ブロモ-1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール (5.00 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液にアルゴン気流下攪拌しながら 1.0 M i-プロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液 (19.9 mL) を -50℃ で滴下した。次いで、1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (24.88 mL) を攪拌下に -50℃ で滴下し、-50℃ で 0.5 時間攪拌した。さらに参考例 1-(j) と同様に製造した 3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルベンズアルデヒド (7.17 g) のテトラヒドロフラン (7.2 mL) 溶液を攪拌下に -50℃ で滴下し、-50℃ で 0.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (4.05 g) を黄色泡状物として得た。

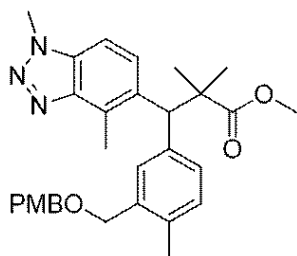
マスペクトル (EI, m/z): 417 [M<sup>+</sup>]

【0383】

参考例 1-(g)

メチル 3-(1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル)-3-(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル)-2, 2-ジメチルプロパノートの製造

【化185】



参考例 1-(f) と同様に製造した (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) (3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルフェニル) メタノール (55.5 g) の脱水アセトニトリル (55.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらトリクロロアセトニトリル (26.67 mL) と 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (3.97 mL) を室温で順次加え、室温で 1 時間攪拌した。さらに、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (1.99 mL) を追加した。次いで、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (67.33 mL) とトリフルオロメタンスルホンイミド (11.21 g) を攪拌下に室温で順次加え、室温で 0.5 時間攪拌した。さらに、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (合計 6.74 mL) とトリフルオロメタンスルホンイミド (合計 9.35 g) を複数回に分けて加えた。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗



浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣（138 g）を得た。

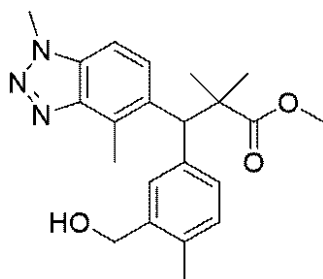
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：502  $[M+H]^+$

【0384】

参考例 1 - (h)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化186】



10

参考例 1 - (g) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート（3.25 g）のアセトニトリル（22.5 mL）／水（2.5 mL）混合液に、攪拌しながら硝酸ニアンモニウムセリウム（IV）（4.26 g）を室温に加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え（100 mL）、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（2.01 g）を淡黄色泡状物として得た。

20

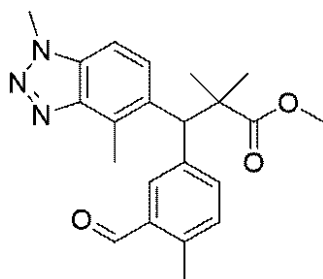
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：382  $[M+H]^+$

【0385】

参考例 1 - (i)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化187】



40

参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノート（900 mg）のジクロロメタン（18 mL）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらデスマーチンペルヨージナン（1.051 g）を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間攪拌した。反応終了後、チオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、

50

標記化合物（633mg）を白色泡状物として得た。

【0386】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

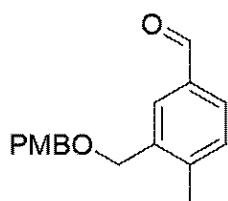
参考例1-(h)と同様にして製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノアート(1.00g)のジクロロメタン(30mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル(20mg)、ヨードベンゼンジアセタート(887mg)を-5℃で加え、-5℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液をチオ硫酸ナトリウム水溶液に加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(794mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 380 [M+H]<sup>+</sup>

【0387】

参考例1-(j)

3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-4-メチルベンズアルデヒドの製造  
【化188】



参考例1-(e)と同様にして製造した4-ブロモ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-1-メチルベンゼン(18.0g)のテトラヒドロフラン(180mL)溶液にアルゴン気流下撹拌しながら1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(42.0mL)を-78℃で滴下し、-78℃で0.5時間撹拌した。次いでジメチルホルムアミド(8.68mL)を撹拌下に-78℃で滴下し、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注加し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン/tert-ブチルメチルエーテル=19/1の混合溶媒を添加して撹拌し、析出した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄することにより、標記化合物(10.2g)を微黄色固体として得た。

あるいは、析出した固体を濾過したときの濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(2.43g)を微黄色油状物として得た。

マスペクトル(EI, m/z): 270 [M<sup>+</sup>]

【0388】

参考例1-(k)

(R)-6-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]ジオキソロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピンの製造

10

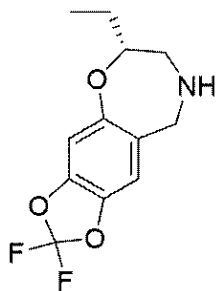
20

30

40

50

## 【化 1 8 9】



参考例 1 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジフルオロ - 6, 7 - ジヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 (9H) - カルボキシラート (495 mg) の *tert*-ブチルメチルエーテル (5 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (1.4 mL) を室温に加え、室温で 6.5 時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣の *tert*-ブチルメチルエーテル (1 mL) 溶液に、4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (5 mL) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することで、標記化合物 (336 mg) を薄茶色固体として得た。

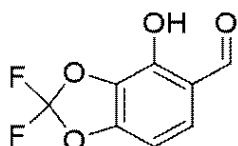
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 258 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0389】

参考例 2 - (a)

2, 2 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - カルバルデヒドの製造

## 【化 1 9 0】



2, 2 - ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 4 - オール (1.01 g) のトリフルオロ酢酸 (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらヘキサメチレンテトラミン (1.13 g) を室温に加え、80℃で 6 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水 (25 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。得られた混合液を *tert*-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (0.18 g) を赤紫色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 201 [M-H]<sup>-</sup>

## 【0390】

参考例 2 - (b)

*tert*-ブチル (S) - ((2, 2 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) メチル) (2 - ヒドロキシブチル) カルバマートの製造

10

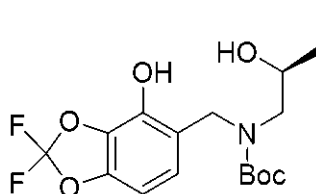
20

30

40

50

## 【化191】



参考例2-(a)で製造した2,2-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-カルバルデヒド(102mg)と(2S)-1-アミノ-2-ブタノール(55mg)のジクロロメタン(2mL)溶液を、アルゴン気流下室温で1時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(211mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール(2.00mL)と8M水酸化ナトリウム水溶液(0.618mL)を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.227mL)を加え、室温で2時間攪拌した。さらに、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.227mL)を攪拌下に室温で加え、室温で0.5時間攪拌した。さらに、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.227mL)を攪拌下に室温で加え、室温で0.5時間攪拌した。さらに、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.227mL)を攪拌下に室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。さらに、8M水酸化ナトリウム水溶液(0.618mL)を攪拌下に室温で加え、室温で0.5時間攪拌した。その後、週末静置した。1M塩酸を加え、pH5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(178mg)を淡黄色油状物として得た。

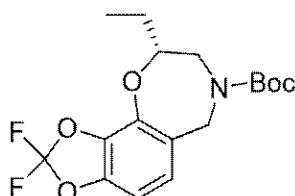
マスペクトル(ESI, m/z): 376 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0391】

参考例2-(c)

tert-ブチル (R)-9-エチル-2,2-ジフルオロ-8,9-ジヒドロ-[1,3]ジオキサ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-7(6H)-カルボキシラートの製造

## 【化192】



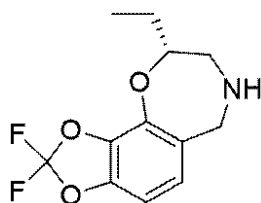
参考例2-(b)で製造したtert-ブチル (S)-((2,2-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマート(175mg)およびトリフェニルホスフィン(151mg)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら1.9Mジイソプロピルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液(0.294mL)を0℃で加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)で精製することにより、標記化合物(113mg)を黄色油状物として得た。

## 【0392】

参考例2-(d)

(R)-9-エチル-2,2-ジフルオロ-6,7,8,9-テトラヒドロ-[1,3]

ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピンの製造  
【化193】



参考例 2 - (c) で製造した tert-ブチル (R) - 9-エチル-2, 2-ジフルオロ-8, 9-ジヒドロ-[1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2-f] [1, 4] オキサゼピン-7 (6 H) -カルボキシラート (113 mg) の tert-ブチルメチルエーテル (1 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.237 mL) を室温で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.237 mL) を攪拌下に室温で加え、室温で 17 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) で精製することにより、標記化合物 (29 mg) を無色油状物として得た。

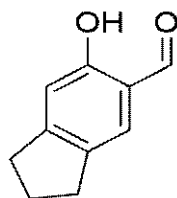
マスペクトル (ESI, m/z) : 258 [M+H]<sup>+</sup>

【0393】

参考例 3 - (a)

6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルバルデヒドの製造

【化194】



2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-オール (3.00 g) のトリフルオロ酢酸 (40 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらヘキサメチレンテトラミン (4.39 g) を室温で加え、80℃で5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) で精製することにより、標記化合物 (1.04 g) を白色固体として得た。

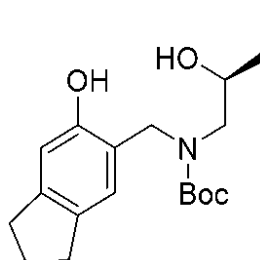
マスペクトル (CI, m/z) : 163 [M+H]<sup>+</sup>

【0394】

参考例 3 - (b)

tert-ブチル (S) - ((6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマートの製造

【化195】



10

20

30

40

50

参考例 3 - (a) で製造した 6 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - カルバルデヒド ( 1 0 0 m g ) および ( 2 S ) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール ( 6 6 m g ) のジクロロメタン ( 2 m L ) 溶液を、アルゴン気流下室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 2 7 1 m g ) を加え、室温で終夜撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール ( 2 . 0 0 m L ) と 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 7 1 m L ) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 0 . 5 6 7 m L ) を加え、室温で 1 時間撹拌した。さらに、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 7 1 m L ) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 0 . 5 6 7 m L ) を撹拌下に室温で加え、室温で 0 . 5 時間撹拌した。さらに、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 7 1 m L ) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 0 . 5 6 7 m L ) を撹拌下に室温で加え、室温で 0 . 5 時間撹拌した。さらに、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 7 1 m L ) および二炭酸ジ - t e r t - ブチル ( 0 . 5 6 7 m L ) を撹拌下に室温で加え、室温で 0 . 5 時間撹拌した。さらに、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 0 . 7 7 1 m L ) を撹拌下に室温で加え、室温で 4 時間撹拌した。1 M 塩酸を加え、p H 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム ( 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) で精製することにより、標記化合物 ( 1 6 8 m g ) を無色油状物として得た。

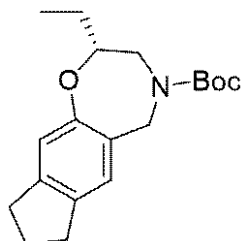
マスペクトル ( E S I , m / z ) : 3 3 4 [ M - H ] -

[ 0 3 9 5 ]

参考例 3 - (c)

t e r t - ブチル ( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 , 5 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 4 H - インデノ [ 5 , 6 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシラートの製造

[ 化 1 9 6 ]



参考例 3 - (b) で製造した t e r t - ブチル ( S ) - ( ( 6 - ヒドロキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル ) メチル ) ( 2 - ヒドロキシブチル ) カルバマート ( 1 6 8 m g ) およびトリフェニルホスフィン ( 1 4 5 m g ) のテトラヒドロフラン ( 5 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 . 9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 ( 0 . 2 9 0 m L ) を 0 ° C で加え、室温で 1 5 時間撹拌した。次いで、トリフェニルホスフィン ( 1 4 4 m g ) および 1 . 9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 ( 0 . 2 9 0 m L ) を撹拌下に室温で加え、室温で 3 . 5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム ( 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) で精製することにより、標記化合物 ( 1 2 8 m g ) を無色油状物として得た。

マスペクトル ( E S I , m / z ) : 3 1 8 [ M + H ] +

[ 0 3 9 6 ]

参考例 3 - (d)

( R ) - 2 - エチル - 3 , 4 , 5 , 7 , 8 , 9 - ヘキサヒドロ - 2 H - インデノ [ 5 , 6 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンの製造

10

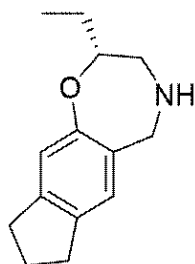
20

30

40

50

## 【化 1 9 7】



参考例 3 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R)-2-エチル-2, 3, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5, 6-f][1, 4]オキサゼピン-4-カルボキシラート (128 mg) の *tert*-ブチルメチルエーテル (1 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.403 mL) を室温に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.403 mL) を攪拌下に室温に加え、室温で 21.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に 2 M 塩酸および *tert*-ブチルメチルエーテルを加えて分液操作を行った。水層に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧乾燥することにより、標記化合物 (46 mg) を無色油状物として得た。

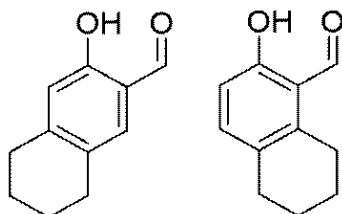
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 218 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0397】

参考例 4 - (a) および参考例 5 - (a)

3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒドおよび 2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒドの製造

## 【化 1 9 8】



5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフトール (1.50 g) のトリフルオロ酢酸 (15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下攪拌しながらヘキサメチレンテトラミン (2.00 g) を室温で分割添加し、80℃で還流しながら 6 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水 (30 mL) を加え、室温で 30 分間攪拌した。得られた混合液を *tert*-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド (参考例 4 - (a)) と 2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒド (参考例 5 - (a)) の混合物 (211 mg) を得た。

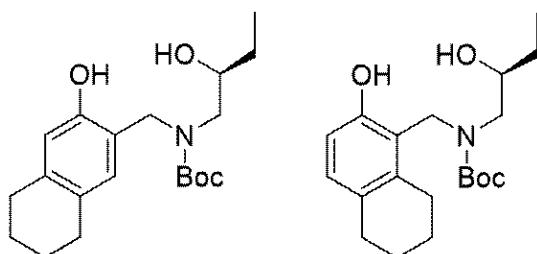
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 177 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0398】

参考例 4 - (b) および参考例 5 - (b)

*tert*-ブチル (S)-((3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマートおよび *tert*-ブチル (S)-((2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマートの製造

## 【化 1 9 9】



参考例 4 - (a) および参考例 5 - (a) で製造した 2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒドと 3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒドの混合物 (211mg)、および (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (130mg) のジクロロメタン (2.0mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下室温で 1 時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (510mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣のメタノール (3.0mL) 溶液に 8M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.00mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.20mL) を氷冷下で加え、室温で 2 時間攪拌した。さらに、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.20mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。さらに、8M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.50mL) を攪拌下に室温で加え、室温で 16 時間攪拌した。1M 塩酸を加え、pH 5.0 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、tert-ブチル (S) - ((3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマート (参考例 4 - (b)) と tert-ブチル (S) - ((2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマート (参考例 5 - (b)) の混合物 (226mg) を無色油状物として得た。

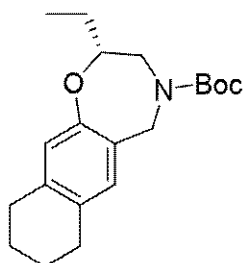
マスペクトル (ESI, m/z): 350 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0399】

参考例 4 - (c)

tert-ブチル (R) - 2-エチル-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシラートの製造

## 【化 2 0 0】



参考例 4 - (b) および参考例 5 - (b) で製造した tert-ブチル (S) - ((3-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマートと tert-ブチル (S) - ((2-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル) メチル) (2-ヒドロキシブチル) の混合物 (226mg) およびトリフェニルホスフィン (205mg) のテトラヒドロフラン (4.0mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下攪拌しながら 1.9M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (0.410mL) を氷冷下で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合



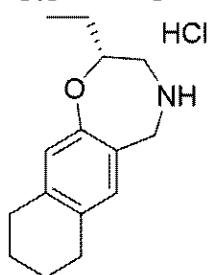
液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物とtert-ブチル（R）-4-エチル-3,4,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[1,2-f][1,4]オキサゼピン-2(1H)-カルボキシラートの混合物（162mg）を得た。得られた混合物を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製（カラム：SFC-A、移動相：CO<sub>2</sub>/メタノール=95/5）することにより、標記化合物（21mg）を無色油状物として得た。また、同時にtert-ブチル（R）-4-エチル-3,4,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[1,2-f][1,4]オキサゼピン-2(1H)-カルボキシレートと標記化合物の混合物（116mg）を得た。この混合物を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製（カラム：SFC-A、移動相：CO<sub>2</sub>/メタノール=95/5）することにより、標記化合物（6mg）を無色油状物として得た。

【0400】

参考例4-(d)

(R)-2-エチル-2,3,4,5,7,8,9,10-オクタヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン 塩酸塩の製造

【化201】



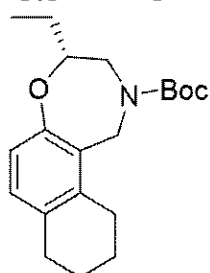
参考例4-(c)で製造したtert-ブチル（R）-2-エチル-2,3,7,8,9,10-ヘキサヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート（27mg）の1,4-ジオキサン（0.500mL）溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液（0.100mL）を室温に加え、室温で16時間撹拌した。その後、減圧濃縮した。さらに、4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液（0.200mL）を撹拌下に室温に加え、室温で16時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。残渣にtert-ブチルメチルエーテルを加え、得られた固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物（21mg）を白色固体として得た。マスペクトル（ESI, m/z）：232 [M+H]<sup>+</sup>

【0401】

参考例5-(c)

tert-ブチル（R）-4-エチル-3,4,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[1,2-f][1,4]オキサゼピン-2(1H)-カルボキシラートの製造

【化202】



参考例4-(b)および参考例5-(b)で製造した得たtert-ブチル（S）-（（3-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）メチル）（2-ヒドロキシブチル）カルバマートとtert-ブチル（S）-（（2-ヒドロキシ

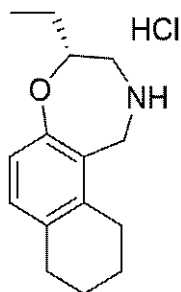
ー5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)の混合物(226mg)およびトリフェニルホスフィン(205mg)のテトラヒドロフラン(4.0mL)溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら1.9Mジイソプロピルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液(0.410mL)を氷冷下に加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物とtert-ブチル(R)-4-エチル-3, 4, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト[1, 2-f][1, 4]オキサゼピン-2(1H)-カルボキシラートの混合物(162mg)を無色油状物として得た。得られた混合物を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム:SFCA、移動相:CO<sub>2</sub>/メタノール=95/5)することにより、tert-ブチル(R)-2-エチル-2, 3, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロナフト[2, 3-f][1, 4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラートと標記化合物の混合物(116mg)を得た。この混合物を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製(カラム:SFCA、移動相:CO<sub>2</sub>/メタノール=95/5)することにより、標記化合物(87mg)を得た。

【0402】

参考例5-(d)

(R)-4-エチル-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-オクタヒドロナフト[1, 2-f][1, 4]オキサゼピン 塩酸塩の製造

【化203】



参考例5-(c)で製造したtert-ブチル(R)-4-エチル-3, 4, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト[1, 2-f][1, 4]オキサゼピン-2(1H)-カルボキシラート(87mg)の1, 4-ジオキサン(1.50mL)溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら4M塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液(0.300mL)を室温に加え、室温で16時間撹拌した。さらに、4M塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液(0.700mL)を撹拌下に室温に加え、室温で16時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。濃縮残渣にtert-ブチルメチルエーテルを加え、得られた固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物(65mg)を白色固体として得た。

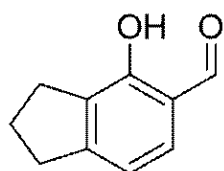
マスペクトル(ESI, m/z): 232 [M+H]<sup>+</sup>

【0403】

参考例6-(a)

4-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルバルデヒドの製造

【化204】



2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-オール(1.50g)のトリフルオロ酢酸(

15 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながらヘキサメチレンテトラミン (1.75 g) を室温で分割添加し、80℃で還流しながら6時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水 (30 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。得られた混合液をtert-ブチルメチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (152 mg) を白色固体として得た。

【0404】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-オール (500 mg)、トリエチルアミン (1.92 mL)、および塩化マグネシウム (887 mg) のアセトニトリル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらパラホルムアルデヒド (683 mg) を室温に加え、還流下で1.5時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (434 mg) を白色固体として得た。

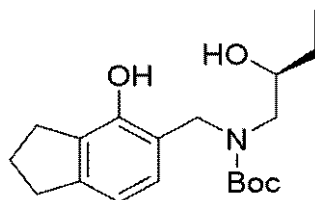
マスペクトル (CI, m/z): 163 [M+H]<sup>+</sup>

【0405】

参考例6-(b)

tert-ブチル (S)-((4-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマートの製造

【化205】



参考例6-(a)で製造した4-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-カルバルデヒド (100 mg) と (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (66 mg) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液を、アルゴン雰囲気下室温で1時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (260 mg) を加え、室温で16時間撹拌した。次いで、(2S)-1-アミノ-2-ブタノール (33 mg) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (260 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣のテトラヒドロフラン (3.0 mL) 溶液に8M水酸化ナトリウム水溶液 (1.60 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.20 mL) を氷冷下に加え、室温で4時間撹拌した。次いで、メタノール (3.0 mL) および8M水酸化ナトリウム水溶液 (0.80 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で16時間撹拌した。1M塩酸を加え、pH 5.0に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (107 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 336 [M+H]<sup>+</sup>

【0406】

参考例6-(c)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ[5, 4-f][1, 4]オキサゼピン-4-カルボキシラートの製造

10

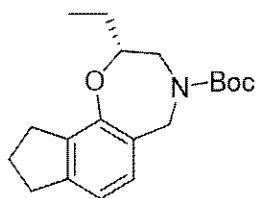
20

30

40

50

## 【化 2 0 6】



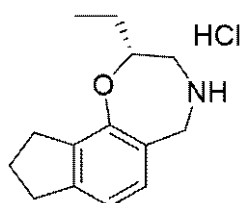
参考例 6 - (b) で製造した *tert*-ブチル (S) - ((4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)メチル)(2-ヒドロキシethyl)カルバマート (107 mg) およびトリフェニルホスフィン (100 mg) のテトラヒドロフラン (2.0 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら 1.9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (0.200 mL) を氷冷下に加え、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (54 mg) を無色油状物として得た。

## 【0 4 0 7】

## 参考例 6 - (d)

(R) - 2-エチル-3, 4, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-2H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩の製造

## 【化 2 0 7】



参考例 6 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R) - 2-エチル-2, 3, 5, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-4H-インデノ [5, 4-f] [1, 4] オキサゼピン-4-カルボキシレート (54 mg) の 1, 4-ジオキサン (0.500 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.170 mL) を室温に加え、室温で 16 時間撹拌した。その後、減圧濃縮した。さらに、4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.430 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で 40 時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した。濃縮残渣に *tert*-ブチルメチルエーテルを加え、得られた固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物 (30 mg) を白色固体として得た。

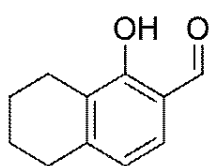
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 218  $[M+H]^+$

## 【0 4 0 8】

## 参考例 7 - (a)

1-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒドの製造

## 【化 2 0 8】



5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-オール (1.0 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化マグネシウム (0.56 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.36 mL)、およびパラホルムアルデヒド (0.81 g) を室温に加え、70°C で 6 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M

塩酸を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（372 mg）を微黄色油状物として得た。

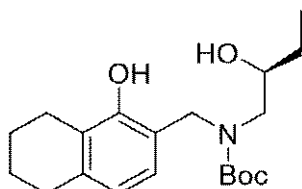
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：177  $[M+H]^+$

【0409】

参考例 7 - (b)

tert-ブチル (S) - ((1-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマーの製造

【化209】



参考例 7 - (a) で製造した 1-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド (372 mg) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S) - 1-アミノ-2-ブタノール (232 mg) および酢酸 (0.181 mL) を室温に加え、室温で 2 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (895 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で 22 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣のメタノール (3.0 mL) 溶液に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (5.30 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.970 mL) を氷冷下に加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、1 M 塩酸を加え、pH 5.0 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物 (321 mg) を薄茶色油状物として得た。

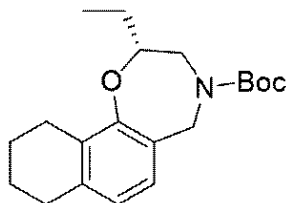
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：350  $[M+H]^+$

【0410】

参考例 7 - (c)

tert-ブチル (R) - 2-エチル-2, 3, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシラートの製造

【化210】

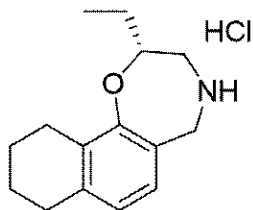


参考例 7 - (b) で製造した tert-ブチル (S) - ((1-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマー (321 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリフェニルホスフィン (291 mg) および 1.9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (0.60 mL) を 0℃ で加え、室温で 22 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物 (224 mg) を微黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 332 [M+H]<sup>+</sup>  
[0411]

参考例 7 - (d)

(R)-2-エチル-2,3,4,5,8,9,10,11-オクタヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン 塩酸塩の製造  
[化211]



10

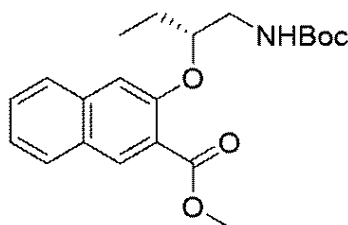
参考例 7 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R)-2-エチル-2,3,8,9,10,11-ヘキサヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート (224 mg) の 1,4-ジオキサン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (0.845 mL) を 0℃ で加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、濃縮し、乾燥することにより、標記化合物の粗生成物 (177 mg) を得、そのまま次工程で用いた。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 232 [M+H]<sup>+</sup>  
[0412]

20

参考例 8 - (a)

メチル (R)-3-((1-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)オキシ)-2-ナフトアートの製造  
[化212]



30

(1) (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (200 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.547 mL) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮することにより、*tert*-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)カルバマートを含む粗生成物 (424 mg) を得た。

(2) (1) で製造した *tert*-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)カルバマートを含む粗生成物 (424 mg) を窒素置換し、テトラヒドロフラン (7 mL) に溶解した。アルゴン気流下撹拌しながらメチル 3-ヒドロキシ-2-ナフトアート (544 mg)、(E)-N1,N1,N2,N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (579 mg)、およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.829 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (403 mg) を白色泡状物として得た。

40

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 374 [M+H]<sup>+</sup>  
[0413]

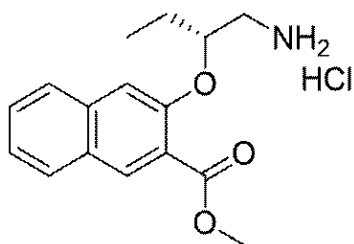
参考例 8 - (b)

メチル (R)-3-((1-アミノブタン-2-イル)オキシ)-2-ナフトアート 塩

50

## 酸塩の製造

## 【化 2 1 3】



10

参考例 8 - (a) で製造したメチル (R) - 3 - ( ( 1 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン - 2 - イル) オキシ) - 2 - ナフトアート ( 4 0 3 m g ) のシクロペンチルメチルエーテル ( 3 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 ( 1 . 0 8 m L ) を室温で滴下し、室温で 3 時間撹拌した。6 0 ° C に昇温し、2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮することにより、標記化合物 ( 3 3 4 m g ) を白色固体として得た。

マスペクトル ( E S I , m / z ) : 2 7 4 [ M + H ] <sup>+</sup>

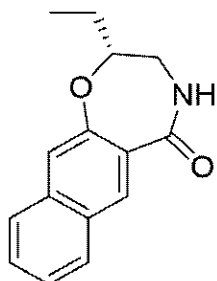
## 【 0 4 1 4 】

## 参考例 8 - ( c )

( R ) - 2 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロナフト [ 2 , 3 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 5 ( 2 H ) - オンの製造

20

## 【化 2 1 4】



30

参考例 8 - ( b ) で製造したメチル ( R ) - 3 - ( ( 1 - アミノブタン - 2 - イル) オキシ) - 2 - ナフトアート 塩酸塩 ( 3 3 4 m g ) のメタノール ( 8 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム ( 1 8 8 m g ) を 0 ° C で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) することにより、標記化合物 ( 2 1 8 m g ) を白色固体として得た。

マスペクトル ( E S I , m / z ) : 2 4 2 [ M + H ] <sup>+</sup>

40

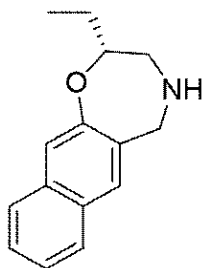
## 【 0 4 1 5 】

## 参考例 8 - ( d )

( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロナフト [ 2 , 3 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンの製造

50

## 【化 2 1 5】



参考例 8 - (c) で製造した (R) - 2 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロナフト [ 2 , 3 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 5 ( 2 H ) - オン ( 2 1 8 m g ) のテトラヒドロフラン ( 4 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 0 . 9 M ボラン - テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 ( 3 . 0 1 m L ) を室温で滴下し、室温で 3 時間撹拌し、6 0 ° C で 3 時間撹拌した。反応終了後、エタノール ( 0 . 3 1 7 m L ) を加えて 1 時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、得られた残渣をシクロペンチルメチルエーテル ( 2 m L ) に溶解させた。4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 ( 2 m L ) を加え、3 0 分間撹拌した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 m L ) を加え、しばらく撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 m L ) を加えた。混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール ) することにより、標記化合物 ( 1 1 3 m g ) を無色油状物として得た。

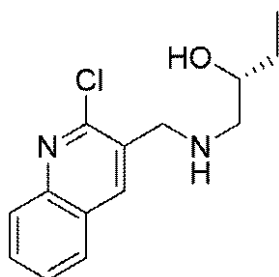
マスペクトル ( E S I , m / z ) : 2 2 8 [ M + H ] <sup>+</sup>

## 【 0 4 1 6 】

## 参考例 9 - ( a )

( R ) - 1 - ( ( 2 - クロロキノリン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) ブタン - 2 - オールの製造

## 【化 2 1 6】



2 - クロロキノリン - 3 - カルバルデヒド ( 3 0 0 m g ) のジクロロメタン ( 5 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら ( 2 R ) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール ( 1 6 7 m g ) を室温に加え、室温で 3 0 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 6 6 4 m g ) を撹拌下に室温に加え、室温で 2 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、得られた混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) することにより、標記化合物 ( 2 4 7 m g ) を白色固体として得た。

マスペクトル ( E S I , m / z ) : 2 6 5 [ M + H ] <sup>+</sup>

## 【 0 4 1 7 】

## 参考例 9 - ( b )

( R ) - 2 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - [ 1 , 4 ] オキサゼピノ [ 7 , 6 - b ] キノリンの製造

10

20

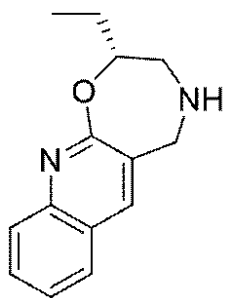
30

40

50



【化 2 1 7】



10

参考例 9 - (a) で製造した (R) - 1 - ( ( (2 - クロロキノリン - 3 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オール (227 mg) のジメチルスルホキシド (6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながらカリウム *tert*-ブトキシド (115 mg) を室温に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、得られた混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (204 mg) を茶色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 229 [M+H]<sup>+</sup>

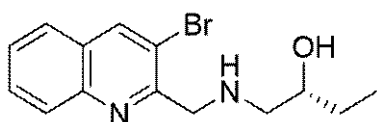
【0 4 1 8】

20

参考例 10 - (a)

(R) - 1 - ( ( (3 - ブロモキノリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オールの製造

【化 2 1 8】



3 - ブロモキノリン - 2 - カルバルデヒド (300 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2R) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (0.144 mL) を室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (539 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で 24 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、得られた混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (350 mg) を無色油状物として得た。

30

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 309 [M+H]<sup>+</sup>

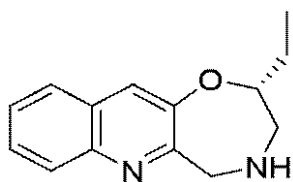
【0 4 1 9】

参考例 10 - (b)

(R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - b] キノリンの製造

40

【化 2 1 9】



参考例 10 - (a) で製造した (R) - 1 - ( ( (3 - ブロモキノリン - 2 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オール (350 mg) の 2 - プロパノール (7 mL) 溶液に

50

、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム（738 mg）およびヨウ化銅（I）（108 mg）を室温で順次加え、90℃で3時間撹拌した。ヨウ化銅（I）（100 mg）を加え、90℃で3時間撹拌した。反応終了後、析出物を濾過で取り除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（27 mg）を黄色油状物として得た。

【0420】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例10-（a）と同様にして製造した（R）-1-（（（3-ブロモキノリン-2-イル）メチル）アミノ）ブタン-2-オール（554 mg）のジメチルスルホキシド（50 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム（1.18 g）、N，N-ジメチルグリシン（36 mg）、およびヨウ化銅（I）（31 mg）を室温で順次加え、100℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（95 mg）を茶色油状物として得た。

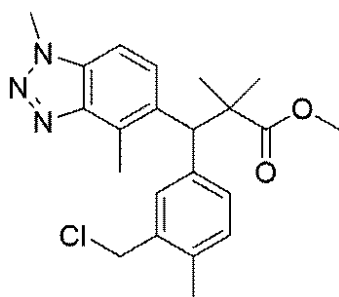
マスペクトル（ESI，m/z）：229 [M+H]<sup>+</sup>

【0421】

参考例10-（c）

メチル 3-（3-（クロロメチル）-4-メチルフェニル）-3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-2，2-ジメチルプロパノートの製造

【化220】



参考例1-（h）と同様にして製造したメチル 3-（1，4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1，2，3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）-2，2-ジメチルプロパノート（40 mg）のジクロロメタン（3 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル（0.015 mL）を室温で滴下し、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮することにより、標記化合物（41 mg）を得た。

マスペクトル（ESI，m/z）：400 [M+H]<sup>+</sup>

【0422】

参考例11-（a）

（R）-1-（（（7-フルオロキノリン-6-イル）メチル）アミノ）ブタン-2-オールの製造

10

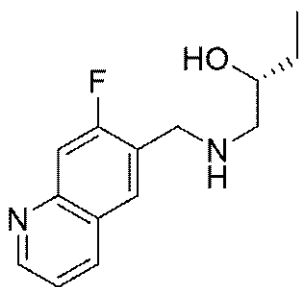
20

30

40

50

## 【化 2 2 1】



7-フルオロキノリン-6-カルバルデヒド (0.500 g) および (2R)-1-アミノ-2-ブタノール (0.383 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を、アルゴン気流下室温で 0.5 時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.28 g) を攪拌下に室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (0.723 g) を黄色油状物として得た。

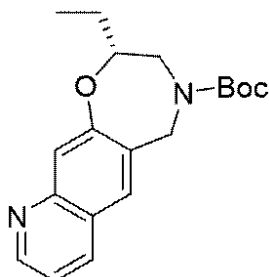
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 249  $[M+H]^+$

## 【0423】

参考例 11 - (b)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]キノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造

## 【化 2 2 2】



参考例 11 - (a) で製造した (R)-1-((7-フルオロキノリン-6-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール (0.723 g) のジメチルスルホキシド (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらカリウム tert-ブトキシド (0.385 g) を室温に加え、90°C で 1 時間攪拌した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.59 mL) を攪拌下に室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.521 g) を淡黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 329  $[M+H]^+$

## 【0424】

参考例 11 - (c)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]キノリン 2 塩酸塩の製造

10

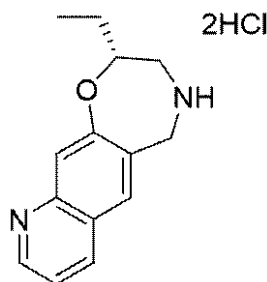
20

30

40

50

## 【化 2 2 3】



参考例 11-(b) で製造した *tert*-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]キノリン-4(5H)-カルボキシレート (0.521 g) の 1,4-ジオキサン (4 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.59 mL) を室温で加え、室温で 5 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.59 mL) を攪拌下に室温で加え、室温で 3 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.59 mL) を攪拌下に室温で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、析出した固体を濾過し、1,4-ジオキサンで洗浄し、50℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (0.340 g) を淡黄色固体として得た。

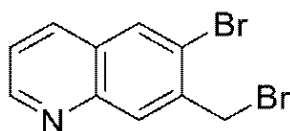
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 229 [M+H]<sup>+</sup>

【0425】

参考例 12-(a)

6-ブロモ-7-(ブロモメチル)キノリンの製造

【化 2 2 4】



6-ブロモ-7-メチルキノリン (500 mg) のジクロロエタン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら *N*-ブロモスクシンイミド (601 mg) および 2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル) (74 mg) を室温で順次加え、加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に水を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (265 mg) を白色固体として得た。

【0426】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

6-ブロモ-7-メチルキノリン (1.40 g) のクロロベンゼン (30 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら *N*-ブロモスクシンイミド (0.895 g) および 2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル) (0.079 g) を室温で順次加え、60℃で 4 時間攪拌した。次いで、反応溶液を室温まで放冷し、*N*-ブロモスクシンイミド (0.896 g) および 2,2'-アゾビス(2,4-ジメチルバレロニトリル) (0.078 g) を攪拌下に室温で順次加え、60℃で 3 時間攪拌した。その後、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応溶液にヘプタン (60 mL) を添加し、10 分間攪拌した。析出した固体を濾取し、メタノール/水=1/9 の混合溶媒を加えた後、超音波処理を行った。固体を濾取し、水で洗浄し、40℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (0.890 g) を得た。

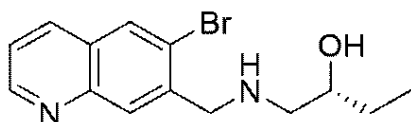
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 300 [M+H]<sup>+</sup>

【0427】

## 参考例 12 - (b)

(R) - 1 - ( ( (6 - ブロモキノリン - 7 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オールの製造

【化 2 2 5】



参考例 12 - (a) で製造した 6 - ブロモ - 7 - ( ブロモメチル) キノリン (265 mg) のアセトニトリル (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2R) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (0.166 mL) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.301 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (185 mg) を白色固体として得た。

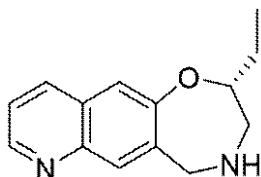
マスペクトル (D U I S, m/z) : 309 [M+H]<sup>+</sup>

【0428】

## 参考例 12 - (c)

(R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリンの製造

【化 2 2 6】



参考例 12 - (b) で製造した (R) - 1 - ( ( (6 - ブロモキノリン - 7 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オール (185 mg) の 2 - プロパノール (8 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム (390 mg) とヨウ化銅 (I) (57 mg) を室温で順次加え、90℃で 8 時間撹拌した。ヨウ化銅 (I) (200 mg) を加え、90℃で 6 時間撹拌した。反応終了後、析出物を濾過により取り除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (70 mg) を黄色油状物として得た。

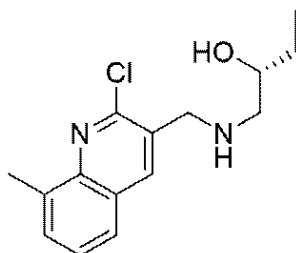
マスペクトル (E S I, m/z) : 229 [M+H]<sup>+</sup>

【0429】

## 参考例 13 - (a)

(R) - 1 - ( ( (2 - クロロ - 8 - メチルキノリン - 3 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オールの製造

【化 2 2 7】



2 - クロロ - 8 - メチルキノリン - 3 - カルバルデヒド (200 mg) のジクロロメタ

ン（5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら（2R）-1-アミノ-2-ブタノール（0.11 mL）を室温に加え、室温で30分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（412 mg）を撹拌下に室温に加え、室温で24時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（140 mg）を白色固体として得た。

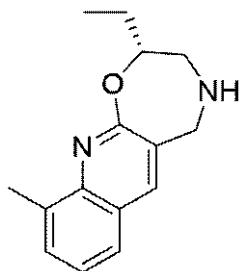
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：279  $[M+H]^+$

【0430】

参考例13-(b)

（R）-2-エチル-10-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-b]キノリンの製造

【化228】



参考例13-(a)で製造した（R）-1-（（（2-クロロ-8-メチルキノリン-3-イル）メチル）アミノ）ブタン-2-オール（140 mg）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら1Mカリウム *tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（0.603 mL）を室温に加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（106 mg）を無色油状物として得た。

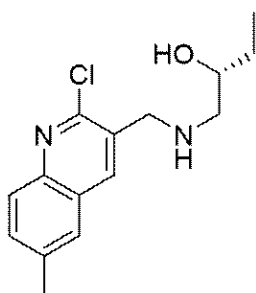
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：243  $[M+H]^+$

【0431】

参考例14-(a)

（R）-1-（（（2-クロロ-6-メチルキノリン-3-イル）メチル）アミノ）ブタン-2-オールの製造

【化229】



2-クロロ-6-メチルキノリン-3-カルバルデヒド（200 mg）のジクロロメタン（5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら（2R）-1-アミノ-2-ブタノール（0.110 mL）を室温に加え、室温で30分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（412 mg）を撹拌下に室温に加え、室温で24時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得ら

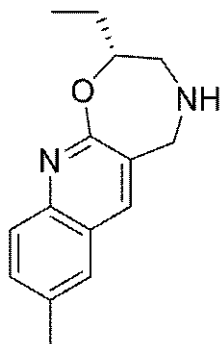
れた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（157mg）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：279 [M+H]<sup>+</sup>  
【0432】

参考例14-（b）

（R）-2-エチル-8-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-b]キノリンの製造

【化230】



10

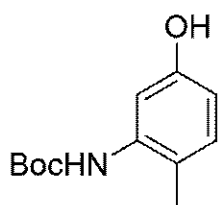
参考例14-（a）で製造した（R）-1-（（（2-クロロ-6-メチルキノリン-3-イル）メチル）アミノ）ブタン-2-オール（157mg）のテトラヒドロフラン（6mL）溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながら1Mカリウム *tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（0.676mL）を室温に加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（DIOXシリカゲル，溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（121mg）を無色油状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：243 [M+H]<sup>+</sup>  
【0433】

参考例15-（a）

*tert*-ブチル（5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）カルバマートの製造

【化231】



30

4-メチル-3-ニトロフェノール（2.06g）および二炭酸ジ-*tert*-ブチル（6.84mL）のエタノール（40mL）溶液に、撹拌しながらパラジウム炭素（55%湿潤品）（2.78g）を室温に加え、水素雰囲気下にした後、室温で20時間撹拌した。反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（2.56g）を無色油状物として得た。

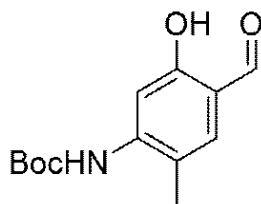
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：224 [M+H]<sup>+</sup>  
【0434】

参考例15-（b）

*tert*-ブチル（4-ホルミル-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル）カルバマートの製造

50

## 【化 2 3 2】



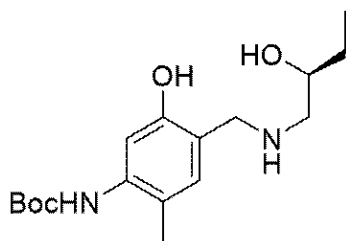
参考例 15 - (a) で製造した *tert*-ブチル (5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) カルバマート (1.15 g)、トリエチルアミン (2.31 mL)、および塩化マグネシウム (1.07 g) のアセトニトリル (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらパラホルムアルデヒド (0.861 g) を室温に加え、還流下で 7.5 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に水を加えて pH 7 に調整し、混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、セライト濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (390 mg) を黄色固体として得た。マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 252  $[M+H]^+$

## 【0 4 3 5】

参考例 15 - (c)

*tert*-ブチル (S) - (5-ヒドロキシ-4-((2-ヒドロキシブチル) アミノ) メチル) - 2-メチルフェニル) カルバマートの製造

## 【化 2 3 3】



参考例 15 - (b) で製造した *tert*-ブチル (4-ホルミル-5-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) カルバマート (390 mg) のエタノール (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S) - 1-アミノ-2-ブタノール (166 mg) を室温に加え、室温で 2 時間撹拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム (119 mg) を撹拌下に室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 2 M 塩酸を発泡が収まるまで加え、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 5.5 付近に調整した。その後、混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物 (552 mg) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 325  $[M+H]^+$

## 【0 4 3 6】

参考例 15 - (d)

ベンジル (S) - (4-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-ヒドロキシ-5-メチルベンジル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマートの製造

10

20

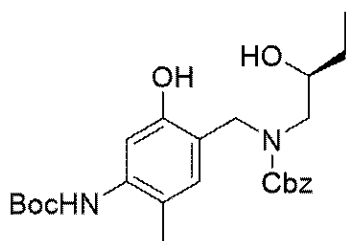
30

40

50



## 【化 2 3 4】



参考例 15 - (c) で製造した *tert*-ブチル (S) - (5-ヒドロキシ-4-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)-2-メチルフェニル)カルバマート (552 mg) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.410 mL) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらクロロギ酸ベンジル (0.235 mL) を 0℃ で加え、室温で 3 時間撹拌した。次いで、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.205 mL) およびクロロギ酸ベンジル (0.118 mL) を撹拌下に室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水と 2 M 塩酸 (2 mL) を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (579 mg) を白色泡状物として得た。

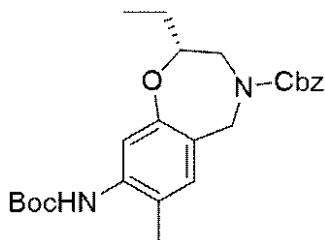
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 457 [M-H]<sup>-</sup>

## 【0437】

参考例 15 - (e)

ベンジル (R) - 8 - ((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2 - エチル - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシラートの製造

## 【化 2 3 5】



参考例 15 - (d) で製造したベンジル (S) - (4-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2-ヒドロキシ-5-メチルベンジル) (2-ヒドロキシブチル)カルバマート (578 mg) およびトリフェニルホスフィン (342 mg) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1.9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (0.683 mL) を 0℃ で加え、室温で 2.5 時間撹拌した。さらに、1.9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (0.340 mL) およびトリフェニルホスフィン (177 mg) を撹拌下に室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (545 mg) を無色油状物として得た。

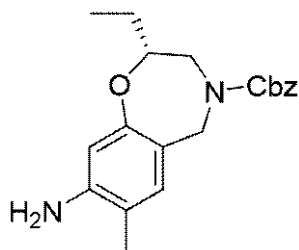
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 463 [M+Na]<sup>+</sup>

## 【0438】

参考例 15 - (f)

ベンジル (R) - 8 - アミノ - 2 - エチル - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシラートの製造

## 【化 2 3 6】



参考例 15 - (e) で製造したベンジル (R) - 8 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ - 2 - エチル - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシラート (545 mg) の 1, 4 - ジオキサン (2 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (2.69 mL) を室温で加え、室温で 2.5 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (2.69 mL) を攪拌下に室温で加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH 9 付近に調整し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物 (394 mg) を黄色油状物として得た。

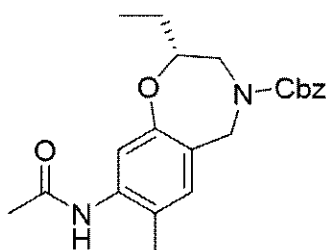
マスペクトル (ESI, m/z) : 341 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0439】

参考例 15 - (g)

ベンジル (R) - 8 - アセトアミド - 2 - エチル - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシラートの製造

## 【化 2 3 7】



参考例 15 - (f) で製造したベンジル (R) - 8 - アミノ - 2 - エチル - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシラート (393 mg) の酢酸エチル (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら無水酢酸 (0.139 mL) を室温で加え、室温で 19 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をヘキサンに加え、その混合液を減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加え、析出した固体を濾過洗浄し、40℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (317 mg) を淡黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 383 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0440】

参考例 15 - (h)

ベンジル (R) - 1 - アセチル - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール - 6 - カルボキシラートの製造

10

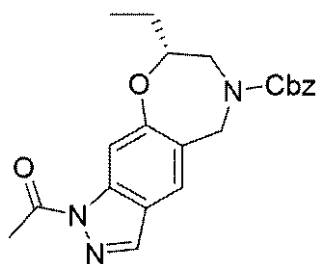
20

30

40

50

## 【化 2 3 8】



参考例 15 - (g) で製造したベンジル (R) - 8 - アセトアミド - 2 - エチル - 7 - メチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシレート (100 mg) の酢酸エチル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらテトラブチルアンモニウム ブロミド (5 mg)、酢酸カリウム (51 mg)、無水酢酸 (0.074 mL)、および亜硝酸 n - アミル (0.069 mL) を室温で順次加え、80℃で9時間撹拌し、室温で14時間撹拌し、80℃で8.5時間撹拌した。次いで、亜硝酸 n - アミル (0.035 mL) を撹拌下に80℃で加え、80℃で2時間撹拌し、室温で14.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (47 mg) を淡黄色油状物として得た。

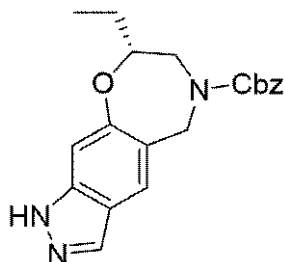
マスペクトル (ESI, m/z) : 394 [M+H]<sup>+</sup>

【0441】

参考例 15 - (i)

ベンジル (R) - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール - 6 - カルボキシレートの製造

## 【化 2 3 9】



参考例 15 - (h) で製造したベンジル (R) - 1 - アセチル - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール - 6 - カルボキシレート (47 mg) のテトラヒドロフラン (0.8 mL) 溶液に、撹拌しながら8M水酸化ナトリウム水溶液 (0.149 mL) を室温で加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物 (42 mg) を淡黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 352 [M+H]<sup>+</sup>

【0442】

参考例 15 - (j)

(R) - 8 - エチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾールの製造

10

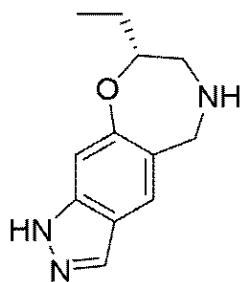
20

30

40

50

## 【化 2 4 0】



参考例 15 - (i) で製造したベンジル (R) - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - カルボキシラート (42 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、攪拌しながら 10 % パラジウム炭素 [P E type (商品名), N. E. CHEMCAT 社製, 50 % 含水] (25 mg) を室温に加え、水素雰囲気下にした後、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (16 mg) を淡黄色油状物として得た。

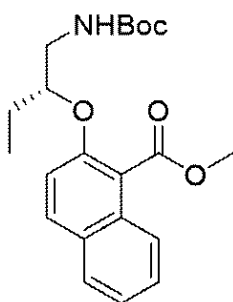
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 218 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 4 4 3】

参考例 16 - (a)

メチル (R) - 2 - ((1 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン - 2 - イル) オキシ) - 1 - ナフトアートの製造

## 【化 2 4 1】



(1) (2S) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (300 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら二炭酸ジtert-ブチル (0.781 mL) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮することにより、tert-ブチル (S) - (2 - ヒドロキシブチル) カルバマートを含む粗生成物 (637 mg) を得た。

(2) (1) で製造した tert-ブチル (S) - (2 - ヒドロキシブチル) カルバマートを含む粗生成物 (637 mg) を窒素置換し、テトラヒドロフラン (8 mL) に溶解した。アルゴン気流下攪拌しながらメチル 2 - ヒドロキシ - 1 - ナフトアート (815 mg)、トリフェニルホスフィン (1.35 g)、および 1.9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (2.65 mL) を室温で順次に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (1.17 g) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 374 [M+H]<sup>+</sup>

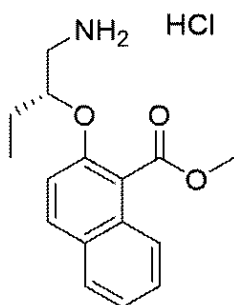
## 【0 4 4 4】

参考例 16 - (b)

メチル (R) - 2 - ((1 - アミノブタン - 2 - イル) オキシ) - 1 - ナフトアート 塩

## 酸塩の製造

【化 2 4 2】



10

参考例 16 - (a) で製造したメチル (R) - 2 - ( (1 - ( (tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン - 2 - イル) オキシ) - 1 - ナフトアート (1.17 g) の 1, 4 - ジオキサン (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (3.13 mL) を 0 °C で加え、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮し、乾燥することにより、標記化合物 (0.97 g) を得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 274 [M+H]<sup>+</sup>

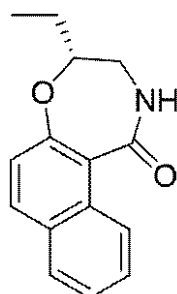
【0 4 4 5】

参考例 16 - (c)

(R) - 4 - エチル - 3, 4 - ジヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 1 (2H) - オンの製造

20

【化 2 4 3】



30

参考例 16 - (b) で製造したメチル (R) - 2 - ( (1 - アミノブタン - 2 - イル) オキシ) - 1 - ナフトアート 塩酸塩 (970 mg) のメタノール (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (0.41 g) を 0 °C で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (683 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 242 [M+H]<sup>+</sup>

40

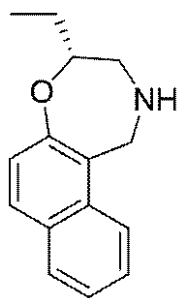
【0 4 4 6】

参考例 16 - (d)

(R) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフト [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピンの製造

50

## 【化 2 4 4】



参考例 16 - (c) で製造した (R) - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロナフト [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 1 ( 2 H ) - オン ( 6 8 3 m g ) のテトラヒドロフラン ( 8 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらテトラヒドロフラン ボラン ( 9 . 4 4 m L ) を室温で滴下し、室温で 6 時間撹拌し、6 0 ° C で 4 時間撹拌した。反応終了後、エタノール ( 1 m L ) を加えて 1 時間撹拌した。反応溶液を濃縮後、シクロペンチルメチルエーテル ( 2 m L ) に溶解させた。4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 ( 2 m L ) を加え、3 0 分間撹拌した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 2 m L ) を加えてしばらく撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 1 0 m L ) を加え、混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール ) することにより、標記化合物 ( 2 1 4 m g ) を無色油状物として得た。

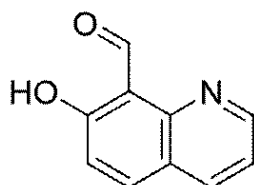
マスペクトル ( E S I , m / z ) : 2 2 8 [ M + H ] <sup>+</sup>

## 【 0 4 4 7 】

参考例 1 7 - ( a )

7 - ヒドロキシキノリン - 8 - カルバルデヒドの製造

## 【化 2 4 5】



キノリン - 7 - オール ( 1 . 0 g ) のクロロホルム ( 1 5 m L ) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 ( 8 . 6 1 m L ) を室温で滴下し、9 0 ° C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、水を加え、その混合液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) することにより、標記化合物 ( 4 1 7 m g ) を黄色固体として得た。

マスペクトル ( E S I , m / z ) : 1 7 4 [ M + H ] <sup>+</sup>

## 【 0 4 4 8 】

参考例 1 7 - ( b )

t e r t - ブチル ( S ) - ( 2 - ヒドロキシブチル ) ( ( 7 - ヒドロキシキノリン - 8 - イル ) メチル ) カルバマートの製造

10

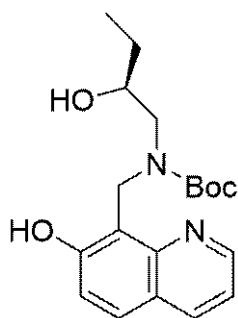
20

30

40

50

## 【化 2 4 6】



参考例 17-(a) で製造した 7-ヒドロキシキノリン-8-カルバルデヒド (200 mg) および (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (0.131 mL) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を、アルゴン気流下室温で 30 分間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (367 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (5.00 mL) および 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.44 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.531 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。さらに二炭酸ジ-tert-ブチル (0.531 mL) を追加し、室温で 1 時間攪拌した。さらに、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL) を追加し、室温で 2 時間攪拌した。1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (190 mg) を無色油状物として得た。

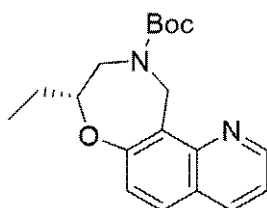
マスペクトル (ESI, m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0449】

参考例 17-(c)

tert-ブチル (R)-8-エチル-8, 9-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-h]キノリン-10(11H)-カルボキシラートの製造

## 【化 2 4 7】



参考例 17-(b) で製造した tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)((7-ヒドロキシキノリン-8-イル)メチル)カルバマート (190 mg) のテトラヒドロフラン (7 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド (142 mg) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.203 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (117 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (DUIS, m/z): 329 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0450】

参考例 17-(d)

(R)-8-エチル-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-h]キノリン 2 塩酸塩の製造

10

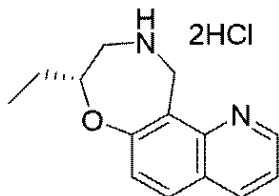
20

30

40

50

## 【化 2 4 8】



参考例 17 - (c) で製造した tert-ブチル (R) - 8-エチル-8,9-ジヒドロ [1,4] オキサゼピノ [7,6-h] キノリン-10 (11H) -カルボキシレート (117 mg) の 1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (0.356 mL) を室温で滴下し、室温で 0.5 時間撹拌し、60 °C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、ヘキサン (2 mL) を加えて室温で 15 時間撹拌した。固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で真空乾燥することにより、標記化合物 (88 mg) を白色固体として得た。

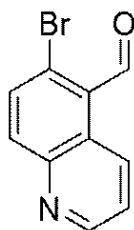
マスペクトル (ESI, m/z) : 229 [M+H]<sup>+</sup>

【0451】

参考例 18 - (a)

6-ブロモキノリン-5-カルバルデヒドの製造

【化 2 4 9】



6-ブロモキノリン-5-カルボニトリル (0.501 g) のトルエン (40 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (4.3 mL) を -10 °C で滴下し、-10 °C で 1 時間撹拌した。次いで、5 % 硫酸を撹拌下に -10 °C で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.111 g) を黄色固体として得た。

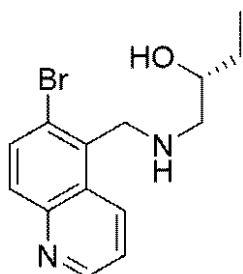
マスペクトル (ESI, m/z) : 236 [M+H]<sup>+</sup>

【0452】

参考例 18 - (b)

(R) - 1 - ((6-ブロモキノリン-5-イル) メチル) アミノ) ブタン-2-オール  
の製造

【化 2 5 0】



参考例 18 - (a) で製造した 6-ブロモキノリン-5-カルバルデヒド (0.111



g) のジクロロメタン (4.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2R) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (0.050 g) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.199 g) を撹拌下に室温で加え、室温で 20.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (0.105 g) を白色固体として得た。

マスペクトル (D U I S,  $m/z$ ): 309 [M+H]<sup>+</sup>

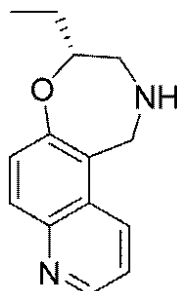
【0453】

10

参考例 18 - (c)

(R) - 4 - エチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] キノリンの製造

【化 251】



20

参考例 18 - (b) で製造した (R) - 1 - ((6 - ブロモキノリン - 5 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オール (0.104 g) の 2 - プロパノール (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム (0.222 g) およびヨウ化銅 (I) (0.035 g) を室温で加え、90℃で 2 時間撹拌し、室温で終夜撹拌し、90℃で 4.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、析出物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (0.023 g) を微黄色固体として得た。

30

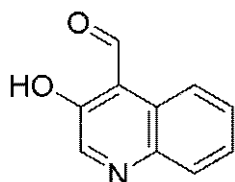
マスペクトル (E S I,  $m/z$ ): 229 [M+H]<sup>+</sup>

【0454】

参考例 19 - (a)

3 - ヒドロキシキノリン - 4 - カルバルデヒドの製造

【化 252】



40

キノリン - 3 - オール (500 mg) のクロロホルム (7 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (4.31 mL) を室温で滴下し、90℃で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、水を加え、その混合液をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (70 mg) を黄色固体として得た。

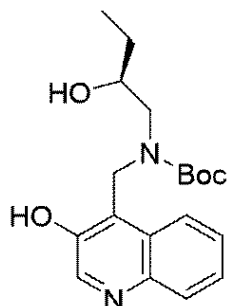
マスペクトル (D U I S,  $m/z$ ): 174 [M+H]<sup>+</sup>

【0455】

50

## 参考例 19 - (b)

*tert*-ブチル (S) - (2-ヒドロキシブチル) ((3-ヒドロキシキノリン-4-イル)メチル)カルバマートの製造  
【化 2 5 3】



10

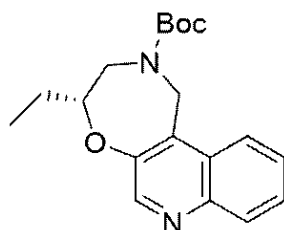
参考例 19 - (a) で製造した 3-ヒドロキシキノリン-4-カルバルデヒド (70 mg) および (2S) - 1-アミノ-2-ブタノール (0.046 mL) のジクロロメタン (4 mL) 溶液を、アルゴン気流下室温で 30 分間攪拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (129 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (4 mL) および 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.505 mL) を加え、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.186 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (79 mg) を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 347 [M+H]<sup>+</sup>  
【0456】

## 参考例 19 - (c)

*tert*-ブチル (R) - 4-エチル-3,4-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-c]キノリン-2(1H)-カルボキシラートの製造  
【化 2 5 4】



30

参考例 19 - (b) で製造した *tert*-ブチル (S) - (2-ヒドロキシブチル) ((3-ヒドロキシキノリン-4-イル)メチル)カルバマート (79 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら (E) - N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (59 mg) およびトリ-*n*-ブチルホスフィン (0.084 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (63 mg) を白色固体として得た。

40

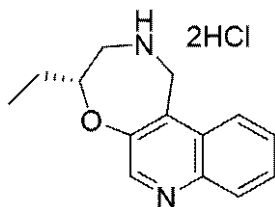
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 329 [M+H]<sup>+</sup>  
【0457】

## 参考例 19 - (d)

(R) - 4-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-c]キノリン 2 塩酸塩の製造

50

## 【化 2 5 5】



参考例 19 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R) - 4 - エチル - 3 , 4 - ジヒドロ [ 1 , 4 ] オキサゼピノ [ 7 , 6 - c ] キノリン - 2 ( 1 H ) - カルボキシレート ( 6 3 m g ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 3 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 0 . 1 9 2 m L ) を室温で滴下し、室温で 0 . 5 時間撹拌し、6 0 ° C で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、ヘキサン ( 2 m L ) を加えて室温で 1 5 時間撹拌した。固体を濾取し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で真空乾燥することにより、標記化合物 ( 5 6 m g ) を白色固体として得た。

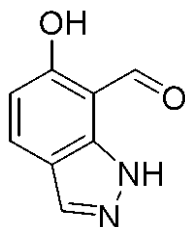
マスペクトル ( E S I , m / z ) : 2 2 9 [ M + H ] <sup>+</sup>

【 0 4 5 8 】

## 参考例 20 - ( a )

6 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 7 - カルバルデヒドの製造

## 【化 2 5 6】



1 H - インダゾール - 6 - オール ( 1 . 0 1 g ) のトリフルオロ酢酸 ( 1 5 m L ) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらヘキサメチレンテトラミン ( 1 . 4 6 g ) を室温に加え、8 0 ° C で 5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 ( D I O L シリカゲル , 溶出溶媒 ; ヘキサン : 酢酸エチル ) することにより、標記化合物 ( 3 6 8 m g ) を乳白色固体として得た。

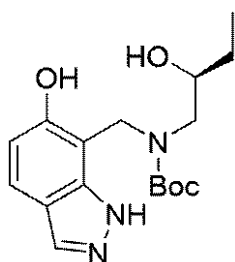
マスペクトル ( E S I , m / z ) : 1 6 1 [ M - H ] <sup>-</sup>

【 0 4 5 9 】

## 参考例 20 - ( b )

*tert*-ブチル ( S ) - ( ( 6 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 7 - イル ) メチル ) ( 2 - ヒドロキシブチル ) カルバマートの製造

## 【化 2 5 7】



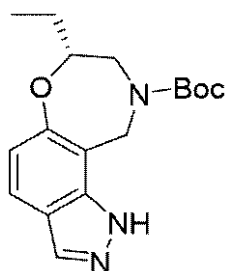
参考例 20 - ( a ) で製造した 6 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 7 - カルバルデ

ヒド (0.200 g) および (2S) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (0.166 g) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を、アルゴン気流下撹拌しながら、室温で1時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.550 g) を撹拌下に室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、撹拌しながら8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.54 mL) および二炭酸ジ-tert-ブチル (0.86 mL) を室温に加え、室温で0.5時間撹拌した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.86 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で13.5時間撹拌した。次いで、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.54 mL) を撹拌下に室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.144 g) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 336 [M+H]<sup>+</sup>  
[0460]

参考例 20 - (c)

tert-ブチル (R) - 7 - エチル - 1, 7, 8, 10 - テトラヒドロ - 9 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール - 9 - カルボキシラートの製造  
【化258】



参考例 20 - (b) で製造した tert-ブチル (S) - ((6-ヒドロキシ-1H-インダゾール-7-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマート (50 mg) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.055 mL) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (E) - N1, N1, N2, N2 - テトラメチルジアゼン-1, 2 - ジカルボキサミド (38 mg) を 0℃ で加え、室温で3時間撹拌した。次いで、(E) - N1, N1, N2, N2 - テトラメチルジアゼン-1, 2 - ジカルボキサミド (39 mg) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.055 mL) を撹拌下に 0℃ で加え、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (30 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 318 [M+H]<sup>+</sup>  
[0461]

参考例 20 - (d)

(R) - 7 - エチル - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6-g] インダゾール 2 塩酸塩の製造

10

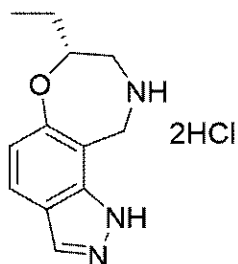
20

30

40

50

## 【化 2 5 9】



参考例 20 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-カルボキシラート (30 mg) の 1,4-ジオキサン (1 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (0.087 mL) を室温に加え、室温で 2.5 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (0.087 mL) を攪拌下に室温に加え、室温で 1.5 時間攪拌した。さらに、4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (0.261 mL) を攪拌下に室温に加え、室温で 15.5 時間攪拌した。析出した固体を濾過し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、50℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (9 mg) を白色固体として得た。

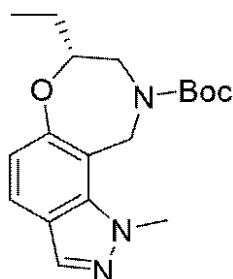
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 218 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0462】

## 参考例 21 - (a)

*tert*-ブチル (R)-7-エチル-1-メチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-カルボキシラートの製造

## 【化 2 6 0】



参考例 20 - (c) と同様にして製造した *tert*-ブチル (R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-カルボキシラート (50 mg) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら水素化ナトリウム (13 mg) を 0℃で加え、0℃で 45 分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.022 mL) を攪拌下に 0℃で加え、室温で 3.25 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (22 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 332 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0463】

## 参考例 21 - (b)

(R)-7-エチル-1-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロ-1H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール 2 塩酸塩の製造

10

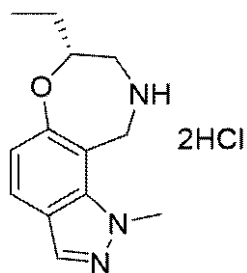
20

30

40

50

## 【化 2 6 1】



参考例 21-(a)と同様にして製造したtert-ブチル (R)-7-エチル-1-メチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-カルボキシラート(48mg)の1,4-ジオキサン(1mL)溶液に、攪拌しながら4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.36mL)を室温で加え、室温で4時間攪拌し、その後室温で2日間静置した。4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.36mL)を室温で加え、24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物(38mg)を白色固体として得た。

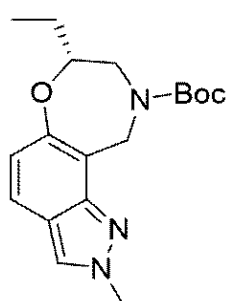
マスペクトル(ESI, m/z): 232 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0464】

参考例 22-(a)

tert-ブチル (R)-7-エチル-2-メチル-2,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-カルボキシラートの製造

## 【化 2 6 2】



参考例 20-(c)と同様にして製造したtert-ブチル (R)-7-エチル-1,7,8,10-テトラヒドロ-9H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール-9-カルボキシラート(50mg)のジメチルホルムアミド(1mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら水素化ナトリウム(13mg)を0℃で加え、0℃で45分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル(0.022mL)を攪拌下に0℃で加え、室温で3.25時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール)することにより、標記化合物(16mg)を淡黄色油状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 332 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0465】

参考例 22-(b)

(R)-7-エチル-2-メチル-7,8,9,10-テトラヒドロ-2H-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]インダゾール 2塩酸塩の製造

10

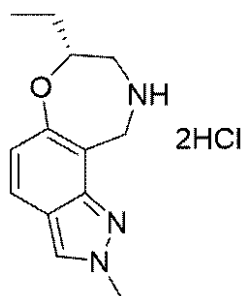
20

30

40

50

## 【化 2 6 3】



参考例 22 - (a) と同様にして製造した *tert*-ブチル (R) - 7 - エチル - 2 - メチル - 2, 7, 8, 10 - テトラヒドロ - 9H - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] インダゾール - 9 - カルボキシラート (30 mg) の 1, 4 - ジオキサン (1 mL) 溶液に、攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.226 mL) を室温で加え、室温で 4 時間攪拌し、その後室温で 2 日間静置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (32 mg) を淡黄色固体として得た。

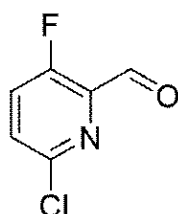
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 232  $[M+H]^+$

## 【0 4 6 6】

## 参考例 23 - (a)

## 6 - クロロ - 3 - フルオロピコリンアルデヒドの製造

## 【化 2 6 4】



(1) メチル 6 - クロロ - 3 - フルオロピコリナート (0.50 g) のトルエン (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (5.3 mL) を 0℃ で加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応終了後、10% 酒石酸ナトリウムカリウム水溶液を加え、室温で 5 分間攪拌し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、(6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メタノールを含む粗生成物を得た。

(2) (1) で製造した (6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メタノールを含む粗生成物のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらデスマーチンペルヨージナン (1.34 g) を 0℃ で加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.262 g) を白色固体として得た。

マスペクトル (DUIS,  $m/z$ ) : 160  $[M+H]^+$

## 【0 4 6 7】

## 参考例 23 - (b)

(R) - 1 - ((6 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オールの製造

10

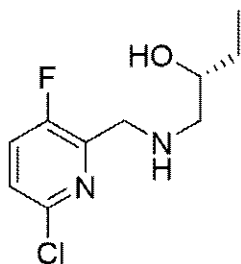
20

30

40

50

## 【化 2 6 5】



参考例 23 - (a) で製造した 6-クロロ-3-フルオロピコリンアルデヒド (0.260 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2R)-1-アミノ-2-ブタノール (0.174 g) を室温で加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.691 g) を撹拌下に室温で加え、室温で 14.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (0.336 g) を無色油状物として得た。

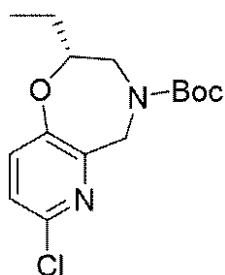
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 233 [M+H]<sup>+</sup>

【0468】

参考例 23 - (c)

tert-ブチル (R)-7-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロピリド [2,3-f] [1,4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシラートの製造

【化 2 6 6】



参考例 23 - (b) で製造した (R)-1-((6-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール (0.335 g) のジメチルスルホキシド (14 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらカリウム tert-ブトキシド (0.198 g) を室温で加え、室温で 2 時間撹拌した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.403 mL) を撹拌下に室温で加え、室温で 15 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.325 g) を微黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 313 [M+H]<sup>+</sup>

【0469】

参考例 23 - (d)

tert-ブチル (R)-7-(アゼチジン-1-イル)-2-エチル-2,3-ジヒドロピリド [2,3-f] [1,4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシラートの製造

10

20

30

40

50



C1CCN1c2ccc3c(n2)OCCN(CCC3=O)C(=O)OC(=O)c4ccc(C)cc4

**【 0 4 7 0 】**

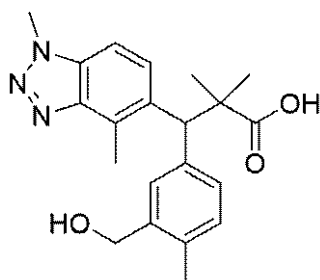
(R)-N-(3-クロロプロピル)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリ  
ド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-アミン 2塩酸塩の製造

ClCCCNc1ccc2c(c1)nc3ccccc3n2

**【 0 4 7 1 】**

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

## 【化 2 6 9】



参考例 1 - (h) と同様にして製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノアート (100 mg) のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 水酸化カリウム水溶液 (2.62 mL) を室温で滴下し、70℃で 2 時間撹拌した。反応終了後、水 (5 mL) を加え、反応液に 1 M 塩酸を添加し、pH 5.5 に調整した。その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (80 mg) を白色泡状物として得た。

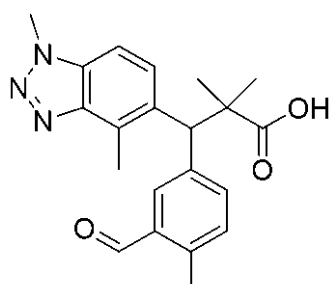
マスペクトル (ESI, m/z) : 368 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0472】

参考例 23 - (g)

3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - ホルミル - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

## 【化 2 7 0】



参考例 23 - (f) と同様にして製造した 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸 (409 mg) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらデスマーチンペルヨージナン (567 mg) を 0℃で加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、さらにチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (DIOL シリカゲル、溶出溶媒; ヘキサン : 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (295 mg) を微黄色泡状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z) : 366 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0473】

参考例 23 - (h)

3 - (3 - ((R) - 7 - ((3 - クロロプロピル) アミノ) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロピリド [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - イル) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパン酸の製造

10

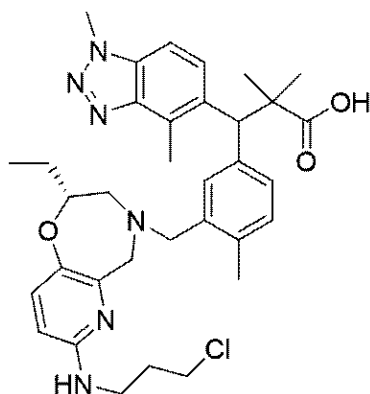
20

30

40

50

## 【化 2 7 1】



参考例 23-(g)と同様にして製造した 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-ホルミル-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸(50mg)の1,2-ジクロロエタン(1.5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 23-(e)で製造した(R)-N-(3-クロロプロピル)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[2,3-f][1,4]オキサゼピン-7-アミン 2塩酸塩(45mg)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.056mL)、および酢酸(0.009mL)を室温で順次加え、室温で1時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(59mg)を撹拌下に室温に加え、室温で16時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで3回精製(DIOLシリカゲル、溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(51mg)を白色固体として得た。

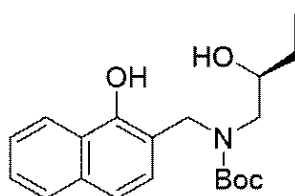
マスペクトル(ESI, m/z): 619 [M+H]<sup>+</sup>

【0474】

参考例 24-(a)

tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)((1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)カルバマートの製造

【化 2 7 2】



(1) 1-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド(151mg)のエタノール(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら(2S)-1-アミノ-2-ブタノール(91mg)を室温に加え、室温で2時間撹拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム(51mg)を撹拌下に室温に加え、室温で30分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に2M塩酸を発泡が収まるまで加え、1M水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH5.5付近に調整した。その後、混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、(S)-2-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-オール(149mg)を茶色油状物として得た。

(2) (1)で製造した(S)-2-((2-ヒドロキシブチル)アミノ)メチル)ナフタレン-1-オール(149mg)のメタノール(5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-tert-ブチル(0.225mL)を室温に加え、室温で終夜撹拌した。次いで、8M水酸化ナトリウム水溶液(0.550mL)を撹拌下に室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、

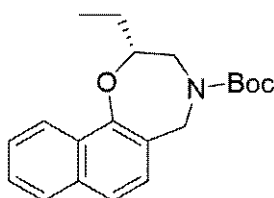
その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（96mg）を褐色油状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：344 [M-H]<sup>-</sup>

【0475】

参考例24-(b)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラートの製造  
【化273】



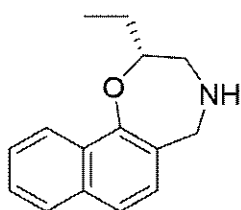
参考例24-(a)で製造したtert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル) ((1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル)カルバマート(96mg)およびトリフェニルホスフィン(84mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1.9Mジイソプロピルアゾジカルボキシラートのトルエン溶液(0.168mL)を氷冷下に加え、室温で2日間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物(47mg)を無色油状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：328 [M+H]<sup>+</sup>

【0476】

参考例24-(c)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピンの製造  
【化274】



参考例24-(b)で製造したtert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト[2,1-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシレート(47mg)のtert-ブチルメチルエーテル(1mL)溶液に、撹拌しながら4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.359mL)を室温に加え、室温で2.5時間撹拌した。さらに、4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.72mL)を撹拌下に室温に加え、室温で3時間撹拌した。さらに、4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.72mL)を撹拌下に室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpH9付近に調整し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物(27mg)を褐色油状物として得た。

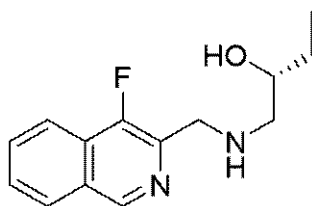
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：228 [M+H]<sup>+</sup>

【0477】

参考例25-(a)

(R)-1-((4-フルオロイソキノリン-3-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オールの製造

【化275】



10

Chemical Communications, 2013, 49, 8537. に記載の方法で合成した4-フルオロイソキノリン-3-カルバルデヒド(250mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら(2R)-1-アミノ-2-ブタノール(0.162mL)を室温に加え、室温で30分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(605mg)を撹拌下に室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール)することにより、標記化合物(311mg)を微黄色油状物として得た。

20

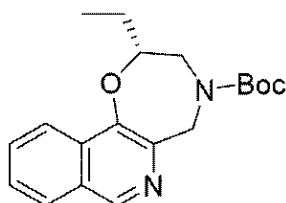
マスペクトル(ESI, m/z): 249 [M+H]<sup>+</sup>

【0478】

参考例25-(b)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造

【化276】



30

参考例25-(a)で製造した(R)-1-((4-フルオロイソキノリン-3-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール(311mg)のジメチルスルホキシド(8mL)溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながらカリウム tert-ブトキシド(169mg)を室温に加え、室温で1時間撹拌し、90℃で1時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した。二炭酸ジ-tert-ブチル(0.349mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル)することにより、標記化合物(323mg)を微黄色油状物として得た。

40

マスペクトル(ESI, m/z): 329 [M+H]<sup>+</sup>

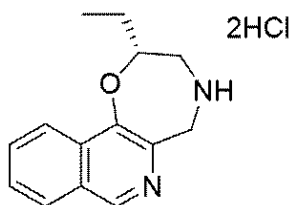
【0479】

参考例25-(c)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン 2塩酸塩の製造

50

## 【化 2 7 7】



参考例 2 5 - (b) で製造した *tert*-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]イソキノリン-4(5H)-カルボキシレート(323 mg)の1,4-ジオキサン(3 mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら4 M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.984 mL)を室温で滴下し、室温で0.5時間撹拌し、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、ヘキサン(4 mL)を加え、室温で15時間撹拌した。析出した固体を濾取し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で真空乾燥することにより、標記化合物(296 mg)を白色固体として得た。

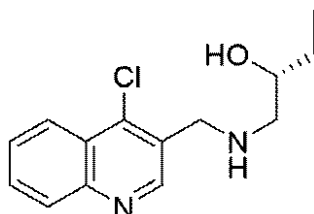
マスペクトル(ESI,  $m/z$ ): 229 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 4 8 0】

## 参考例 2 6 - (a)

(R)-1-((4-クロロキノリン-3-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール  
の製造

## 【化 2 7 8】



4-クロロキノリン-3-カルバルデヒド(300 mg)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら(2R)-1-アミノ-2-ブタノール(0.178 mL)を室温に加え、室温で30分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(664 mg)を撹拌下に室温に加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(DIOLシリカゲル、溶出溶媒;ヘキサン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(324 mg)を微黄色油状物として得た。

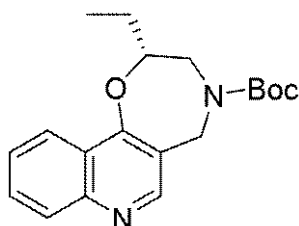
マスペクトル(ESI,  $m/z$ ): 265 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 4 8 1】

## 参考例 2 6 - (b)

*tert*-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン-4(5H)-カルボキシレートの製造

## 【化 2 7 9】



参考例 2 6 - (a) で製造した (R)-1-((4-クロロキノリン-3-イル)メ

チル) アミノ) ブタン-2-オール (324 mg) のジメチルスルホキシド (8 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながらカリウム *tert*-ブトキシド (165 mg) を室温に加え、室温で0.5時間撹拌し、90℃で1時間撹拌した。その後、室温まで放冷した。二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.341 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (43 mg) を微黄色油状物として得た。

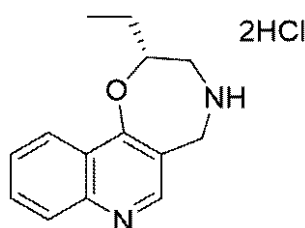
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 329 [M+H]<sup>+</sup>

[0482]

参考例26-(c)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン 2塩酸塩の製造

[化280]



参考例26-(b)で製造した*tert*-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリン-4(5H)-カルボキシラート (43 mg) の1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら4 M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (0.131 mL) を室温で滴下し、室温で0.5時間撹拌し、60℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮することにより、標記化合物 (32 mg) を得た。

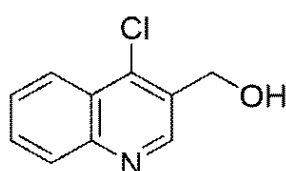
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 229 [M+H]<sup>+</sup>

[0483]

参考例26-(d)

(4-クロロキノリン-3-イル) メタノールの製造

[化281]



エチル 4-クロロキノリン-3-カルボキシラート (2.0 g) の*tert*-ブチルメチルエーテル (20 mL) 懸濁液にアルゴン気流下撹拌しながら70%水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムのトルエン溶液 (2.47 mL) を-10℃で滴下し、室温で0.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に5 M水酸化ナトリウム水溶液を加え、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (587 mg) を淡黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 194 [M+H]<sup>+</sup>

[0484]

参考例26-(e)

(4-ヨードキノリン-3-イル) メタノールの製造

10

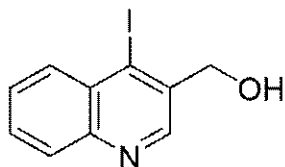
20

30

40

50

## 【化 2 8 2】



参考例 2 6 - (d) で製造した (4-クロロキノリン-3-イル) メタノール (0.586 g) のテトラヒドロフラン (12 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.37 mL) を室温で滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮し、アセトニトリルを加え、ヨウ化ナトリウム (1.82 g) を撹拌下に室温に加え、還流下で 14 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.648 g) を黄色固体として得た。

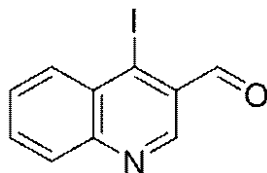
マスペクトル (ESI, m/z): 286 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 4 8 5】

## 参考例 2 6 - (f)

## 4-ヨードキノリン-3-カルバルデヒドの製造

## 【化 2 8 3】



参考例 2 6 - (e) で製造した (4-ヨードキノリン-3-イル) メタノール (647 mg) のジクロロメタン (50 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながらデスマーチン ペルヨージナン (1.16 g) を 0℃で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、その混合液から酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル/tert-ブチルメチルエーテル=8:2の混合溶媒を加え、超音波処理した。析出した固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄することにより、標記化合物 (763 mg) を淡黄色固体として得た。

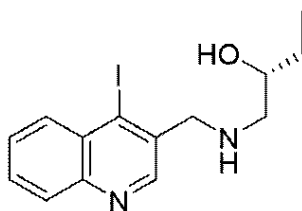
マスペクトル (ESI, m/z): 284 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0 4 8 6】

## 参考例 2 6 - (g)

(R)-1-((4-ヨードキノリン-3-イル) メチル) アミノ) ブタン-2-オール  
の製造

## 【化 2 8 4】



参考例 2 6 - (f) で製造した 4-ヨードキノリン-3-カルバルデヒド (642 mg)



のエタノール（20 mL）懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら（2R）-1-アミノ-2-ブタノール（0.24 mL）を室温に加え、50℃で1時間撹拌した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム（103 mg）を撹拌下に室温に加え、室温で10時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水および2 M塩酸を加えてpH 2.5に調整し、30分間撹拌した。その混合液をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、水層に5 M水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH 9に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物（585 mg）を微黄色固体として得た。

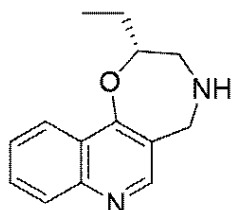
マスペクトル（ESI, m/z）：357 [M+H]<sup>+</sup>

【0487】

参考例26-(h)

（R）-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-c]キノリンの製造

【化285】



参考例26-(g)で製造した（R）-1-（（（4-ヨードキノリン-3-イル）メチル）アミノ）ブタン-2-オール（583 mg）の2-プロパノール（10 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム（1.07 g）およびヨウ化銅（I）（156 mg）を室温で順次加え、還流下で4時間撹拌した。ヨウ化銅（I）（78 mg）および炭酸セシウム（134 mg）を追加し、還流下で3時間撹拌した。さらに、ヨウ化銅（I）（78 mg）および炭酸セシウム（134 mg）を追加し、還流下で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（DIO Lシリカゲル、溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（145 mg）を淡黄色固体として得た。

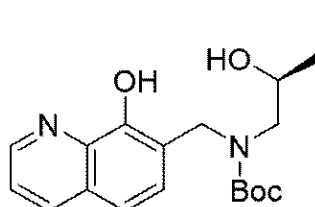
マスペクトル（ESI, m/z）：229 [M+H]<sup>+</sup>

【0488】

参考例27-(a)

tert-ブチル（S）-（2-ヒドロキシブチル）（（8-ヒドロキシキノリン-7-イル）メチル）カルバマートの製造

【化286】



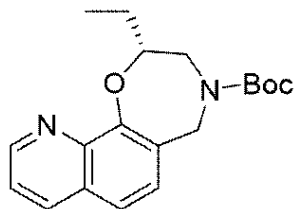
8-ヒドロキシキノリン-7-カルバルデヒド（400 mg）および（2S）-1-アミノ-2-ブタノール（0.24 mL）のジクロロメタン（12 mL）溶液を、アルゴン気流下室温で30分間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（734 mg）を加え、室温で10時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール（4 mL）および8 M水酸化ナトリウム水溶液（2.89 mL）を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル（1.06 mL）を加え、室温で3時間撹拌した。さらに二炭酸ジ-tert-ブチル（1.06 mL）を追加し、室温で1時間撹拌した。さら

に 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.7 mL) を追加し、室温で 2 時間撹拌した。1 M 塩酸を加えて pH 6.5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル、溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (474 mg) を微黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 347 [M+H]<sup>+</sup>  
[0489]

参考例 27 - (b)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-h]キノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造  
[化287]

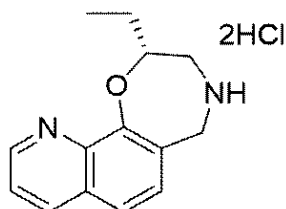


参考例 27 - (a) で製造した tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)((8-ヒドロキシキノリン-7-イル)メチル)カルバマート (470 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (350 mg) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.502 mL) を室温で順次加え、室温で 10 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (336 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 329 [M+H]<sup>+</sup>  
[0490]

参考例 27 - (c)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-h]キノリン 2 塩酸塩の製造  
[化288]

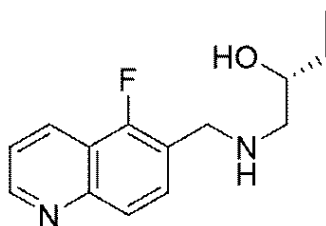


参考例 27 - (b) で製造した tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-h]キノリン-4(5H)-カルボキシラート (333 mg) の 1,4-ジオキサン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.01 mL) を室温で滴下し、室温で 1 時間撹拌し、50℃で 6 時間撹拌した。反応終了後、tert-ブチルメチルエーテル (5 mL) を加えて減圧濃縮し、得られた残渣を減圧乾燥することにより、標記化合物 (200 mg) を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 229 [M+H]<sup>+</sup>  
[0491]

参考例 28 - (a)

(R) - 1 - ( ( 5 - フルオロキノリン - 6 - イル ) メチル ) アミノ ) ブタン - 2 - オールの製造  
【化 2 8 9】



(2R) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (0.153 g) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 5 - フルオロキノリン - 6 - カルバルデヒド (0.251 g) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.608 g) を撹拌下に室温で加え、室温で 17.25 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル、溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール) することにより、標記化合物 (0.263 g) を無色油状物として得た。

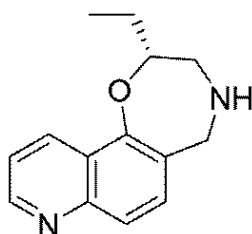
マスペクトル (D U I S,  $m/z$ ) : 249 [M+H]<sup>+</sup>

【0492】

参考例 28 - (b)

(R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - f] キノリンの製造

【化 2 9 0】



参考例 28 - (a) で製造した (R) - 1 - ( ( 5 - フルオロキノリン - 6 - イル ) メチル ) アミノ ) ブタン - 2 - オール (0.263 g) のジメチルスルホキシド (10 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらカリウム *tert*-ブトキシド (0.142 g) を室温で加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル、溶出溶媒 ; 酢酸エチル : メタノール) することにより、標記化合物 (0.407 g) を薄茶色油状物として得た。

マスペクトル (D U I S,  $m/z$ ) : 229 [M+H]<sup>+</sup>

【0493】

参考例 49 - (a)

4 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2 - ナフトアルデヒドの製造

10

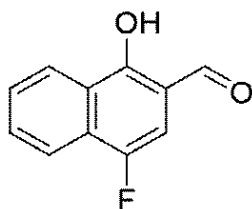
20

30

40

50

## 【化 2 9 1】



4-フルオロナフタレン-1-オール (800 mg) のトリフルオロ酢酸 (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらヘキサメチレンテトラミン (968 mg) を室温に加え、80℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (287 mg) を黄色固体として得た。

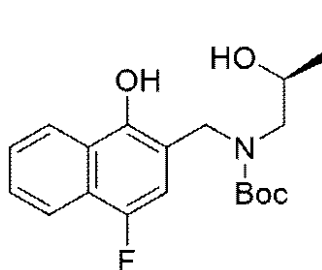
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 189 [M-H]<sup>-</sup>

## 【0494】

参考例 49-(b)

tert-ブチル (S)-((4-フルオロ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマートの製造

## 【化 2 9 2】



参考例 49-(a) で製造した 4-フルオロ-1-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (287 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (0.171 mL) を室温に加え、室温で0.5時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (480 mg) を加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (5 mL) および 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.89 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.693 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。次いで、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.300 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。次いで、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.700 mL) を加え、室温で15時間撹拌した。その後 1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (299 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 364 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0495】

参考例 49-(c)

tert-ブチル (R)-2-エチル-7-フルオロ-2,3-ジヒドロナフト [2,1-f] [1,4] オキサゼピン-4 (5H)-カルボキシラートの製造

10

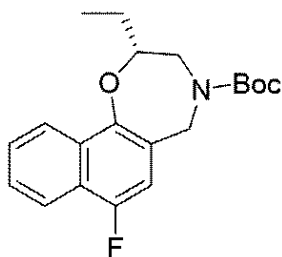
20

30

40

50

## 【化 2 9 3】



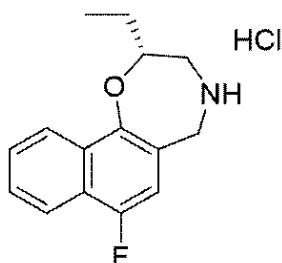
参考例 49 - (b) で製造した *tert*-ブチル (S) - ((4-フルオロ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマート (299 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (E) - N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド (212 mg) およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.304 mL) を室温で順次加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (231 mg) を無色油状物として得た。

## 【0496】

参考例 49 - (d)

(R) - 2-エチル-7-フルオロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン 塩酸塩の製造

## 【化 2 9 4】



参考例 49 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R) - 2-エチル-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロナフト [2, 1-f] [1, 4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシラート (231 mg) のシクロペンチルメチルエーテル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (0.669 mL) を室温で滴下し、室温で15時間撹拌した。その後、90℃に昇温して6時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、ヘキサン (4 mL) を加えて1時間撹拌した。固体を濾取し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で減圧乾燥することにより、標記化合物 (166 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 246  $[M+H]^+$

## 【0497】

参考例 50 - (a)

ベンジル (R) - 8-エチル-1-メチル-1, 5, 7, 8-テトラヒドロ-6H- [1, 4] オキサゼピノ [6, 7-f] インダゾール-6-カルボキシラートの製造

10

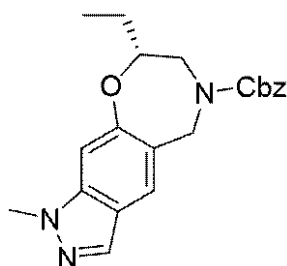
20

30

40

50

## 【化 2 9 5】



参考例 15 - (i) と同様にして製造したベンジル (R) - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - カルボキシラート (186 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (25 mg) を 0℃ で加え、0℃ で 1 時間撹拌した。次いで、ヨードメタン (0.033 mL) を撹拌下に 0℃ で加え、室温で 54 時間静置した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (82 mg) を無色油状物として得た。

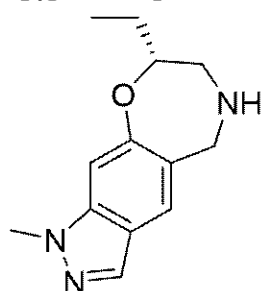
マスペクトル (ESI, m/z): 366 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0498】

## 参考例 50 - (b)

(R) - 8 - エチル - 1 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾールの製造

## 【化 2 9 6】



参考例 50 - (a) で製造したベンジル (R) - 8 - エチル - 1 - メチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - カルボキシラート (87 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、撹拌しながら 10% パラジウム/炭素 [PE type (商品名), N. E. CHEMCAT 社製, 50% 含水] (52 mg) を室温で加え、水素雰囲気下にした後、室温で 3.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (62 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 232 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0499】

## 参考例 51 - (a)

ベンジル (R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - カルボキシラートの製造

10

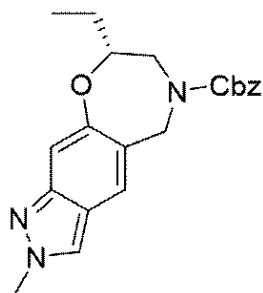
20

30

40

50

## 【化 2 9 7】



参考例 15 - (i) と同様にして製造したベンジル (R) - 8 - エチル - 1, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - カルボキシラート (186 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (25 mg) を 0℃ で加え、0℃ で 1 時間撹拌した。次いで、ヨードメタン (0.033 mL) を撹拌下に 0℃ で加え、室温で 54 時間静置した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (42 mg) を無色油状物として得た。

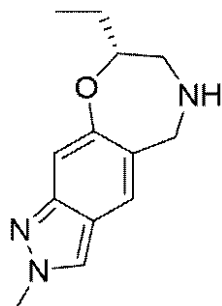
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 366 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0500】

## 参考例 51 - (b)

(R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 2 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾールの製造

## 【化 2 9 8】



参考例 51 - (a) で製造したベンジル (R) - 8 - エチル - 2 - メチル - 2, 5, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 H - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - f] インダゾール - 6 - カルボキシラート (42 mg) のエタノール (2 mL) 溶液に、撹拌しながら 10% パラジウム/炭素 [P E t y p e (商品名), N. E. C H E M C A T 社製, 50% 含水] (25 mg) を室温で加え、水素雰囲気下にした後、室温で 3.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (21 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 232 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0501】

## 参考例 52 - (a)

6 - ブロモ - 7 - メトキシイソキノリンの製造

10

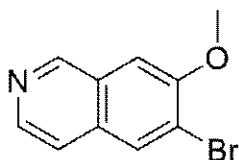
20

30

40

50

## 【化 2 9 9】



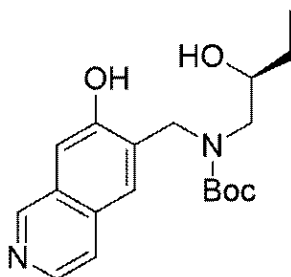
4-ブロモ-3-メトキシベンズアルデヒド (2.0 g) のトルエン (15 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2, 2-ジメトキシエタン-1-アミン (1.20 mL) を室温で滴下し、Dean-Stark trap を用いて加熱還流下で 2 時間撹拌した。その後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に、アルゴン気流下撹拌しながらポリリン酸 (10.8 mL) を室温で滴下し、85℃で 4 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、氷冷水に注加した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 7.0 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (960 mg) を茶色固体として得た。マスペクトル (ESI, m/z): 238 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0502】

参考例 52-(b)

tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル) ((7-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)メチル)カルバマートの製造

## 【化 3 0 0】



参考例 52-(a) で製造した 6-ブロモ-7-メトキシイソキノリン (960 mg) のジエチルエーテル (15 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.65 mL) を -78℃で滴下し、-78℃で 1 時間撹拌した。次いで、ジメチルホルムアミド (0.624 mL) を撹拌下に -78℃で滴下し、-78℃で 1 時間撹拌した。室温まで徐々に昇温し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) し、7-メトキシイソキノリン-6-カルバルデヒドを含む画分を減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (3.82 mL) を -78℃で滴下し、-78℃で 0.5 時間撹拌した。徐々に昇温し、0℃で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を静置しておく固体が析出した。固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で減圧乾燥した。

得られた固体のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (0.176 mL) を室温に加え、室温で 0.5 時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (494 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (8 mL) および 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.94 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.714 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。さらに、二炭酸ジ-tert



ーブチル (0.150 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。その後1 M塩酸を加え、pH 5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (34 mg) を無色油状物として得た。

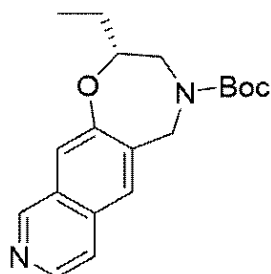
マスペクトル (D U I S,  $m/z$ ): 347  $[M+H]^+$

【0503】

参考例52-(c)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]イソキノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造

【化301】



参考例52-(b)で製造したtert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)((7-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)メチル)カルバマート (34 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (25 mg) およびトリ-ブチルホスフィン (0.036 mL) を室温で順次加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (21 mg) を無色油状物として得た。

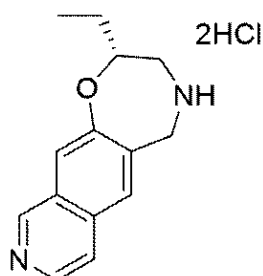
マスペクトル (E S I,  $m/z$ ): 329  $[M+H]^+$

【0504】

参考例52-(d)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]イソキノリン 2塩酸塩の製造

【化302】



参考例52-(c)で製造したtert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-g]イソキノリン-4(5H)-カルボキシラート (21 mg) のシクロペンチルメチルエーテル (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら4 M塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (0.064 mL) を室温で滴下し、60℃で4時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷し、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (19 mg) を無色油状物として得た。

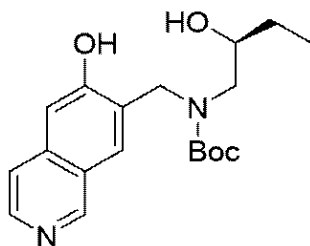
マスペクトル (E S I,  $m/z$ ): 229  $[M+H]^+$

【0505】

## 参考例 53 - (a)

tert-ブチル (S) - (2-ヒドロキシブチル) ( (6-ヒドロキシイソキノリン-7-イル) メチル) カルバマートの製造

【化 303】



10

7-ブロモ-6-メトキシイソキノリン (0.600 g) のジエチルエーテル (15 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1.6 M n-ブチリチウムのヘキサン溶液 (1.66 mL) を -78℃ で滴下し、-78℃ で 1 時間撹拌した。次いで、ジメチルホルムアミド (0.39 mL) を撹拌下に -78℃ で滴下し、-78℃ で 1 時間撹拌した。室温まで徐々に昇温し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) し、6-メトキシイソキノリン-7-カルバルデヒドを含む画分を減圧濃縮した。

20

得られた残渣のジクロロメタン (3.2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 1 M 三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1.07 mL) を -78℃ で滴下し、-78℃ で 1 時間撹拌した。徐々に昇温し、0℃ で 2 時間撹拌した。その後、室温で 6 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン (8 mL) / メタノール (5 mL) 混合溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S) - 1-アミノ-2-ブタノール (80 mg) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (316 mg) を加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.862 mL) と二炭酸ジ-tert-ブチル (1.371 mL) を 0℃ で順次加え、室温で 2 時間撹拌した。その後、室温で週末静置した。さらに、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.685 mL) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.862 mL) を室温で加え、室温で 2.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (73 mg) を微黄色油状物として得た。マスペクトル (ESI, m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>

30

40

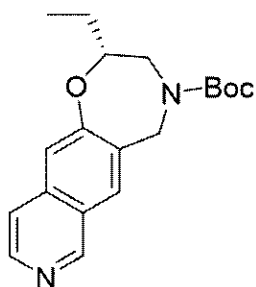
【0506】

## 参考例 53 - (b)

tert-ブチル (R) - 2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]イソキノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造

50

【化 3 0 4】



参考例 53-(a) で製造した tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル) ((6-ヒドロキシイソキノリン-7-イル)メチル)カルバマート (73 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリ-n-ブチルホスフィン (0.057 mL) および (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド (40 mg) を室温で順次加え、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (61 mg) を微黄色油状物として得た。

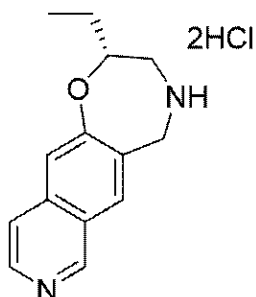
マスペクトル (ESI, m/z): 329 [M+H]<sup>+</sup>

【0507】

参考例 53-(c)

(R)-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]イソキノリン 2 塩酸塩の製造

【化 3 0 5】



参考例 53-(b) で製造した tert-ブチル (R)-2-エチル-2, 3-ジヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]イソキノリン-4(5H)-カルボキシレート (60 mg) の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4-ジオキサン溶液 (0.457 mL) を室温で加え、室温で 20.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (59 mg) を白色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 229 [M+H]<sup>+</sup>

【0508】

参考例 54-(a)

2-フルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアルデヒドの製造

10

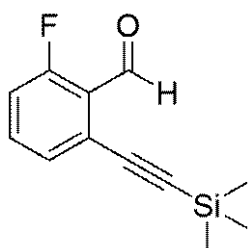
20

30

40

50

## 【化 3 0 6】



2-ブロモ-6-フルオロベンズアルデヒド (2.0 g) のトリエチルアミン (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (346 mg)、ヨウ化銅 (I) (94 mg)、およびエチニルトリメチルシラン (1.64 mL) を室温で順次加え、50℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (1.97 g) を微黄色油状物として得た。

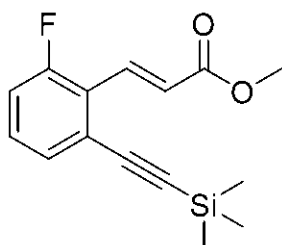
マスペクトル (ESI, m/z): 221 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0509】

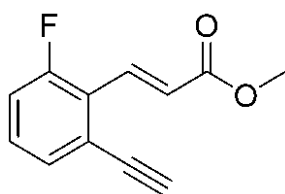
参考例 54-(b) および参考例 54-(c)

メチル (E)-3-(2-フルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アクリレートおよびメチル (E)-3-(2-エチニル-6-フルオロフェニル)アクリレートの製造

## 【化 3 0 7】



## 【化 3 0 8】



メチル ジエチルホスホノアセタート (8.1 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (1.17 g) を 0℃で加え、0℃で0.5時間撹拌した。次いで、参考例 54-(a) で製造した 2-フルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアルデヒド (1.97 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を撹拌下に 0℃で加え、0℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、メチル (E)-3-(2-フルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アクリレート (1.18 g) を無色油状物として得た。また、メチル (E)-3-(2-エチニル-6-フルオロフェニル)アクリレート (795 mg) を無色油状物として得た。

## 【0510】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例 54-(b) で製造したメチル (E)-3-(2-フルオロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アクリレート (1.18 g) のメタノール (7 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸カリウム (118 mg) を室温に加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、メチル (E)-3-(2-エチニル-6-フルオロフェニル)アクリレート (800 mg) を無色油状物として得た。

参考例 54-(b)

マスペクトル (ESI, m/z): 277 [M+H]<sup>+</sup>

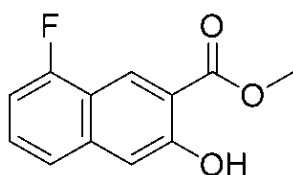
参考例 54-(c)

マスペクトル (ESI, m/z): 205 [M+H]<sup>+</sup>  
[0511]

参考例 54-(d)

メチル 8-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ナフトアートの製造

【化309】



参考例 54-(c) で製造した メチル (E)-3-(2-エチニル-6-フルオロフェニル)アクリレート (1.59 g) のクロロベンゼン (15 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらビス (1,5-シクロオクタジエン) ロジウム (I) トリフルオロメタンスルホナート (0.219 g)、トリ-p-トリルホスフィン (0.569 g)、およびピリジン N-オキシド (1.48 g) を室温で順次加え、100℃で 7 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (172 mg) を白色固体として得た。

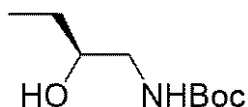
マスペクトル (ESI, m/z): 221 [M+H]<sup>+</sup>

【0512】

参考例 54-(e)

tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)カルバマートの製造

【化310】



(2S)-1-アミノ-2-ブタノール (200 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-tert-ブチル (0.547 mL) を室温に加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (420 mg) を無色油状物として得た。

【0513】

参考例 54-(f)

メチル (R)-3-((1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)オキシ)-8-フルオロ-2-ナフトアートの製造

10

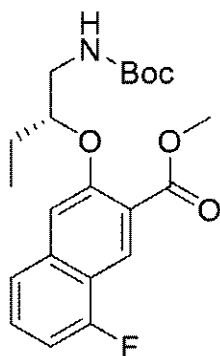
20

30

40

50

## 【化 3 1 1】



10

参考例 5 4 - (e) で製造した *tert*-ブチル (S) - (2-ヒドロキシブチル) カルバマート (177 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 5 4 - (d) で製造したメチル 8-フルオロ-3-ヒドロキシ-2-ナフトアート (172 mg)、(E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド (202 mg)、およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.289 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (232 mg) を微黄色油状物として得た。

20

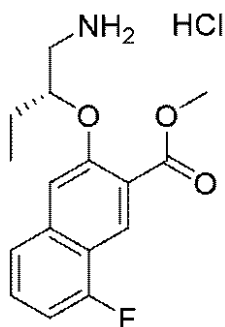
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 392  $[M+H]^+$

## 【0 5 1 4】

参考例 5 4 - (g)

メチル (R) - 3 - ((1-アミノブタン-2-イル) オキシ) - 8-フルオロ-2-ナフトアート 塩酸塩の製造

## 【化 3 1 2】



30

参考例 5 4 - (f) で製造したメチル (R) - 3 - ((1-((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) ブタン-2-イル) オキシ) - 8-フルオロ-2-ナフトアート (232 mg) のシクロペンチルメチルエーテル (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (0.593 mL) を室温で滴下し、室温で 3 時間撹拌した。その後、60 °C に昇温し、2 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (190 mg) を無色油状物として得た。

40

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 292  $[M+H]^+$

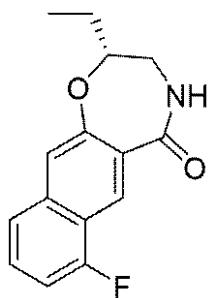
## 【0 5 1 5】

参考例 5 4 - (h)

(R) - 2-エチル-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-5 (2H) -オンの製造

50

## 【化 3 1 3】



10

参考例 5 4 - (g) で製造したメチル (R) - 3 - ((1 - アミノブタン - 2 - イル) オキシ) - 8 - フルオロ - 2 - ナフトアート 塩酸塩 (1 9 0 m g) のメタノール (4 m L) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (1 0 1 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (1 2 1 m g) を白色泡状物として得た。

マスペクトル (E S I, m/z) : 2 6 0 [M + H]<sup>+</sup>

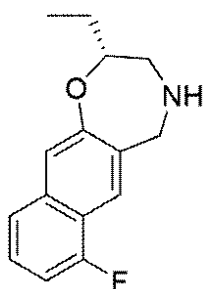
## 【0 5 1 6】

20

参考例 5 4 - (i)

(R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピンの製造

## 【化 3 1 4】



30

参考例 5 4 - (h) で製造した (R) - 2 - エチル - 7 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロナフト [2, 3 - f] [1, 4] オキサゼピン - 5 (2 H) - オン (1 2 1 m g) のテトラヒドロフラン (4 m L) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 0 . 9 M ボラン - テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 (1 . 5 6 m L) を室温で滴下し、室温で 3 時間撹拌した。その後、6 0 °C に昇温し、3 時間撹拌した。反応終了後、エタノール (0 . 1 6 3 m L) を加えて 1 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、シクロペンチルメチルエーテル (2 m L) を加えた。4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (2 m L) を加えて 3 0 分間撹拌した。その後、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 m L) を加えてしばらく撹拌した。さらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1 0 m L) を加えた。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (9 7 m g) を無色油状物として得た。

40

マスペクトル (E S I, m/z) : 2 4 6 [M + H]<sup>+</sup>

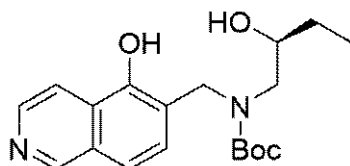
## 【0 5 1 7】

参考例 5 5 - (a)

tert - ブチル (S) - (2 - ヒドロキシブチル) ((5 - ヒドロキシイソキノリン - 6 - イル) メチル) カルバマートの製造

50

## 【化 3 1 5】



5-ヒドロキシイソキノリン (1.00 g) のアセトニトリル (15 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリエチルアミン (3.55 mL)、塩化マグネシウム (1.64 g)、およびパラホルムアルデヒド (1.26 g) を室温で順次加え、90℃で9時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をメタノールに溶解させ、不溶物を濾別して除去し、濾液を減圧濃縮した。

得られた残渣のジクロロメタン (15 mL) / メタノール (5 mL) 混合溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (0.735 g) を室温で加え、室温で1時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (2.91 g) を加え、室温で13.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール (30 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら8 M水酸化ナトリウム水溶液 (17.2 mL) および二炭酸ジ-tert-ブチル (12.6 mL) を0℃で順次加え、室温で32時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1 M塩酸を加え、pH 5に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.422 g) を黄色泡状物として得た。

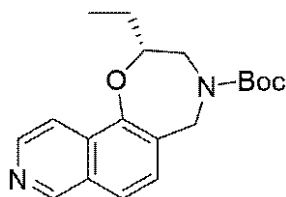
マスペクトル (DUIS, m/z): 347 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0518】

参考例 55-(b)

tert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]イソキノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造

## 【化 3 1 6】



参考例 55-(a) で製造した tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル) ((5-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)メチル)カルバマート (0.422 g) のテトラヒドロフラン (11 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリ-n-ブチルホスフィン (0.334 mL) および (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (0.231 g) を室温で順次加え、室温で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.355 g) を無色油状物として得た。

## 【0519】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

参考例 55-(a) と同様にして製造した tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル) ((5-ヒドロキシイソキノリン-6-イル)メチル)カルバマート (32 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリフェニル



ホスフィン（31 mg）および1.9 Mジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液（0.060 mL）を0℃で順次加え、室温で9時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（12 mg）を無色油状物として得た。

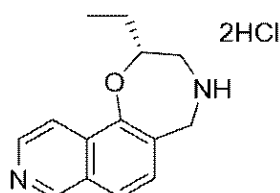
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：329 [M+H]<sup>+</sup>

【0520】

参考例55-（c）

（R）-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]イソキノリン 2塩酸塩の製造

【化317】



参考例55-（b）と同様にして製造したtert-ブチル（R）-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-f]イソキノリン-4（5H）-カルボキシレート（0.36 g）の1,4-ジオキサン（5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら4 M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液（2.7 mL）を室温で加え、室温で17時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に、tert-ブチルメチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、減圧乾燥することで、標記化合物（0.30 g）を白色固体として得た。

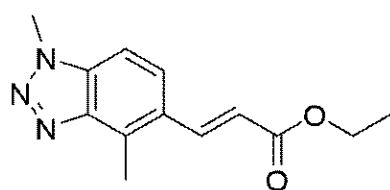
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：229 [M+H]<sup>+</sup>

【0521】

参考例56-（a）

エチル（E）-3-（1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）アクリラートの製造

【化318】



5-ブロモ-1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（1.00 g）のジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらエチル アクリレート（2.41 mL）、トリ-*o*-トリルホスフィン（269 mg）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（11.1 mL）、およびパラジウム（II）アセタート（99 mg）を室温で順次加え、マイクロウェーブ反応装置（Anton Paar 社製、マイクロ波合成 Monowave 300）を用いて120℃で3時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液を水に注加し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（903 mg）を淡黄色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：246 [M+H]<sup>+</sup>

【0522】

参考例56-（b）

10

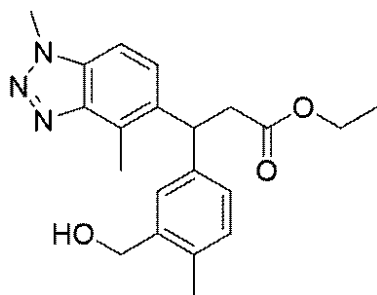
20

30

40

50

エチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパノートの製造  
【化319】



10

参考例56-(a)で製造したエチル (E)-3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) アクリラート (900mg) の1, 4-ジオキサン (13mL) /水 (6.5mL) の混合溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) ボロン酸 (914mg)、トリエチルアミン (0.77mL)、およびジ-μ-クロロビス [(η-シクロオクター-1, 5-ジエン) ロジウム (I)] (36mg) を室温で順次加え、95℃で1時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (919mg) を白色泡状物として得た。

20

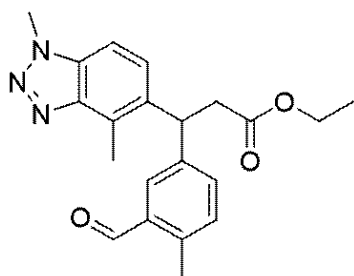
マスペクトル (ESI, m/z): 368 [M+H]<sup>+</sup>

【0523】

参考例56-(c)

エチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3-ホルミル-4-メチルフェニル) プロパノートの製造

【化320】



30

参考例56-(b)で製造したエチル 3- (1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) プロパノート (918mg) のジクロロメタン (10mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらデスマーチン ペルヨージナン (1.27g) を0℃で加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (862mg) を微黄色油状物として得た。

40

マスペクトル (ESI, m/z): 366 [M+H]<sup>+</sup>

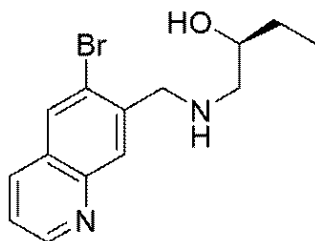
【0524】

参考例57-(a)

(S)-1- ((6-ブロモキノリン-7-イル) メチル) アミノ) ブタン-2-オールの製造

50

## 【化 3 2 1】



(2S)-1-アミノ-2-ブタノール (0.600 mL) のアセトニトリル (19 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.18 mL) および参考例 12-(a) と同様にして製造した 6-ブロモ-7-(プロモメチル)キノリン (1.28 g) を室温で加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (605 mg) を微黄色固体として得た。

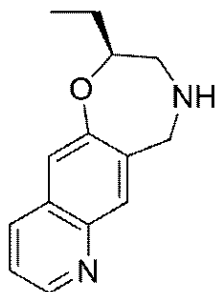
マスペクトル (ESI, m/z): 309 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0525】

参考例 57-(b)

(S)-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリンの製造

## 【化 3 2 2】



参考例 57-(b) で製造した (S)-1-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール (604 mg) の 2-プロパノール (12 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム (1.27 g) およびヨウ化銅 (I) (186 mg) を室温で順次加え、90℃で 8 時間撹拌した。次いで、ヨウ化銅 (I) (186 mg) を加え、90℃で 6 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (242 mg) を黄色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 229 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0526】

参考例 59-(a)

4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリンの製造

10

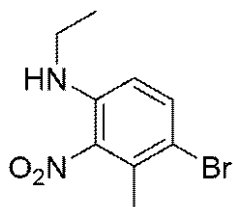
20

30

40

50

## 【化 3 2 3】



シールドチューブに入れた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-3-ニトロベンゼン (1.0 g) およびエチルアミン 塩酸塩 (1.74 g) のエタノール (26.9 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.49 mL) および炭酸カリウム (1.48 g) を室温で順次加え、蓋をした後、90℃で7時間攪拌した。その後、室温で15.5時間攪拌した。さらに、90℃で6.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣 (1.05 g) を黄色油状物として得た。

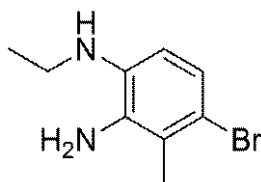
マスペクトル (ESI, m/z) : 259 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0527】

参考例 59 - (b)

4-ブロモ-N-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミンの製造

## 【化 3 2 4】



参考例 59 - (a) で製造した 4-ブロモ-N-エチル-3-メチル-2-ニトロアニリン (1.05 g) のエタノール (11.25 mL) / 水 (5 mL) 混合溶液に、鉄粉 (1.58 g) および塩化アンモニウム (0.87 g) を室温で順次加え、80℃で2時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷し、反応溶液を濾過した。濾液をジクロロメタンで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘプタン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (604 mg) を褐色固体として得た。

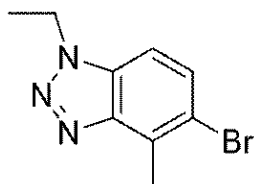
マスペクトル (ESI, m/z) : 229 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0528】

参考例 59 - (c)

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

## 【化 3 2 5】



参考例 59 - (b) と同様にして製造した 4-ブロモ-N-エチル-3-メチルベンゼン-1,2-ジアミン (3.21 g) の水 (56.3 mL) 懸濁液に、濃硫酸 (3 mL) および亜硝酸ナトリウム (1.45 g) を 0℃で加え、0℃で強く攪拌した。反応終了後、反応液を濾過し、濾取した固体をクロロホルムに溶解させ、減圧濃縮した。得られた

残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘプタン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（2.62 g）を赤褐色固体として得た。

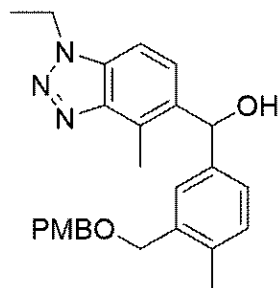
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：240  $[M+H]^+$

【0529】

参考例59-（d）

（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）（3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルフェニル）メタノールの製造

【化326】



10

参考例59-（c）で製造した5-ブロモ-1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール（2.62 g）のテトラヒドロフラン（22 mL）溶液にアルゴン気流下撹拌しながら1.0 M *i*-プロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液（10.9 mL）を-40℃で滴下した。次いで、1.6 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液（13.6 mL）を撹拌下に-40℃で滴下し、-40℃で1時間撹拌した。さらに参考例1-（j）と同様にして製造した8 M 3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルベンズアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液（2.1 mL）を撹拌下に-40℃で滴下し、-40℃で1時間撹拌した。さらに参考例1-（j）と同様にして製造した8 M 3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルベンズアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液（0.4 mL）を撹拌下に-40℃で滴下し、-40℃で0.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘプタン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（2.67 g）を褐色油状物として得た。

20

30

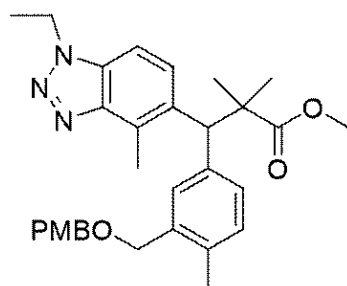
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：432  $[M+H]^+$

【0530】

参考例59-（e）

メチル 3-（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）-3-（3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルフェニル）-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化327】



40

参考例59-（d）と同様にして製造した（1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル）（3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルフェニル）メタノールの製造

50

d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) (3-((4-メトキシベンジル) オキシ) メチル) -4-メチルフェニル) メタノール (2.93 g) のアセトニトリル (29 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下撹拌しながらトリクロロアセトニトリル (1.96 mL) および 1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.21 mL) を室温で順次加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (3.44 mL) およびトリフルオロメタンスルホンイミド (0.57 g) を撹拌下に室温で順次加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘプタン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.379 g) を褐色固体として得た。

10

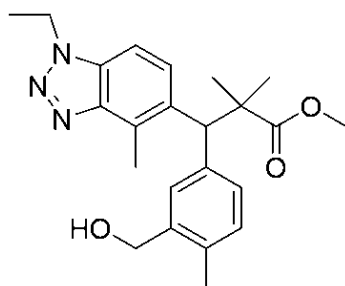
マスペクトル (ESI, m/z): 516 [M+H]<sup>+</sup>

[0531]

参考例 59 - (f)

メチル 3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- (ヒドロキシメチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノートの製造

[化 328]



20

参考例 59 - (e) で製造したメチル 3- (1-エチル-4-メチル-1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-5-イル) -3- (3- ((4-メトキシベンジル) オキシ) メチル) -4-メチルフェニル) -2, 2-ジメチルプロパノート (0.379 g) のアセトニトリル (3.4 mL) / 水 (0.4 mL) 混合溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (0.16 g) を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。次いで、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (0.16 g) を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。さらに、硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (0.16 g) を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘプタン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (146 mg) を褐色油状物として得た。

30

マスペクトル (ESI, m/z): 396 [M+H]<sup>+</sup>

[0532]

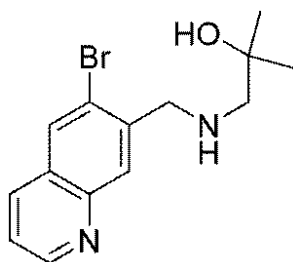
参考例 60 - (a)

1- ((6-ブロモキノリン-7-イル) メチル) アミノ) -2-メチルプロパン-2-オール

40

50

## 【化 3 2 9】



1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール（0.47 mL）のアセトニトリル（7.5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.85 mL）および参考例12-(a)と同様にして製造した6-ブロモ-7-(ブromoメチル)キノリン（500 mg）を室温に加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（266 mg）を茶褐色油状物として得た。

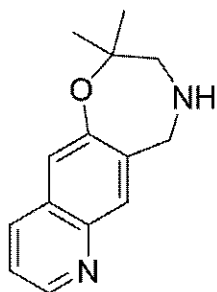
マスペクトル（ESI, m/z）：309 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0533】

参考例60-(b)

2,2-ジメチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリンの製造

## 【化 3 3 0】



参考例60-(a)で製造した1-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール（265 mg）の2-プロパノール（6 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム（558 mg）およびヨウ化銅（I）（82 mg）を室温で順次加え、90℃で8時間撹拌した。次いで、ヨウ化銅（I）（82 mg）を加え、90℃で6時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（49 mg）を黄色油状物として得た。

マスペクトル（ESI, m/z）：229 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0534】

参考例61-(a)

2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-オールの製造

10

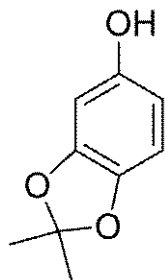
20

30

40

50

## 【化 3 3 1】



10

ベンゼン-1, 2, 4-トリオール (1.0 g) のトルエン (80 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらピリジニウム p-トルエンスルホナート (0.10 g) を室温で加え、130℃でしばらく撹拌した。次いで、2, 2-ジメトキシプロパン (1.65 mL) を分割添加し、120℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (0.20 g) を茶色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 167 [M+H]<sup>+</sup>

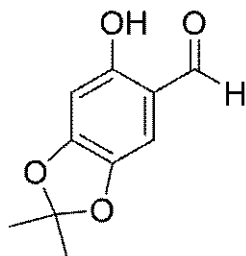
## 【0535】

参考例 61-(b)

6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-カルバルデヒドの製造

20

## 【化 3 3 2】



30

参考例 61-(a) で製造した 2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-オール (200 mg) のジエチルエーテル (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらオルトギ酸 トリエチル エステル (1.4 mL) を室温で滴下し、室温で5分間撹拌した。次いで、塩化アルミニウム (III) (160 mg) を撹拌下に0℃で分割添加し、0℃で10分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1M塩酸 (10 mL) を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (93 mg) を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 195 [M+H]<sup>+</sup>

40

## 【0536】

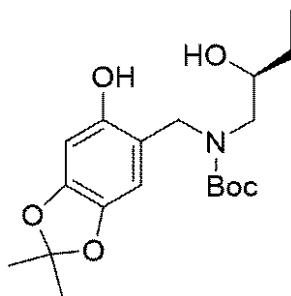
参考例 61-(c)

tert-ブチル (S)-((6-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イル) メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマートの製造

50



## 【化 3 3 3】



参考例 61-(b) で製造した 6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-カルバルデヒド (93 mg) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S)-1-アミノ-2-ブタノール (0.054 mL) を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (152 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (4 mL) および 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.599 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.220 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。さらに、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.100 mL) を加え、室温で 15 時間撹拌した。その後 1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (76 mg) を無色油状物として得た。

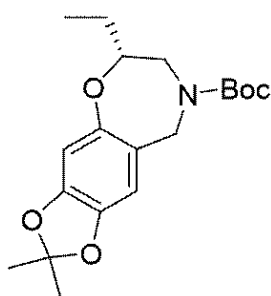
マスペクトル (DUI S, m/z): 368 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0537】

参考例 61-(d)

tert-ブチル (R)-6-エチル-2,2-ジメチル-6,7-ジヒドロ-[1,3]ジオキサロ[4',5':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-8(9H)-カルボキシラートの製造

## 【化 3 3 4】



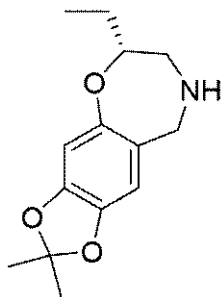
参考例 61-(c) で製造した tert-ブチル (S)-((6-ヒドロキシ-2,2-ジメチルベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)メチル)(2-ヒドロキシブチル)カルバマート (76 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (E)-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (53 mg) および トリ-n-ブチルホスフィン (0.077 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (32 mg) を無色油状物として得た。

マスペクトル (ESI, m/z): 350 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0538】

参考例 61-(e)

(R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジメチル - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピンの製造  
【化 3 3 5】



10

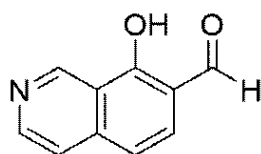
参考例 6 1 - (d) で製造した *tert*-ブチル (R) - 6 - エチル - 2, 2 - ジメチル - 6, 7 - ジヒドロ - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 8 (9 H) - カルボキシラート (32 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 2, 6 - エルチジン (0.016 mL) を室温で滴下し、室温で 5 分間撹拌した。次いで、トリフルオロメタンスルホン酸 トリメチルシリル エステル (0.020 mL) を撹拌下に 0 °C で滴下し、室温で 1 時間撹拌した。さらに、トリフルオロメタンスルホン酸 トリメチルシリル エステル (0.020 mL) を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (17 mg) を無色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 250 [M+H]<sup>+</sup>  
【0539】

参考例 6 2 - (a)

8 - ヒドロキシイソキノリン - 7 - カルバルデヒドの製造  
【化 3 3 6】



30

イソキノリン - 8 - オール (2.97 g) のクロロホルム (40 mL) 懸濁液に、アルゴン気流下撹拌しながら 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (25.8 mL) を 90 °C で滴下し、90 °C で 8 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に塩酸を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (20 mg) を黄色固体として得た。

40

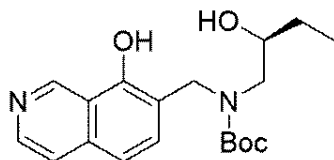
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 174 [M+H]<sup>+</sup>  
【0540】

参考例 6 2 - (b)

*tert*-ブチル (S) - (2 - ヒドロキシブチル) ((8 - ヒドロキシイソキノリン - 7 - イル) メチル) カルバマーの製造

50

## 【化 3 3 7】



参考例 6 2 - (a) で製造した 8 - ヒドロキシイソキノリン - 7 - カルバルデヒド (20 mg) のジクロロメタン (2 mL) / メタノール (1 mL) 混合溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2 S) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (13 mg) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (50 mg) を加え、室温で 6 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣のメタノール (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ - *tert* - ブチル (0.212 mL) を室温で加え、室温で 14 時間撹拌した。次いで、8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.289 mL) を撹拌下に室温で加え、室温で 10 時間撹拌した。その後、室温で終夜静置した。反応終了後、反応溶液に 1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (32 mg) を黄色油状物として得た。

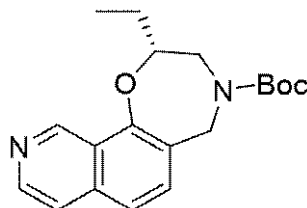
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 347 [M+H]<sup>+</sup>

【0541】

参考例 6 2 - (c)

*tert* - ブチル (R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - h] イソキノリン - 4 (5H) - カルボキシラートの製造

## 【化 3 3 8】



参考例 6 2 - (b) で製造した *tert* - ブチル (S) - (2 - ヒドロキシブチル) ((8 - ヒドロキシイソキノリン - 7 - イル) メチル) カルバマート (32 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリフェニルホスフィン (28 mg) および 1.9 M ジイソプロピル アゾジカルボキシラートのトルエン溶液 (0.055 mL) を室温で順次加え、室温で 5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (29 mg) を微黄色油状物として得た。

【0542】

別法として、標記化合物を以下の方法でも製造した。

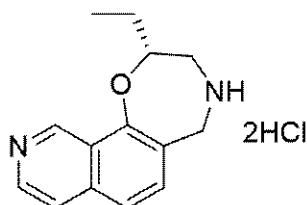
参考例 6 2 - (b) と同様にして製造した *tert* - ブチル (S) - (2 - ヒドロキシブチル) ((8 - ヒドロキシイソキノリン - 7 - イル) メチル) カルバマート (37 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリ - *n* - ブチルホスフィン (0.029 mL) および (E) - N1, N1, N2, N2 - テトラメチルジアゼン - 1, 2 - ジカルボキサミド (30 mg) を 0 °C で加え、室温で 14 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（7 mg）を無色油状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：329 [M+H]<sup>+</sup>  
[0543]

参考例62-(d)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-h]イソキノリン 2塩酸塩の製造  
[化339]

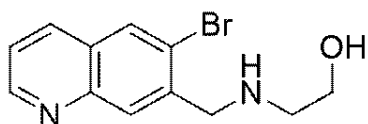


参考例62-(c)と同様にして製造したtert-ブチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[6,7-h]イソキノリン-4(5H)-カルボキシレート(35 mg)の1,4-ジオキサン(2 mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら4 M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(0.266 mL)を室温に加え、室温で20時間撹拌した。その後、50℃に昇温し、5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濃縮することにより、標記化合物(36 mg)を微黄色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：229 [M+H]<sup>+</sup>  
[0544]

参考例63-(a)

2-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)エタン-1-オール(204 mg)の製造  
[化340]

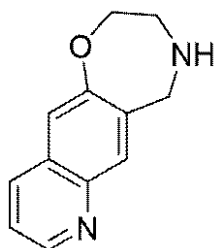


2-アミノエタノール(204 mg)のアセトニトリル(17 mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.568 mL)および参考例12-(a)と同様にして製造した6-ブロモ-7-(プロモメチル)キノリン(500 mg)を室温で順次加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物(250 mg)を微黄色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：281 [M+H]<sup>+</sup>  
[0545]

参考例63-(b)

2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリンの製造  
[化341]



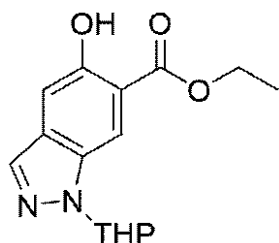
参考例 63-(b) で製造した 2-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)エタン-1-オール (250 mg) の 2-プロパノール (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム (580 mg) およびヨウ化銅 (I) を室温に加え、90℃で6時間撹拌した。その後、室温で14.5時間撹拌した。さらに、90℃で5.5時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応液を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (110 mg) を微黄色油状物として得た。  
マスペクトル (DUI S, m/z): 201 [M+H]<sup>+</sup>

【0546】

参考例 64-(a)

エチル 5-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化342】



エチル 5-ヒドロキシ-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (101 mg) のジクロロメタン (1.2 mL) / テトラヒドロフラン (1 mL) 混合溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらジヒドロピラン (0.047 mL) およびメタンスルホン酸 (0.0032 mL) を室温で順次加え、室温で16時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (109 mg) を無色油状物として得た。

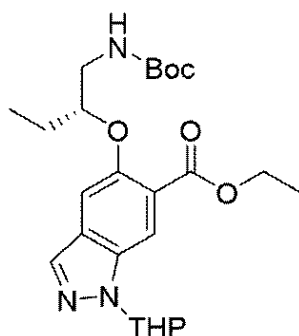
マスペクトル (ESI, m/z): 291 [M+H]<sup>+</sup>

【0547】

参考例 64-(b)

エチル 5-((R)-1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン-2-イル)オキシ)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシラートの製造

【化343】



参考例 64-(a) で製造したエチル 5-ヒドロキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-カルボキシレート (108 mg)、参考例 54-(e) と同様にして製造した tert-ブチル (S)-(2-ヒドロキシブチル)カルバマート (71 mg)、およびトリ-n-ブチルホスフィン (0.096 mL)

のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら（E）-N 1, N 1, N 2, N 2-テトラメチルジアゼン-1, 2-ジカルボキサミド（98 mg）を0℃で加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（61 mg）を淡黄色油状物として得た。

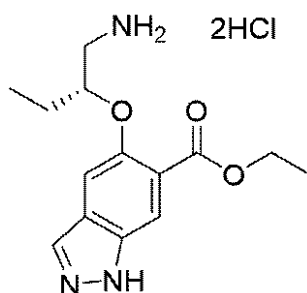
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：462  $[M+H]^+$

【0548】

参考例64-（c）

エチル（R）-5-（（1-アミノブタン-2-イル）オキシ）-1H-インダゾール-6-カルボキシラート 2塩酸塩の製造

【化344】



参考例64-（b）で製造したエチル 5-（（（R）-1-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン-2-イル）オキシ）-1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-1H-インダゾール-6-カルボキシラート（56 mg）の1, 4-ジオキサン（2 mL）溶液に、撹拌しながら4 M塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液（0.230 mL）を室温で加え、80℃で5時間撹拌した。さらに、4 M塩化水素の1, 4-ジオキサン溶液（0.230 mL）を撹拌下に80℃で加え、80℃で3.5時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、濾過することにより、標記化合物（47 mg）を乳白色固体として得た。

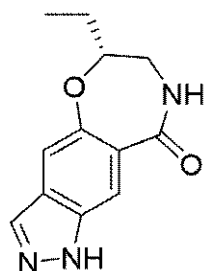
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：278  $[M+H]^+$

【0549】

参考例64-（d）

（R）-6-エチル-7, 8-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]インダゾール-9（6H）-オンの製造

【化345】



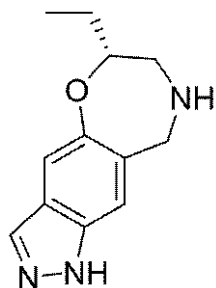
参考例64-（c）で製造したエチル（R）-5-（（1-アミノブタン-2-イル）オキシ）-1H-インダゾール-6-カルボキシラート 2塩酸塩（47 mg）のエタノール（5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム（16 mg）を室温で加え、室温で3時間撹拌した。さらに、水素化ナトリウム（16 mg）を撹拌下に室温で加え、室温で17時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（47mg）を淡黄色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：232  $[M+H]^+$   
【0550】

参考例64-（e）

（R）-6-エチル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-1H-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]インダゾールの製造  
【化346】

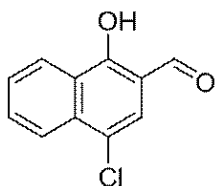


参考例64-（d）で製造した（R）-6-エチル-7, 8-ジヒドロ-1H-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-f]インダゾール-9（6H）-オン（47mg）のテトラヒドロフラン（2mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら2.5M水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.250mL）を0℃で加え、室温で45分間撹拌した。さらに、2.5M水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.250mL）を撹拌下に室温で加え、室温で14時間撹拌した。さらに、2.5M水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液（0.250mL）を撹拌下に室温で加え、50℃で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液を加え、4時間撹拌した。その後、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（DIOシリカゲル，溶出溶媒；酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（10mg）を淡黄色油状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：218  $[M+H]^+$   
【0551】

参考例67-（a）

4-クロロ-1-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒドの製造  
【化347】

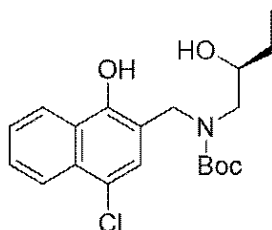


4-クロロナフタレン-1-オール（800mg）のトリフルオロ酢酸（5mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらヘキサメチレンテトラミン（879mg）を室温で加え、80℃で1時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（403mg）を黄色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：207  $[M+H]^+$   
【0552】

## 参考例 67-(b)

tert-ブチル (S) - ((4-クロロ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマートの製造  
【化 348】



10

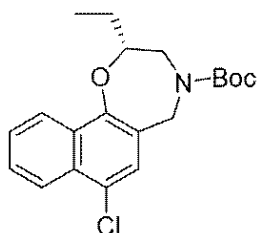
参考例 67-(a) で製造した 4-クロロ-1-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (403 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (2S) -1-アミノ-2-ブタノール (0.221 mL) を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。その後、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (620 mg) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にメタノール (5 mL) および 8 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2.44 mL) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (0.896 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、1 M 塩酸を加え、pH 5 に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (420 mg) を無色油状物として得た。

20

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 380  $[M+H]^+$   
【0553】

## 参考例 67-(c)

tert-ブチル (R) - 7-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト [2,1-f] [1,4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシラートの製造  
【化 349】



30

参考例 67-(b) で製造した tert-ブチル (S) - ((4-クロロ-1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)メチル) (2-ヒドロキシブチル) カルバマート (420 mg) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら (E) -N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド (286 mg) とトリ-n-ブチルホスフィン (0.409 mL) を室温で順次加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (348 mg) を白色固体として得た。

40

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 362  $[M+H]^+$   
【0554】

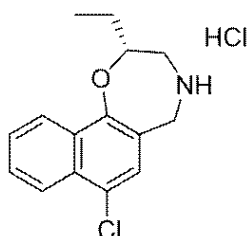
## 参考例 67-(d)

(R) - 7-クロロ-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロナフト [2,1-f] [1,4] オキサゼピン 塩酸塩の製造

50



## 【化 3 5 0】



参考例 67 - (c) で製造した *tert*-ブチル (R) - 7-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロナフト [2,1-f] [1,4] オキサゼピン-4 (5H) -カルボキシレート (348 mg) のシクロペンチルメチルエーテル (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら 4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (0.962 mL) を室温で滴下し、60℃で4時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷し、反応溶液を濃縮することにより、標記化合物 (214 mg) を無色油状物として得た。

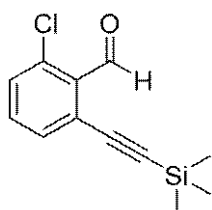
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 262 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0555】

参考例 68 - (a)

2-クロロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアルデヒドの製造

## 【化 3 5 1】



2-ブロモ-6-クロロベンズアルデヒド (2.0 g) のトリエチルアミン (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (320 mg) とヨウ化銅 (I) (87 mg) とエチニルトリメチルシラン (1.51 mL) を室温で順次加え、50℃で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (1.94 g) を微黄色油状物として得た。

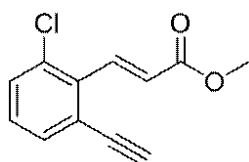
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 237 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0556】

参考例 68 - (b)

メチル (E) - 3 - (2-クロロ-6-エチニルフェニル) アクリラートの製造

## 【化 3 5 2】



メチル ジエチルホスホノアセタート (7.42 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム (1.07 g) を 0℃で加え、0℃で0.5時間撹拌した。次いで、参考例 68 - (a) で製造した 2-クロロ-6-((トリメチルシリル)エチニル)ベンズアルデヒド (1.94 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を撹拌下に 0℃で加え、0℃で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残

渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物とメチル（E）-3-（2-クロロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）アクリラートの混合物（1.36 g）を無色油状物として得た。また、標記化合物（513 mg）を白色固体として得た。

標記化合物とメチル（E）-3-（2-クロロ-6-（（トリメチルシリル）エチニル）フェニル）アクリラートの混合物（1.36 g）のメタノール（7 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸カリウム（128 mg）を室温で加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（882 mg）を白色固体として得た。

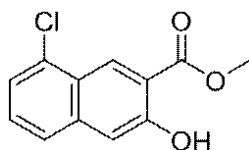
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：221  $[M+H]^+$

【0557】

参考例68-（c）

メチル 8-クロロ-3-ヒドロキシ-2-ナフトアートの製造

【化353】



参考例68-（b）と同様にして製造したメチル（E）-3-（2-クロロ-6-エチニルフェニル）アクリラート（1.39 g）のクロロベンゼン（15 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらビス（1,5-シクロオクタジエン）ロジウム（I）トリフルオロメタンスルホナート（177 mg）とトリ-*p*-トリルホスフィン（460 mg）とピリジンN-オキド（1.20 g）を室温で順次加え、100℃で7時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（299 mg）を白色固体として得た。

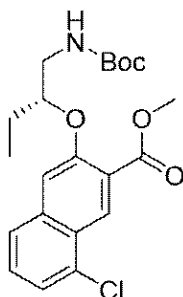
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：237  $[M+H]^+$

【0558】

参考例68-（d）

メチル（R）-3-（（1-（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン-2-イル）オキシ）-8-クロロ-2-ナフトアートの製造

【化354】



参考例54-（e）と同様にして製造した*tert*-ブチル（S）-（2-ヒドロキシブチル）カルバマート（315 mg）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例68-（c）で製造したメチル 8-クロロ-3-ヒドロキシ-2-ナフトアート（299 mg）と（E）-N1, N1, N2, N2-テトラメチルジアゼン-1,2-ジカルボキサミド（326 mg）とトリ-*n*-ブチルホスフィン（0

．468 mL) を室温で順次加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（481 mg）を微黄色油状物として得た。

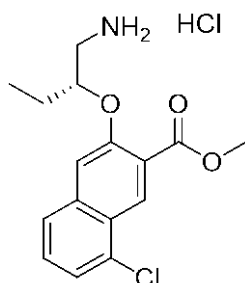
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：408  $[M+H]^+$

【0559】

参考例68-（e）

メチル（R）-3-（（1-アミノブタン-2-イル）オキシ）-8-クロロ-2-ナフトアート 塩酸塩の製造

【化355】



参考例68-（d）で製造したメチル（R）-3-（（1-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン-2-イル）オキシ）-8-クロロ-2-ナフトアート（481 mg）のシクロペンチルメチルエーテル（3 mL）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら4 M塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液（1.18 mL）を室温で滴下し、室温で3時間攪拌した。その後、60℃に昇温し、2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物（400 mg）を白色泡状物として得た。

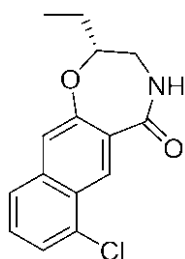
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：308  $[M+H]^+$

【0560】

参考例68-（f）

（R）-7-クロロ-2-エチル-3,4-ジヒドロナフト[2,3-f][1,4]オキサゼピン-5（2H）-オンの製造

【化356】



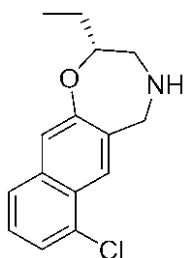
参考例68-（e）で製造したメチル（R）-3-（（1-アミノブタン-2-イル）オキシ）-8-クロロ-2-ナフトアート 塩酸塩（400 mg）のメタノール（5 mL）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら水素化ナトリウム（203 mg）を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（242 mg）を白色泡状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：276  $[M+H]^+$

【0561】

参考例68-（g）

(R) - 7-クロロ-2-エチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロナフト [2, 3-f]  
[1, 4] オキサゼピンの製造  
【化 3 5 7】



10

参考例 68 - (f) で製造した (R) - 7-クロロ-2-エチル-3, 4-ジヒドロナフト [2, 3-f] [1, 4] オキサゼピン-5 (2H) -オン (242 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらボラン-テトラヒドロフラン錯体の 0.9 M テトラヒドロフラン溶液 (2.93 mL) を室温で滴下し、室温で 3 時間撹拌した。その後、60℃に昇温し、3 時間撹拌した。反応終了後、エタノール (0.307 mL) を加えて 1 時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、シクロペンチルメチルエーテル (2 mL) に溶解させた。さらに、4 M 塩化水素のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (2 mL) を加えて 30 分間撹拌した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加えて撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (160 mg) を白色固体として得た。

20

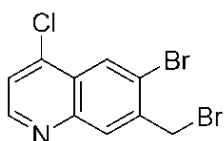
マスペクトル (ESI, m/z): 262 [M+H]<sup>+</sup>

【0562】

参考例 69 - (a)

6-ブロモ-7-(ブromoメチル)-4-クロロキノリンの製造

【化 3 5 8】



30

6-ブロモ-4-クロロ-7-メチルキノリン (2.00 g) のクロロベンゼン (50 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら N-ブロモスクシンイミド (2.09 g) と 2, 2'-アゾビス (2, 4-ジメチルバレロニトリル) (0.194 g) を室温で順次加え、60℃で 8.5 時間撹拌し、室温で 14.5 時間撹拌した。N-ブロモスクシンイミド (0.695 g) と 2, 2'-アゾビス (2, 4-ジメチルバレロニトリル) (0.098 g) を撹拌下に室温で順次加え、60℃で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液にヘプタン (10 mL) を加え、室温で 10 分間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣にヘキサン/酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄し、室温で減圧乾燥した。得られた固体にメタノール/水 = 1/9 の混合溶媒を加えた後、超音波処理を行った。固体を濾取し、水で洗浄し、40℃で減圧乾燥することにより、標記化合物 (1.10 g) を微黄色固体として得た。

40

マスペクトル (ESI, m/z): 334 [M+H]<sup>+</sup>

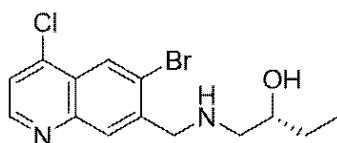
【0563】

参考例 69 - (b)

(R) - 1 - ((6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-イル) メチル) アミノ) ブタン-2-オールの製造

50

## 【化 3 5 9】



(2R)-1-アミノ-2-ブタノール (0.644 g) のアセトニトリル (30 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら参考例 69-(a) で製造した 6-ブロモ-7-(ブロモメチル)-4-クロロキノリン (1.20 g) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.22 mL) を室温で順次加え、室温で 2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (1.05 g) を微黄色固体として得た。

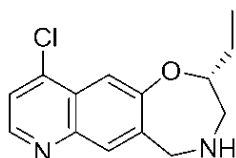
マスペクトル (ESI, m/z): 343 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0564】

## 参考例 69-(c)

(R)-10-クロロ-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリンの製造

## 【化 3 6 0】



参考例 69-(b) で製造した (R)-1-((6-ブロモ-4-クロロキノリン-7-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール (1.05 g) の 2-プロパノール (34 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム (2.28 g) とヨウ化銅 (I) (335 mg) を室温で順次加え、90℃で 3.5 時間撹拌した。室温で 14.5 時間撹拌した。90℃で 5.5 時間撹拌した。反応終了後、析出物を濾過により取り除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (498 mg) を淡黄色固体として得た。

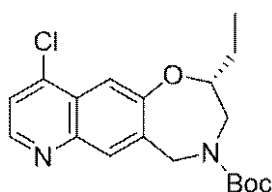
マスペクトル (ESI, m/z): 263 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0565】

## 参考例 70-(a)

tert-ブチル (R)-10-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4(5H)-カルボキシラートの製造

## 【化 3 6 1】



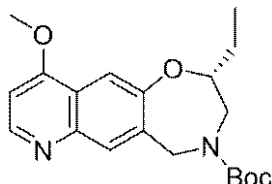
参考例 69-(c) で製造した (R)-10-クロロ-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン (306 mg) のメタノール (6 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら二炭酸ジ-tert-ブチル (0.315 mL) を室温で加え、室温で 2.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（360mg）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：363  $[M+H]^+$   
【0566】

参考例70-（b）

tert-ブチル（R）-2-エチル-10-メトキシ-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4（5H）-カルボキシラートの製造  
【化362】

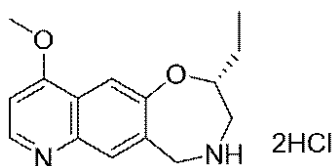


参考例70-（a）で製造したtert-ブチル（R）-10-クロロ-2-エチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4（5H）-カルボキシレート（200mg）のメタノール（2mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら5Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液（0.551mL）を室温に加え、70℃で9時間撹拌した。5Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液（0.551mL）を室温に加え、70℃で5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（182mg）を白色泡状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：359  $[M+H]^+$   
【0567】

参考例70-（c）

（R）-2-エチル-10-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン 2塩酸塩の製造  
【化363】



参考例70-（b）で製造したtert-ブチル（R）-2-エチル-10-メトキシ-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4（5H）-カルボキシレート（180mg）の1,4-ジオキサン（5mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液（1.26mL）を室温に加え、室温で19時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、tert-ブチルメチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で減圧乾燥することにより、標記化合物（167mg）を白色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：259  $[M+H]^+$   
【0568】

参考例71-（a）

tert-ブチル（R）-2-エチル-10-メチル-2,3-ジヒドロ-[1,4]オキサゼピノ[7,6-g]キノリン-4（5H）-カルボキシラートの製造

10

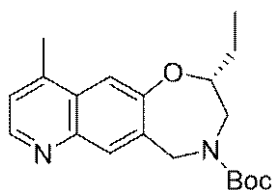
20

30

40

50

## 【化 3 6 4】



参考例 70 - (a) で製造した *tert*-ブチル (R) - 10 - クロロ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - カルボキシレート (101 mg) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) 溶液に、アルゴン気流下 10  
 攪拌しながらトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.013 g)、  
 および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル (0.012 g) を室温に加え、室温で 5 分間攪拌した。次いで、メチルボロン酸 (0.051 g)、  
 および炭酸セシウム (0.270 g) を室温に加え、100℃で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル  
 カラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (91 mg) を微黄色泡状物として得た。

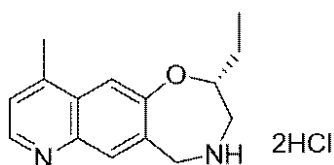
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 343 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0569】

参考例 71 - (b)

(R) - 2 - エチル - 10 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン 2 塩酸塩の製造

## 【化 3 6 5】



参考例 71 - (a) で製造した *tert*-ブチル (R) - 2 - エチル - 10 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリン - 4 (5H) - カルボキシレート (89 mg) の 1, 4 - ジオキサン (2.5 mL) 溶液に、アルゴン気流下 30  
 攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1, 4 - ジオキサン溶液 (0.657 mL) を室温に加え、室温で 23 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、*tert*-ブチルメチルエーテルを加え、析出した固体を濾取し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗淨し、  
 室温で減圧乾燥することにより、標記化合物 (98 mg) を淡黄色固体として得た。

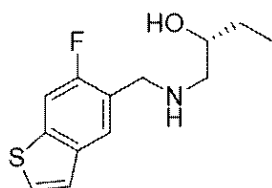
マスペクトル (DUIS,  $m/z$ ): 243 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0570】

参考例 72 - (a)

(R) - 1 - ((6 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オールの製造

## 【化 3 6 6】



6 - フルオロベンゾ [b] チオフェン - 5 - カルバルデヒド (300 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら (R) - 1 - アミノブタン - 2 - 50

オール（0.189 mL）を室温に加え、室温で0.5時間攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（706 mg）を攪拌下に室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（D I O Lシリカゲル，溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（220 mg）を微黄色油状物として得た。

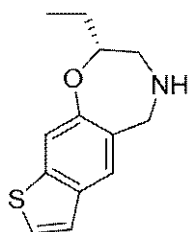
マスペクトル（E S I， $m/z$ ）：254 [M+H]<sup>+</sup>

【0571】

参考例72-(b)

(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピンの製造

【化367】



参考例72-(a)で製造した(R)-1-((6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)メチル)アミノ)ブタン-2-オール(190 mg)のジメチルスルホキシド(10 mL)溶液に、アルゴン雰囲気下攪拌しながらカリウム *tert*-ブトキシド(126 mg)を室温に加え、70℃で2時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（D I O Lシリカゲル，溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物(100 mg)を微黄色油状物として得た。

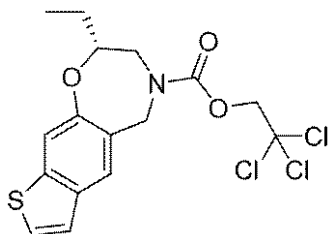
マスペクトル（E S I， $m/z$ ）：234 [M+H]<sup>+</sup>

【0572】

参考例73-(a)

2,2,2-トリクロロエチル (R)-2-エチル-2,3-ジヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラートの製造

【化368】



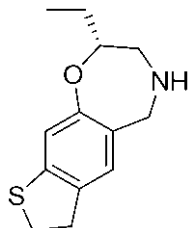
参考例72-(b)と同様にして製造した(R)-2-エチル-2,3,4,5-テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン(359 mg)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらトリエチルアミン(0.322 mL)を室温に加えた。次いで、2,2,2-トリクロロエチルカルボノクロリダート(0.249 mL)を攪拌下に0℃で滴下し、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物(447 mg)を無色油状物として得た。



マスペクトル (D U I S,  $m/z$ ) : 408 [M+H]<sup>+</sup>  
[0573]

参考例 73 - (b)

(R) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5, 7, 8 - ヘキサヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピンの製造  
[化 369]



10

参考例 73 - (a) で製造した 2, 2, 2 - トリクロロエチル (R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシレート (447 mg) のトリフルオロ酢酸 (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリエチルシラン (0.434 mL) を室温で滴下し、60℃で6時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH 7.0とした。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) し、2, 2, 2 - トリクロロエチル (R) - 2 - エチル - 2, 3, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシレートを含む画分を減圧濃縮した。

20

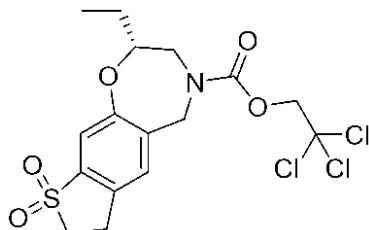
得られた残渣 (296 mg) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら亜鉛粉末 (105 mg) を室温に加え、室温で5時間撹拌した。次いで、酢酸 (1 mL) を加えて室温で4時間撹拌した。反応終了後、固体を濾別した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (D I O L シリカゲル, 溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (48 mg) を白色固体として得た。

30

マスペクトル (E S I,  $m/z$ ) : 236 [M+H]<sup>+</sup>  
[0574]

参考例 74 - (a)

2, 2, 2 - トリクロロエチル (R) - 2 - エチル - 2, 3, 7, 8 - テトラヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシレート 9, 9 - ジオキシドの製造  
[化 370]



40

参考例 73 - (a) で製造した 2, 2, 2 - トリクロロエチル (R) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロチエノ [2', 3' : 4, 5] ベンゾ [1, 2 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 (5H) - カルボキシレート (447 mg) のトリフルオロ酢酸 (4 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリエチルシラン (0.434 mL) を室温で滴下し、60℃で6時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、

50

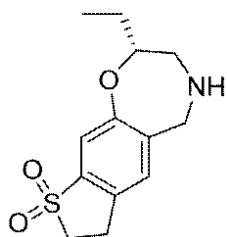
pH 7.0とした。その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）し、2,2,2-トリクロロエチル（R）-2-エチル-2,3,7,8-テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラートを含む画分を減圧濃縮した。

得られた残渣(300mg)のメタノール(3mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらカリウムペルオキシモノスルファート(2.22g)を室温に加え、室温で1時間撹拌した。次いで、水(1mL)を加えて撹拌した。反応終了後、固体を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。次いで、濾液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物(161mg)を白色泡状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z) : 442 [M+H]<sup>+</sup>  
[0575]

参考例74-(b)

(R)-2-エチル-2,3,4,5,7,8-ヘキサヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-9,9-ジオキシドの製造  
【化371】

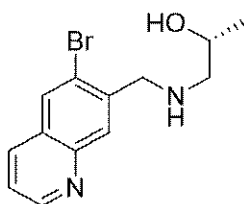


参考例74-(a)で製造した2,2,2-トリクロロエチル(R)-2-エチル-2,3,7,8-テトラヒドロチエノ[2',3':4,5]ベンゾ[1,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-カルボキシラート9,9-ジオキシド(161mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら亜鉛粉末(72mg)を室温に加え、室温で5分間撹拌した。次いで、酢酸(1mL)を加えて室温で4時間撹拌した。反応終了後、固体を濾別した。濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（DIOLシリカゲル，溶離液：酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物(72mg)を白色固体として得た。

マスペクトル(DUIS, m/z) : 268 [M+H]<sup>+</sup>  
[0576]

参考例75-(a)

(R)-1-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)プロパン-2-オール  
の製造  
【化372】



参考例12-(a)と同様にして製造した6-ブロモ-7-(ブロモメチル)キノリン(570mg)のアセトニトリル(8.7mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら(

2 R) - 1 - アミノ - 2 - プロパノール (0.21 g) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.99 mL) を室温で順次加え、50℃で1.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (445 mg) を褐色固体として得た。

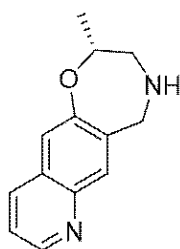
マスペクトル (ESI, m/z): 295 [M+H]<sup>+</sup>

【0577】

参考例 75 - (b)

(R) - 2 - メチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [7, 6 - g] キノリンの製造

【化373】



参考例 75 - (a) で製造した (R) - 1 - ( ( (6 - ブロモキノリン - 7 - イル) メチル) アミノ) プロパン - 2 - オール (445 mg) の 2 - プロパノール (12 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら炭酸セシウム (0.98 g) とヨウ化銅 (I) (0.14 g) を室温で順次加え、90℃で5.7時間攪拌した。次いで、ヨウ化銅 (I) (0.14 g) を加え、90℃で16.7時間攪拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (209 mg) を褐色固体として得た。

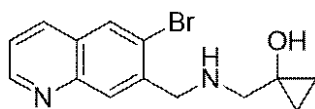
マスペクトル (ESI, m/z): 215 [M+H]<sup>+</sup>

【0578】

参考例 76 - (a)

1 - ( ( ( (6 - ブロモキノリン - 7 - イル) メチル) アミノ) メチル) シクロプロパン - 1 - オールの製造

【化374】



1 - (アミノメチル) シクロプロパン - 1 - オール (4.08 g) のアセトニトリル (75 mL) 溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら N, N - ジイソプロピルエチルアミン (8 mL) および参考例 12 - (a) と同様にして製造した 6 - ブロモ - 7 - (ブロモメチル) キノリン (4.70 g) を室温で順次加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (3.24 g) を薄茶色油状物として得た。

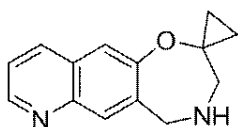
マスペクトル (ESI, m/z): 307 [M+H]<sup>+</sup>

【0579】

参考例 76 - (b)

4', 5' - ジヒドロ - 3' H - スピロ (シクロプロパン - 1, 2' - [1, 4] オキサゼピノ 50

〔7, 6-g〕キノリン)の製造  
【化375】

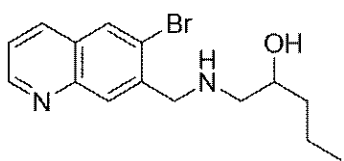


参考例76-(a)で製造した1-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)メチル)シクロプロパン-1-オール(3.20g)の2-プロパノール(70mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム(6.79g)とヨウ化銅(I)(0.992g)を室温で順次加え、90℃で8時間撹拌した。次いで、ヨウ化銅(I)(0.992g)を加え、90℃で6時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:酢酸エチル:メタノール)することにより、標記化合物(202mg)を薄茶色油状物として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 227 [M+H]<sup>+</sup>  
【0580】

参考例77-(a)

1-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-オールの製造  
【化376】

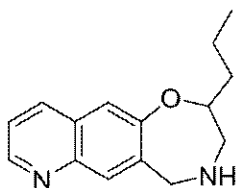


参考例12-(a)と同様にして製造した6-ブロモ-7-(ブロモメチル)キノリン(2.1g)のアセトニトリル(32.2mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら1-アミノ-2-ペンタノール(1.00g)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.65mL)を室温で順次加え、50℃で3.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:酢酸エチル:メタノール)することにより、標記化合物(1.71g)を薄褐色固体として得た。

マスペクトル(ESI, m/z): 323 [M+H]<sup>+</sup>  
【0581】

参考例77-(b)

2-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ〔7, 6-g〕キノリンの製造  
【化377】



参考例77-(a)で製造した1-((6-ブロモキノリン-7-イル)メチル)アミノ)ペンタン-2-オール(1.71g)の2-プロパノール(40mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら炭酸セシウム(3.45g)とヨウ化銅(I)(0.5g)を室温で順次加え、90℃で3.2時間撹拌した。次いで、ヨウ化銅(I)(0.5g)を加え、90℃で16.5時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した反応溶液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラム

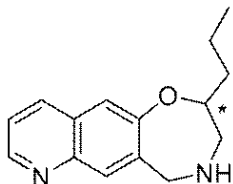
で精製（溶離液：酢酸エチル：メタノール）することにより、標記化合物（781mg）を褐色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：243  $[M+H]^+$   
【0582】

参考例77-（c）

2-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]  
キノリン(第1ピーク)

【化378】



10

参考例77-（b）で製造した2-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン（760mg）を高速液体クロマトグラフィーで分離精製（カラム：CHIRALPAK IG、移動相：ヘキサン：エタノール エタノール比率（%）50（0min）→70（30min））した。先に溶出するエナンチオマーを含む画分を減圧濃縮することにより参考例78-（a）の化合物（339mg）を微黄色固体として得た。

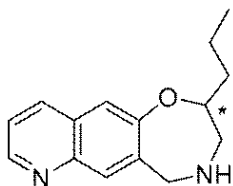
20

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：243  $[M+H]^+$   
【0583】

参考例78-（a）

2-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]  
キノリン(第2ピーク)

【化379】



30

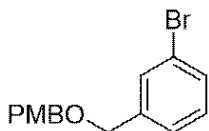
参考例77-（b）で製造した2-プロピル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-[1, 4]オキサゼピノ[7, 6-g]キノリン（760mg）を高速液体クロマトグラフィーで分離精製（カラム：CHIRALPAK IG、移動相：ヘキサン：エタノール エタノール比率（%）50（0min）→70（30min））した。後に溶出するエナンチオマーを含む画分を減圧濃縮することにより参考例78-（b）の化合物（352mg）を微黄色固体として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：243  $[M+H]^+$   
【0584】

40

参考例79-（a）

1-ブromo-3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）ベンゼンの製造  
【化380】



（3-ブromoフェニル）メタノール（500mg）のジメチルホルムアミド（2.5mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら水素化ナトリウム（75mg）を0℃で加え、

50

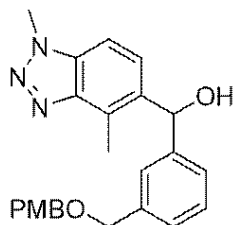
0℃で0.5時間撹拌した。次いで、4-メトキシベンジルクロライド(0.49g)を撹拌下に0℃で滴下し、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液をトルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘプタン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(560mg)を無色油状物として得た。

【0585】

参考例79-(b)

(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)メタノールの製造

【化381】



参考例79-(a)で製造した1-ブロモ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン(0.52g)のテトラヒドロフラン(7mL)溶液にアルゴン気流下撹拌しながら1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.1mL)を-78℃で滴下し、-78℃で0.5時間撹拌した。次いで、1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルバルデヒド(0.27g)のテトラヒドロフラン(1.8mL)溶液を撹拌下に-78℃で滴下し、-78℃で0.5時間撹拌した。その後、徐々に室温まで昇温し、19.7時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘプタン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(72mg)を無色油状物として得た。

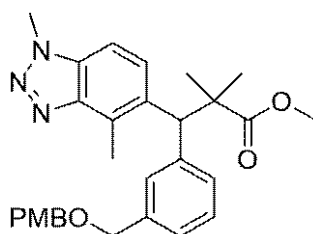
マスペクトル(ESI, m/z): 404 [M+H]<sup>+</sup>

【0586】

参考例79-(c)

メチル 3-((1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-((3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化382】



参考例79-(b)と同様にして製造した(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)(3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)メタノール(2.94g)の脱水アセトニトリル(29.4mL)溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリクロロアセトニトリル(1.46mL)と1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(0.218mL)を室温で順次加え、室温で40分間撹拌した。次いで、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール(3.7mL)とトリフルオロメタンスルホンイミド(0.61g)を撹拌下に室温で順次

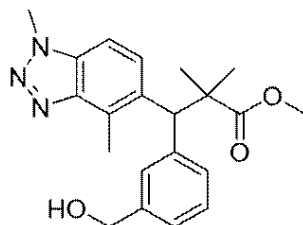
加え、室温で45分間攪拌した。さらに、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール(1.47 mL)とトリフルオロメタンスルホンイミド(0.2 g)を加えた。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣(4.8 g)を得た。

【0587】

参考例79-(d)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

【化383】



参考例79-(c)で製造したメチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-3-(3-(4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,2-ジメチルプロパノートを含む残渣(4.8 g)のアセトニトリル(32 mL)/水(3.6 mL)混合液に、攪拌しながら硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(2.0 g)を室温に加え、室温で1.3時間攪拌した。次いで硝酸二アンモニウムセリウム(IV)(合計0.81 g)を室温で2回に分けて加えた。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え(50 mL)、セライトろ過し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘプタン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(1.53 g)を黄色泡状物として得た。

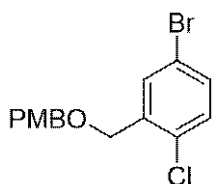
マスペクトル(ESI, m/z): 368 [M+H]<sup>+</sup>

【0588】

参考例80-(a)

4-ブロモ-1-クロロ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)ベンゼンの製造

【化384】



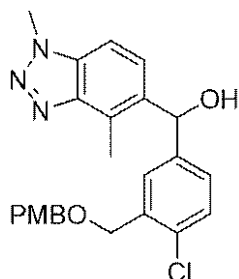
(5-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(2.0 g)のジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら水素化ナトリウム(0.44 g)を0℃に加え、0℃で0.5時間攪拌した。次いで、4-メトキシベンジルクロライド(1.48 g)を攪拌下に0℃で滴下し、室温で4.3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液をトルエンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製(溶離液:ヘプタン:酢酸エチル)することにより、標記化合物(2.8 g)を無色油状物として得た。

【0589】

## 参考例 80 - (b)

(4-クロロ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)メタノールの製造

【化385】



10

参考例 80 - (a) で製造した 4-ブロモ-1-クロロ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン (1.13 g) のテトラヒドロフラン (13.9 mL) 溶液にアルゴン気流下撹拌しながら 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (2.12 mL) を -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間撹拌した。次いで、1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-カルバルデヒド (523 mg) のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液を撹拌下に -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間撹拌した。その後、徐々に室温まで昇温し、1.2 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘプタン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (1.17 g) を白色泡状物として得た。

20

マスペクトル (ESI, m/z): 438 [M+H]<sup>+</sup>

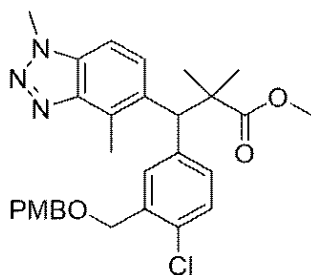
【0590】

## 参考例 80 - (c)

メチル 3-(4-クロロ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル-3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

30

【化386】



参考例 80 - (b) で製造した (4-クロロ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-5-イル)メタノール (1.17 g) の脱水アセトニトリル (11.7 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリクロロアセトニトリル (0.536 mL) と 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.08 mL) を室温で順次加え、室温で 40 分間撹拌した。次いで、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (1.35 mL) とトリフルオロメタンスルホンイミド (0.23 g) を撹拌下に室温で順次加え、室温で 50 分間撹拌した。さらに、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (0.056 mL) とトリフルオロメタンスルホンイミド (0.08 g) を加えた。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過

40

50



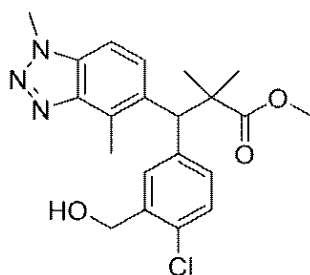
し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣（2.0 g）を得た。

【0591】

参考例 80 - (d)

メチル 3 - (4 - クロロ - 3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化 387】



10

参考例 80 - (c) で製造したメチル 3 - (4 - クロロ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートを含む残渣（2.0 g）のアセトニトリル（12.5 mL）／水（1.4 mL）混合液に、攪拌しながら硝酸ニアンモニウムセリウム（IV）（0.73 g）を室温で加え、室温で 1.3 時間攪拌した。次いで硝酸ニアンモニウムセリウム（IV）（合計 0.292 g）を室温で 2 回に分けて加えた。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え（50 mL）、セライトろ過し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘプタン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（446 mg）を白色固体として得た。

20

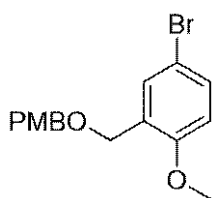
マスペクトル（ESI, m/z）：402 [M+H]<sup>+</sup>

【0592】

参考例 81 - (a)

4 - ブロモ - 1 - メトキシ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) ベンゼンの製造

【化 388】



30

((5 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) メタノール（2.0 g）のジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら水素化ナトリウム（0.44 g）を 0℃で加え、0℃で 0.5 時間攪拌した。次いで、4 - メトキシベンジルクロライド（1.52 g）を攪拌下に 0℃で滴下し、室温で 4.8 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液をトルエンで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘプタン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（3.0 g）を無色油状物として得た。

40

【0593】

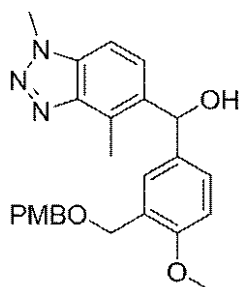
参考例 81 - (b)

(1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) (4 - メトキシ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) メタノール

50

## の製造

## 【化 3 8 9】



10

参考例 81 - (a) で製造した 4-ブロモ-1-メトキシ-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)ベンゼン (1.8 g) のテトラヒドロフラン (22.3 mL) 溶液にアルゴン気流下撹拌しながら 1.6 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (3.41 mL) を -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間撹拌した。次いで、1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-カルバルデヒド (840 mg) のテトラヒドロフラン (6.1 mL) 溶液を撹拌下に -78℃ で滴下し、-78℃ で 0.5 時間撹拌した。その後、徐々に室温まで昇温し、1.3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘプタン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (1.42 g) を微黄色泡状物として得た。

20

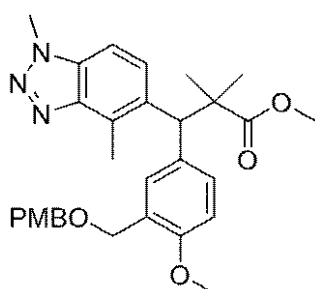
マスペクトル (ESI, m/z): 434 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0594】

## 参考例 81 - (c)

メチル 3-(1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)-3-(4-メトキシ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)-2,2-ジメチルプロパノートの製造

## 【化 3 9 0】



30

参考例 81 - (b) で製造した (1,4-ジメチル-1H-ベンゾ [d] [1,2,3] トリアゾール-5-イル)(4-メトキシ-3-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)フェニル)メタノール (1.42 g) の脱水アセトニトリル (14.2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリクロロアセトニトリル (0.657 mL) と 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (0.1 mL) を室温で順次加え、室温で 40 分間撹拌した。次いで、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (1.7 mL) とトリフルオロメタンスルホンイミド (0.28 g) を撹拌下に室温で順次加え、室温で 40 分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣 (2.5 g) を得た。

40

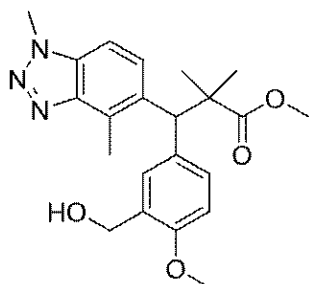
## 【0595】

50

## 参考例 81 - (d)

メチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メトキシフェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートの製造

【化 391】



10

参考例 81 - (c) で製造したメチル 3 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) - 3 - (4 - メトキシ - 3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) フェニル) - 2, 2 - ジメチルプロパノートを含む残渣 (2.5 g) のアセトニトリル (15.3 mL) / 水 (1.7 mL) 混合液に、攪拌しながら硝酸ニアンモニウムセリウム (IV) (1.26 g) を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。次いで硝酸ニアンモニウムセリウム (IV) (0.51 g) を室温で加え、室温で 0.75 時間攪拌した。さらに、硝酸ニアンモニウムセリウム (IV) (1.26 g) を室温で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、セライトろ過し、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘプタン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (303 mg) を白色泡状物として得た。

20

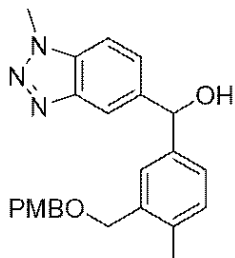
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 398 [M+H]<sup>+</sup>

【0596】

## 参考例 82 - (a)

(3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 4 - メチルフェニル (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) メタノールの製造

【化 392】



30

40

参考例 1 - (e) と同様にして製造した 4 - ブロモ - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル - 1 - メチルベンゼン (2.5 g) のテトラヒドロフラン (32.7 mL) 溶液にアルゴン気流下攪拌しながら 1.6 M n - ブチルリチウムのヘキサン溶液 (5 mL) を -78°C で滴下し、-78°C で 0.5 時間攪拌した。次いで、1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - カルバルデヒド (1.13 g) のテトラヒドロフラン (12.5 mL) 懸濁液を攪拌下に -78°C で滴下し、-78°C で 0.5 時間攪拌した。その後、徐々に室温まで昇温し、1.8 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘプタン: 酢酸エチル) することによ

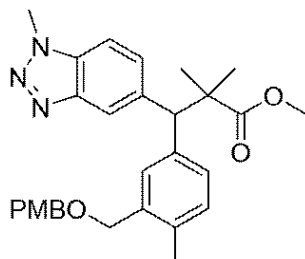
50

り、標記化合物（2.36 g）を褐色泡状物として得た。  
 マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：404  $[M+H]^+$   
 【0597】

参考例 82 - (b)

メチル 3 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパノートの製造

【化 393】



10

参考例 82 - (a) で製造した (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 4 - メチルフェニル) (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) メタノール (2.37 g) の脱水アセトニトリル (23.7 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリクロロアセトニトリル (1.18 mL) と 1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] - 7 - ウンデセン (0.176 mL) を室温で順次加え、室温で 1.2 時間撹拌した。次いで、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (2.98 mL) とトリフルオロメタンスルホンイミド (0.5 g) を撹拌下に室温で順次加え、室温で 0.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣 (4.1 g) を得た。

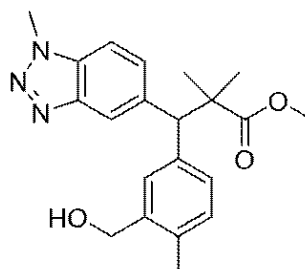
20

【0598】

参考例 82 - (c)

メチル 3 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパノートの製造

【化 394】



40

参考例 82 - (b) で製造したメチル 3 - (3 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) メチル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジメチル - 3 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール - 5 - イル) プロパノートを含む残渣 (4.1 g) のアセトニトリル (25.8 mL) / 水 (2.86 mL) 混合液に、撹拌しながら硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (1.61 g) を室温で加え、室温で 45 分間撹拌した。次いで硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (1.61 g) を室温で加え、室温で 0.5 時間撹拌した。次いで硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (0.322 g) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。次いで硝酸二アンモニウムセリウム (IV) (0.322 g) を室温で加え、室温で 1 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナト

50

リウム水溶液を加え、セライトろ過し、その混合液を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘプタン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（976mg）を微黄色泡状物として得た。

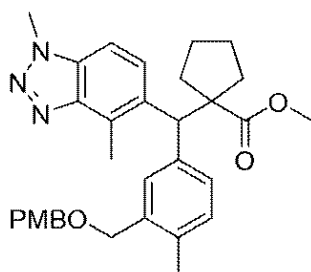
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：368  $[M+H]^+$

【0599】

参考例83-（a）

メチル 1-（（1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）（3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルフェニル）メチル）シクロペンタン-1-カルボキシラートの製造

【化395】



参考例1-（f）と同様にして製造した（1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）（3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルフェニル）メタノール（835mg）の脱水アセトニトリル（8mL）溶液に、アルゴン気流下撹拌しながらトリクロロアセトニトリル（0.40mL）と1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（0.060mL）を室温で順次加え、室温で0.5時間撹拌した。次いで、（シクロペンチリデン（メトキシ）メトキシ）トリメチルシラン（1.00g）の脱水アセトニトリル（1mL）溶液とトリフルオロメタンスルホンイミド（172mg）を撹拌下に室温で順次加え、室温で1.5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣（1.06g）を得た。

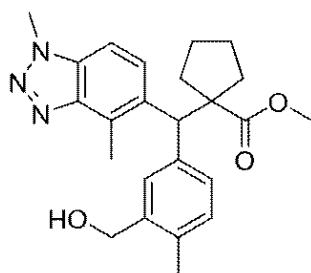
マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：528  $[M+H]^+$

【0600】

参考例83-（b）

メチル 1-（（1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）（3-（ヒドロキシメチル）-4-メチルフェニル）メチル）シクロペンタン-1-カルボキシラートの製造

【化396】



参考例83-（a）で製造したメチル 1-（（1, 4-ジメチル-1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール-5-イル）（3-（（（4-メトキシベンジル）オキシ）メチル）-4-メチルフェニル）メチル）シクロペンタン-1-カルボキシレート（1.06g）のアセトニトリル（9mL）／水（1mL）混合液に、アルゴン気流下撹拌しながら硝酸二アンモニウムセリウム（IV）（1.10g）を室温に加え、室温で0.5

時間攪拌した。硝酸二アンモニウムセリウム（Ⅳ）（１１５ｍｇ）を室温に加え、室温で０．５時間攪拌した。硝酸二アンモニウムセリウム（Ⅳ）（１１２ｍｇ）を室温に加え、室温で０．５時間攪拌した。硝酸二アンモニウムセリウム（Ⅳ）（１１１ｍｇ）を室温に加え、室温で０．５時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（５３３ｍｇ）を白色泡状物として得た。

マスペクトル（ESI,  $m/z$ ）：４０８  $[M+H]^+$

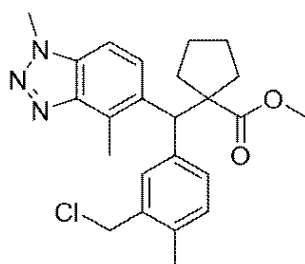
【０６０１】

10

参考例８３－（ｃ）

メチル １－（（３－（クロロメチル）－４－メチルフェニル）（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）メチル）シクロペンタン－１－カルボキシラートの製造

【化３９７】



20

参考例８３－（ｂ）で製造したメチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（ヒドロキシメチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロペンタン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ）のジクロロメタン（３ｍＬ）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながら塩化チオニル（０．０３６ｍＬ）を室温で滴下し、室温で０．５時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物（１０４ｍｇ）を白色泡状物として得た。

マスペクトル（DUIS,  $m/z$ ）：４２６  $[M+H]^+$

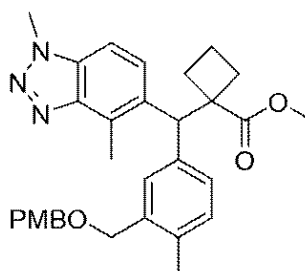
30

【０６０２】

参考例８４－（ａ）

メチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）メチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロブタン－１－カルボキシラートの製造

【化３９８】



40

参考例１－（ｆ）と同様にして製造した（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）メチル）－４－メチルフェニル）メタノール（９９１ｍｇ）の脱水アセトニトリル（８ｍＬ）溶液に、アルゴン気流下攪拌しながらトリクロロアセトニトリル（０．４８ｍＬ）と１，８－ジアザビシクロ[5.4.0]－７－ウンデセン（０．０７３ｍＬ）を室温で順次加え、室温で０．５時間攪拌した。次いで、（シクロブチリデン（メトキシ）メトキシ）ト

50

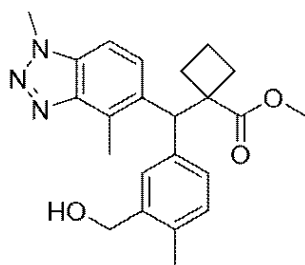
リメチルシラン（１．１１ｇ）とトリフルオロメタンスルホンイミド（２０３ｍｇ）を攪拌下に室温で順次加え、室温で３時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮することにより、標記化合物を含む残渣（１．２２ｇ）を得た。

マスペクトル（ＤＵＩＳ， $m/z$ ）：５１４  $[M+H]^+$   
【０６０３】

参考例８４－（ｂ）

メチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（ヒドロキシメチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロブタン－１－カルボキシラートの製造

【化３９９】



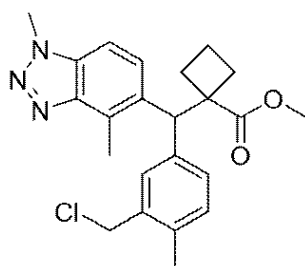
参考例８４－（ａ）で製造したメチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（４－メトキシベンジル）オキシ）メチル）－４－メチルフェニル）メチル）シクロブタン－１－カルボキシレート（１．２２ｇ）のアセトニトリル（９ｍＬ）／水（１ｍＬ）混合液に、アルゴン気流下攪拌しながら硝酸ニアンモニウムセリウム（Ⅳ）（１．３１ｇ）を室温に加え、室温で０．５時間攪拌した。硝酸ニアンモニウムセリウム（Ⅳ）（１３０ｍｇ）を室温に加え、室温で０．５時間攪拌した。硝酸ニアンモニウムセリウム（Ⅳ）（２６１ｍｇ）を室温に加え、室温で２．５時間攪拌した。硝酸ニアンモニウムセリウム（Ⅳ）（２６１ｍｇ）を室温に加え、室温で０．５時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製（溶離液：ヘキサン：酢酸エチル）することにより、標記化合物（３３２ｍｇ）を微黄色泡状物として得た。

マスペクトル（ＥＳＩ， $m/z$ ）：３９４  $[M+H]^+$   
【０６０４】

参考例８４－（ｃ）

メチル １－（（３－（クロロメチル）－４－メチルフェニル）（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）メチル）シクロブタン－１－カルボキシラートの製造

【化４００】



参考例８４－（ｂ）で製造したメチル １－（（１，４－ジメチル－１Ｈ－ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール－５－イル）（３－（（４－メトキシベンジル）オキシ

) メチル) - 4 - メチルフェニル) メチル) シクロブタン - 1 - カルボキシレート (71 mg) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、アルゴン気流下撹拌しながら塩化チオニル (0.026 mL) を室温で滴下し、室温で 0.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物 (73 mg) を微黄色泡状物として得た。

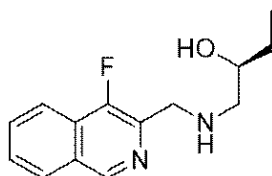
マスペクトル (DUI S,  $m/z$ ): 412  $[M+H]^+$

【0605】

参考例 89 - (a)

(S) - 1 - ((4 - フルオロイソキノリン - 3 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オールの製造

【化 401】



Chemical Communications, 2013, 49, 8537. に記載の方法で合成した 4 - フルオロイソキノリン - 3 - カルバルデヒド (473 mg) のジクロロメタン (9.5 mL) 溶液に、窒素雰囲気下撹拌しながら (2S) - 1 - アミノ - 2 - ブタノール (289 mg) を室温に加え、室温で 30 分間撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.14 g) を撹拌下に室温に加え、室温で 19 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (NHシリカゲル、溶離液: 酢酸エチル: メタノール) することにより、標記化合物 (379 mg) を黄色油状物として得た。

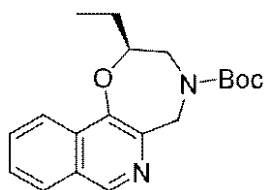
マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 249  $[M+H]^+$

【0606】

参考例 89 - (b)

tert - ブチル (S) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7 - c] イソキノリン - 4 (5H) - カルボキシレートの製造

【化 402】



参考例 89 - (a) で製造した (S) - 1 - ((4 - フルオロイソキノリン - 3 - イル) メチル) アミノ) ブタン - 2 - オール (379 mg) のジメチルスルホキシド (10 mL) 溶液に、窒素雰囲気下撹拌しながらカリウム tert - ブトキシド (206 mg) を室温に加え、室温で 1 時間撹拌し、90°C で 1.5 時間撹拌した。反応終了後、室温まで放冷した。二炭酸ジ - tert - ブチル (400 mg) を加え、室温で 19 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、その混合液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製 (溶離液: ヘキサン: 酢酸エチル) することにより、標記化合物 (432 mg) を黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ): 329  $[M+H]^+$

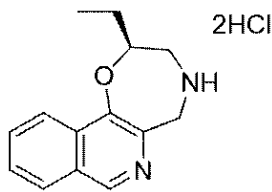
【0607】

参考例 89 - (c)

(S) - 2 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - [1, 4] オキサゼピノ [6, 7



－c] イソキノリン 2 塩酸塩の製造  
【化 4 0 3】



参考例 89－(b) で製造した *tert*-ブチル (S)-2-エチル-2,3-ジヒドロ [1,4] オキサゼピノ [6,7-c] イソキノリン-4 (5H)-カルボキシレート (432 mg) の 1,4-ジオキサン (4 mL) 溶液に、窒素雰囲気下攪拌しながら 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.3 mL) を室温で滴下し、室温で 0.5 時間攪拌し、60℃で 1 時間攪拌した。次いで 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (1.3 mL) を室温で滴下し、60℃で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を室温まで放冷し、ヘキサン (5.3 mL) を加え、室温で 16 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、*tert*-ブチルメチルエーテルで洗浄し、室温で真空乾燥することにより、標記化合物 (315 mg) を微黄色固体として得た。

マスペクトル (ESI,  $m/z$ ) : 229 [M+H]<sup>+</sup>  
【0608】

【表 1】

表 1. 比較化合物

| 比較番号 | 化合物の構造 | 備考                                                                                                                             |
|------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C 1  |        | ジアステレオマー 1<br>W02016/202253 Example 103を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: CO <sub>2</sub> :メタノール=70:30) し、先に溶出した成分。  |
| C 2  |        | ジアステレオマー 2<br>W02016/202253 Example 103を超臨界流体クロマトグラフィーで分離精製 (カラム: CHIRALPAK IG、移動相: CO <sub>2</sub> :メタノール=70:30) し、後から溶出した成分。 |

【0609】

薬理試験例

(試験例 1) Keap1-Nrf2 結合阻害試験

被験化合物の Nrf2 と Keap1 間の結合に対する阻害活性を、蛍光偏光法にて測定した。20 mM トリス-塩酸塩 pH 7.5 (ニッポンジーン、REF: 318-90225)、150 mM NaCl (富士フィルム和光純薬、REF: 191-01665)、0.05% Tween 20 (BioRAD、REF: 161-0781)、および 5 mM DTT (富士フィルム和光純薬、REF: 049-08972) からなる溶液を緩衝液として用いた。10% DMSO (富士フィルム和光純薬、REF: 043-07216) で各濃度に調製した被験化合物溶液 70 µL に対して、6 nM FITC 標識 Nrf2 ペプチド (FITC-Ahx-LDEETGEFL-NH<sub>2</sub>, Invitrogen)

および0.2 mg/mL BSA (富士フィルム和光純薬、REF: 017-22231) を含む緩衝液350 μLを添加した。これより120 μLを黒色96穴プレートに取り、2.5 nM GST融合ヒトKeap1 (アミノ酸残基: 325-624) タンパク質 (Protein tech、REF: Ag0779) を含む緩衝液80 μLを添加した。一部のウェルにはKeap1を含まない緩衝液を添加し、陰性対照とした。化合物無添加のウェルを陽性対照とした。30分間室温でインキュベートし、プレートリーダーClariostar (BMG Labtech) にて励起波長482 nm、蛍光波長530 nmの蛍光偏光を測定した。陰性対照の蛍光偏光を100%阻害、陽性対照の蛍光偏光を0%阻害として、被験化合物の100 nMにおける阻害率を以下の計算式を用いて算出した。

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

【0610】

本試験において本発明の化合物は優れたKeap1阻害活性を示し、例えば、実施例1-(b)、2-(b)、3-(b)、4-(b)、6-(b)、7-(b)、8-(b)、9-(b)、10-(b)、11-(b)、12-(b)、13-(b)、14-(b)、15-(b)、16-(b)、17-(b)、18-(b)、19-(b)、20-(b)、21-(b)、22-(b)、23、24-(b)、25-(b)、26-(b)、27-(b)、28-(b)、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49-(b)、50-(b)、51-(b)、52-(b)、53、54-(b)、55-(b)、56-(b)、57-(c)、59-(b)、60-(b)、61-(b)、62、63-(b)、64-(b)、65-(b)、66-(b)、67-(b)、68-(b)、69、70-(b)、71-(b)、72-(b)、73-(b)、74-(b)、75-(b)、76-(b)、77-(b)、78-(b)、79-(b)、80-(b)、81-(b)、82-(b)、84-(b)、85、87、89-(b)の化合物、および比較化合物C1は、100 nMの化合物濃度で阻害率が50%以上であった。

【0611】

(試験例2) NQO1酵素誘導試験 (in vitro)

NQO1アッセイは既報 (Anal Biochem 1998; 169: 328-、Methods Enzymol 2004; 382: 243-) を改変して実施した。Hepa1c1c7細胞 (マウス肝細胞株、DSファーマバイオメディカル社製 REF. No. 95090613) を培養した (5% CO<sub>2</sub>、37度)。10% FBS (GIBCO社製 REF. 10082) および1% ペニシリン/ストレプトマイシン/アンホテルシンB (GIBCO社製 REF. 15240) 含有のMEMα (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation製 REF. 135-15175) 培地で培養し、96ウェルプレート (Costar社製 REF. 3610) に2.0×10<sup>3</sup> cells/wellずつ播種した。翌日、DMSO (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation製 REF. 043-07216) に溶解した被験化合物 (DMSO終濃度 0.1%) を加えて、さらに約48時間培養した。

【0612】

Roche Diagnostics K. K製 (REF. 11-873580001) のProtease Inhibitorを添加したCell signaling Technology, Inc製 (REF. 9803) を細胞溶解液として使用した。反応溶液 (トリス塩酸を25 mM、アルブミンを0.07%、Tween-20を0.01%、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを2 U/mL、フラビンアデニンジヌクレオチドを5 μM、グルコース-6-リン酸を1 μM、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸を30 μM、3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド (MTT) を0.03%、およびメナジオンを50 μM含む溶液)

10

20

30

40

50

、停止液（ジクマロールを0.3 mM、およびリン酸2水素カリウムを5 mM含む溶液、pHは7.4）を調製した。培地を除去後、細胞溶解液を50  $\mu$ L添加して、室温で20分間振盪させた。反応溶液を200  $\mu$ L添加して、室温で5分間静置した。停止液を50  $\mu$ L添加して、540 nm（リファレンス750 nm）の吸光度を測定した。

【0613】

細胞数は上記と同一の条件で播種した別のプレートを用いて、Cell Titer Gloアッセイ（Promega Corporation製 REF. G9242）で測定し、吸光度の補正を行った。試験結果をエクセルで解析して、NQO1の活性を1.5倍に上昇させる濃度のEC<sub>150</sub>値を算出した。

【0614】

本試験における、各被験化合物の結果を下記表2に示す。A：EC<sub>150</sub> < 0.5 nM、B：0.5 nM ≤ EC<sub>150</sub> < 5 nM、C：5 nM ≤ EC<sub>150</sub> < 50 nM、D：50 nM ≤ EC<sub>150</sub> < 500 nM、またはE：EC<sub>150</sub> ≥ 500 nM。

10

20

30

40

50

## 【表 2】

表 2 A. 実施例化合物についてのNQO1酵素誘導試験の結果

| 実施例番号     | EC <sub>150</sub> | 実施例番号     | EC <sub>150</sub> | 実施例番号     | EC <sub>150</sub> |
|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|
| 1 - (b)   | B                 | 3 1       | B                 | 6 1 - (b) | C                 |
| 2 - (b)   | B                 | 3 2       | E                 | 6 2       | B                 |
| 3 - (b)   | C                 | 3 3       | C                 | 6 3 - (b) | C                 |
| 4 - (b)   | C                 | 3 4       | E                 | 6 4 - (b) | C                 |
| 5 - (b)   | D                 | 3 5       | C                 | 6 5 - (b) | B                 |
| 6 - (b)   | C                 | 3 6       | D                 | 6 6 - (b) | B                 |
| 7 - (b)   | C                 | 3 7       | A                 | 6 7 - (b) | C                 |
| 8 - (b)   | B                 | 3 8       | D                 | 6 8 - (b) | C                 |
| 9 - (b)   | B                 | 3 9       | B                 | 6 9       | A                 |
| 1 0 - (b) | B                 | 4 0       | D                 | 7 0 - (b) | B                 |
| 1 1 - (b) | B                 | 4 1       | A                 | 7 1 - (b) | B                 |
| 1 2 - (b) | B                 | 4 2       | C                 | 7 2 - (b) | C                 |
| 1 3 - (b) | B                 | 4 3       | B                 | 7 3 - (b) | C                 |
| 1 4 - (b) | B                 | 4 4       | D                 | 7 4 - (b) | B                 |
| 1 5 - (b) | B                 | 4 5       | B                 | 7 5 - (b) | B                 |
| 1 6 - (b) | D                 | 4 6       | D                 | 7 6 - (b) | B                 |
| 1 7 - (b) | C                 | 4 7       | B                 | 7 7 - (b) | B                 |
| 1 8 - (b) | C                 | 4 8       | D                 | 7 8 - (b) | C                 |
| 1 9 - (b) | B                 | 4 9 - (b) | B                 | 7 9 - (b) | C                 |
| 2 0 - (b) | B                 | 5 0 - (b) | B                 | 8 0 - (b) | C                 |
| 2 1 - (b) | D                 | 5 1 - (b) | B                 | 8 1 - (b) | C                 |
| 2 2 - (b) | B                 | 5 2 - (b) | B                 | 8 2 - (b) | C                 |
| 2 3       | D                 | 5 3       | B                 | 8 3 - (b) | C                 |
| 2 4 - (b) | C                 | 5 4 - (b) | C                 | 8 4 - (b) | B                 |
| 2 5 - (b) | B                 | 5 5 - (b) | B                 | 8 5       | B                 |
| 2 6 - (b) | B                 | 5 6 - (b) | B                 | 8 6       |                   |
| 2 7 - (b) | C                 | 5 7 - (c) | C                 | 8 7       | B                 |
| 2 8 - (b) | B                 | 5 8       | E                 | 8 8       |                   |
| 2 9       | B                 | 5 9 - (b) | B                 | 8 9 - (b) | C                 |
| 3 0       | D                 | 6 0 - (b) | B                 | 9 0       | E                 |

表 2 B. 比較化合物についてのNQO1酵素誘導試験の結果

| 比較化合物 | EC <sub>150</sub> |
|-------|-------------------|
| C 1   | C                 |

## 【0615】

## (試験例3) マウス腎臓中NQO1発現誘導試験(単回投与)

投与用の被験化合物溶液は、0.5 w/v % メチルセルロース水溶液(0.5 % MC)  
(和光純薬社製)に被験化合物を溶解または懸濁し、調製した。

## 【0616】

BALB/cマウス(雌、日本チャールスリバー社より供給)に調製した被験化合物を  
経口投与した。対照群として無処置群を用いた。投与から6時間後、マウスをイソフルラ  
ンで麻酔し、下大動脈切開にて放血安楽死させた。すぐに左腎を摘出し、細かく切り刻ん  
だ後、RNA later (Thermo Fisher Scientific社)に細

断した腎片を移した。

【0617】

次に採取した腎片から、NucleoSpin（登録商標）RNA Kit（タカラバイオ社）を用いてmRNAを抽出し、各濃度をFlexStation3（Molecular Devices社）にて定量後、均一な濃度に調製した。濃度を揃えたmRNAからPrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA EraserおよびPCR Thermal Cycler（タカラバイオ社）を用いてcDNAの逆転写合成を実施した。次いで、得られたcDNAに加え、SYBR（登録商標）Premix Ex Taq™ IIとNQO1、GAPDH primer（タカラバイオ社）を用いて、PCR Thermal Cycler Dice Real time（タカラバイオ社）でReal-time PCRを行い、GAPDH発現をリファレンスにとり、NQO1発現を定量化した。

10

【0618】

各群のNQO1発現誘導を評価するために、以下の計算式を用いて、NQO1発現誘導比を算出した。

$$(\text{NQO1発現誘導比}) = (\text{被験化合物投与群平均NQO1発現}) \div (\text{対照群平均NQO1発現})$$

【0619】

本試験において本発明の化合物は優れたNQO1発現誘導活性を示した。各被験化合物の結果を下記表3に示す。A：NQO1発現誘導比>6、B：3<NQO1発現誘導比≤6、またはC：NQO1発現誘導比≤3。

20

30

40

50

【表 3】

表 3 A. 実施例化合物についてのマウス腎臓中 N Q O 1 発現誘導試験の結果

| 実施例番号    | N Q O 1 発現誘導活性 |         |         |
|----------|----------------|---------|---------|
|          | 投与量            |         |         |
|          | 30mg/kg        | 20mg/kg | 10mg/kg |
| 1 - (b)  | B              |         |         |
| 2 - (b)  | B              |         |         |
| 3 - (b)  | A              |         |         |
| 4 - (b)  | A              |         |         |
| 5 - (b)  |                |         |         |
| 6 - (b)  | B              |         |         |
| 7 - (b)  | B              |         |         |
| 8 - (b)  | B              |         |         |
| 9 - (b)  | B              |         |         |
| 10 - (b) | A              |         |         |
| 11 - (b) | A              |         |         |
| 12 - (b) | A              |         |         |
| 13 - (b) | B              |         |         |
| 14 - (b) | A              |         |         |
| 15 - (b) | B              |         |         |
| 16 - (b) | C              |         |         |
| 17 - (b) | B              |         |         |
| 18 - (b) | B              |         |         |
| 19 - (b) | C              |         |         |
| 20 - (b) |                |         |         |
| 21 - (b) | C              |         |         |
| 22 - (b) | A              |         |         |
| 23       | C              |         |         |
| 24 - (b) | A              |         |         |
| 25 - (b) | A              |         |         |
| 26 - (b) | A              |         |         |
| 27 - (b) | C              |         |         |
| 28 - (b) | B              |         |         |
| 29       |                |         | A       |
| 30       |                |         |         |
| 31       |                |         | B       |
| 32       |                |         |         |
| 33       |                |         | B       |
| 34       |                |         |         |

10

20

30

40

50

|           |   |   |   |
|-----------|---|---|---|
| 3 5       |   |   | A |
| 3 6       |   |   |   |
| 3 7       |   |   | A |
| 3 8       |   |   |   |
| 3 9       |   |   | B |
| 4 0       |   |   |   |
| 4 1       |   |   | A |
| 4 2       |   |   |   |
| 4 3       |   |   | A |
| 4 4       |   |   |   |
| 4 5       |   |   | A |
| 4 6       |   |   |   |
| 4 7       |   |   | A |
| 4 8       |   |   |   |
| 4 9 - (b) | A |   |   |
| 5 0 - (b) | A |   |   |
| 5 1 - (b) | A |   |   |
| 5 2 - (b) | A |   |   |
| 5 3       | A |   |   |
| 5 4 - (b) | B |   |   |
| 5 5 - (b) | C |   |   |
| 5 6 - (b) | B |   |   |
| 5 7 - (c) |   |   |   |
| 5 8       |   |   |   |
| 5 9 - (b) | A |   |   |
| 6 0 - (b) | C |   |   |
| 6 1 - (b) | B |   |   |
| 6 2       | C |   |   |
| 6 3 - (b) | B |   |   |
| 6 4 - (b) |   |   |   |
| 6 5 - (b) |   | B |   |
| 6 6 - (b) |   | A |   |
| 6 7 - (b) |   | C |   |
| 6 8 - (b) |   | B |   |
| 6 9       |   | B |   |
| 7 0 - (b) |   | A |   |
| 7 1 - (b) |   | A |   |
| 7 2 - (b) |   | C |   |
| 7 3 - (b) |   | A |   |

10

20

30

40

50

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 7 4 - ( b ) |  | B |   |
| 7 5 - ( b ) |  | A |   |
| 7 6 - ( b ) |  | A |   |
| 7 7 - ( b ) |  | A |   |
| 7 8 - ( b ) |  | B |   |
| 7 9 - ( b ) |  | B |   |
| 8 0 - ( b ) |  | A |   |
| 8 1 - ( b ) |  | B |   |
| 8 2 - ( b ) |  | A |   |
| 8 3 - ( b ) |  | A |   |
| 8 4 - ( b ) |  | A |   |
| 8 5         |  |   |   |
| 8 6         |  |   |   |
| 8 7         |  |   |   |
| 8 8         |  |   |   |
| 8 9 - ( b ) |  |   | B |
| 9 0         |  |   |   |

10

20

表 3 B. 比較化合物についてのマウス腎臓中NQO1 発現誘導試験の結果

| 比較化合物 | NQO1 発現誘導活性 |         |         |
|-------|-------------|---------|---------|
|       | 投与量         |         |         |
|       | 30mg/kg     | 20mg/kg | 10mg/kg |
| C 1   |             |         | C       |

30

## 【0620】

## 薬物動態試験例

## (試験例4) ヒト・サル肝臓ミクロソーム画分を用いた代謝試験

ヒト肝臓ミクロソーム (Xenotech社製 CatNo. H610) またはサル肝臓ミクロソーム (Xenotech社製 CatNo. P2000) 1mgタンパク相当を懸濁させた反応組成液 (NADPH産生系溶液A (Corning社製 REF. 451220) 50μL、NADPH産生系溶液B (Corning社製 REF. 451200) 10μL、250mM UDP-グルクロン酸40μL、UGT Reaction Mix溶液B (Corning社製 REF. 451320) 200μL、および蒸留水640μLを含む) を用意した。37℃で5分間インキュベート後、DMSO (富士フィルム和光純薬株式会社製 CodeNo. 043-07216) に溶解した被験化合物を終濃度10μmol/Lとなるように添加することにより反応開始した。代謝反応開始後0、5、10、15、20、および30分に反応系から100μL取り出し、200μLのアセトニトリルに添加することにより反応を停止した。反応終了後は除蛋白など操作の後、UV-HPLC分析に供し、以下の解析を実施した。

40

## 【0621】

## 解析方法

50



被験化合物のピーク面積を Lab Solution ソフトウェア（島津製作所）にて算出し、被験物質の各培養時間における残存率（％）を以下の計算式を用いて求めた。

残存率（％）＝各培養時間におけるピーク面積÷0時点のピーク面積

次に、被験物質の各培養時間における残存量（nmol/mg/mL）を以下の計算式を用いて求めた。

残存量（nmol/mg/mL）＝反応液初濃度（10 nmol/mg/mL）×残存率÷100

最後に、横軸に反応時間、縦軸に残存量をプロットしたグラフをエクセル上で作成し、直線性が認められる時間範囲で傾きを消失速度（pmol/min/mg-P）として算出した。

【0622】

用いた LC のシステムは以下のとおりである。

LC：島津製 LC20 HPLC システム

カラム：Phenomenex Kinetex C18（100×2.1mm，2.6 μm）

カラム温度：40℃

流速；0.25 mL/min

移動相 A：0.1％ギ酸水溶液、移動相 B：0.1％ギ酸，50％アセトニトリル／メタノール混液

グラジエント；0～3分；A/B＝90/10、3～11分；90/10～5/95、11～15分；A/B＝5/95、15～15.1分；A/B＝5/95～90/10  
測定 UV 波長；200～350 nm

【0623】

本試験において本発明の代表的な化合物は代謝安定性が優れていた。

各被験化合物のヒトの結果を下記表 4 に示す。A：代謝速度＜100 pmol/min/mg protein、B：100≤代謝速度＜150 pmol/min/mg protein、C：150≤代謝速度＜200 pmol/min/mg protein、D：200≤代謝速度＜250 pmol/min/mg protein、または E：代謝速度≥250 pmol/min/mg protein。

10

20

30

40

50

## 【表 4】

表 4 A. 実施例化合物についてのヒト肝臓ミクロソーム画分を用いた代謝試験の結果

| 実施例番号     | ヒト<br>代謝速度 | 実施例番号     | ヒト<br>代謝速度 | 実施例番号     | ヒト<br>代謝速度 |
|-----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| 1 - (b)   | C          | 3 1       | B          | 6 1 - (b) | A          |
| 2 - (b)   | A          | 3 2       | D          | 6 2 - (b) |            |
| 3 - (b)   | C          | 3 3       | A          | 6 3 - (b) | C          |
| 4 - (b)   | B          | 3 4       | C          | 6 4 - (b) | B          |
| 5 - (b)   |            | 3 5       | B          | 6 5 - (b) | D          |
| 6 - (b)   | B          | 3 6       | C          | 6 6 - (b) | E          |
| 7 - (b)   | B          | 3 7       | A          | 6 7 - (b) |            |
| 8 - (b)   | A          | 3 8       | E          | 6 8 - (b) | A          |
| 9 - (b)   | D          | 3 9       | A          | 6 9       | D          |
| 1 0 - (b) | C          | 4 0       | E          | 7 0 - (b) | E          |
| 1 1 - (b) | D          | 4 1       | A          | 7 1 - (b) | D          |
| 1 2 - (b) | D          | 4 2       | E          | 7 2 - (b) | A          |
| 1 3 - (b) | E          | 4 3       | A          | 7 3 - (b) | C          |
| 1 4 - (b) |            | 4 4       | E          | 7 4 - (b) | B          |
| 1 5 - (b) | E          | 4 5       | A          | 7 5 - (b) | E          |
| 1 6 - (b) | E          | 4 6       | E          | 7 6 - (b) | B          |
| 1 7 - (b) | E          | 4 7       | B          | 7 7 - (b) | B          |
| 1 8 - (b) | E          | 4 8       | E          | 7 8 - (b) | B          |
| 1 9 - (b) | E          | 4 9 - (b) | B          | 7 9 - (b) | E          |
| 2 0 - (b) | D          | 5 0 - (b) | C          | 8 0 - (b) | D          |
| 2 1 - (b) | D          | 5 1 - (b) | B          | 8 1 - (b) | A          |
| 2 2 - (b) | B          | 5 2 - (b) | C          | 8 2 - (b) | B          |
| 2 3       |            | 5 3       | C          | 8 3 - (b) | C          |
| 2 4 - (b) |            | 5 4 - (b) | B          | 8 4 - (b) | C          |
| 2 5 - (b) | D          | 5 5 - (b) | C          | 8 5       | A          |
| 2 6 - (b) | E          | 5 6 - (b) | E          | 8 6       | E          |
| 2 7 - (b) |            | 5 7 - (c) | C          | 8 7       | A          |
| 2 8 - (b) |            | 4 8       | C          | 8 8       | E          |
| 2 9       | A          | 5 9 - (b) | D          | 8 9 - (b) | E          |
| 3 0       | E          | 6 0 - (b) | D          | 9 0       | C          |

表 4 B. 比較化合物についてのヒト肝臓ミクロソーム画分を用いた代謝試験の結果

| 比較化合物 | ヒト代謝速度 |
|-------|--------|
| C 1   | C      |
| C 2   | E      |

## 【産業上の利用可能性】

## 【0 6 2 4】

本発明の式 (I) で示される化合物またはその薬学上許容される塩は、優れた K e a p 1 阻害作用を有することから、K e a p 1 阻害により症状が改善する疾患の予防、緩和、および／または治療に有用である。

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

C O 7 D 498/10 (2006.01)

C O 7 D 498/10

C O 7 D 498/14 (2006.01)

C O 7 D 498/14

## 6 宇部興産株式会社内

(72)発明者 木下 尚哉

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 和田 幸周

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 森下 晃佑

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 二宮 明之

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 白石 悠祐

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 大沼 和弘

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 小木 彩矢佳

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 川田 寛義

山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

(72)発明者 木村 富美夫

東京都港区港南三丁目5-10-3209

審査官 谷尾 忍

## (56)参考文献

国際公開第2016/202253 (WO, A1)

国際公開第2018/109646 (WO, A1)

特表2021-535118 (JP, A)

国際公開第2019/116231 (WO, A1)

国際公開第2018/109647 (WO, A1)

特表2022-520442 (JP, A)

HEIGHTMAN, Tom D. et al., Structure-activity and structure-conformation relationships of aryl propionic acid inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1/Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (KEAP1/NRF2) Protein-Protein Interaction, Journal of Medicinal Chemistry, 2019年04月11日, vol.62, p.4683-4702

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C O 7 D 413/10

A 61 K 31/553

C O 7 D 498/04

C O 7 D 498/10

C O 7 D 498/14

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )