

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5540101号
(P5540101)

(45) 発行日 平成26年7月2日 (2014.7.2)

(24) 登録日 平成26年5月9日 (2014.5.9)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/044 (2006.01)

C O 7 D 491/044 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

C O 7 D 498/04 (2006.01)

C O 7 D 498/04 1 1 6

請求項の数 12 (全 349 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-530282 (P2012-530282)
 (86) (22) 出願日 平成22年9月27日 (2010.9.27)
 (65) 公表番号 特表2013-505917 (P2013-505917A)
 (43) 公表日 平成25年2月21日 (2013.2.21)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2010/064208
 (87) 国際公開番号 W02011/036280
 (87) 国際公開日 平成23年3月31日 (2011.3.31)
 審査請求日 平成24年7月4日 (2012.7.4)
 (31) 優先権主張番号 61/246, 381
 (32) 優先日 平成21年9月28日 (2009.9.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/330, 685
 (32) 優先日 平成22年5月3日 (2010.5.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 306021192
 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ・アクチュエン
 ゲゼルシャフト
 スイス、ツェハーー 4070バーゼル、グ
 レンツァッハーシュトラッセ 124番
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 ブラキエール, ニコール
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
 80, サウス サンフランシスコ, デ
 イーエヌエー ウェイ 1, シー/オー
 ジェネンテック, インコーポレイテッ
 ド

早期審査対象出願

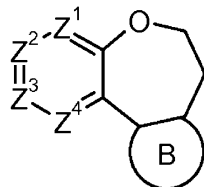
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾオキサゼピン P I 3 K 阻害剤化合物及び使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

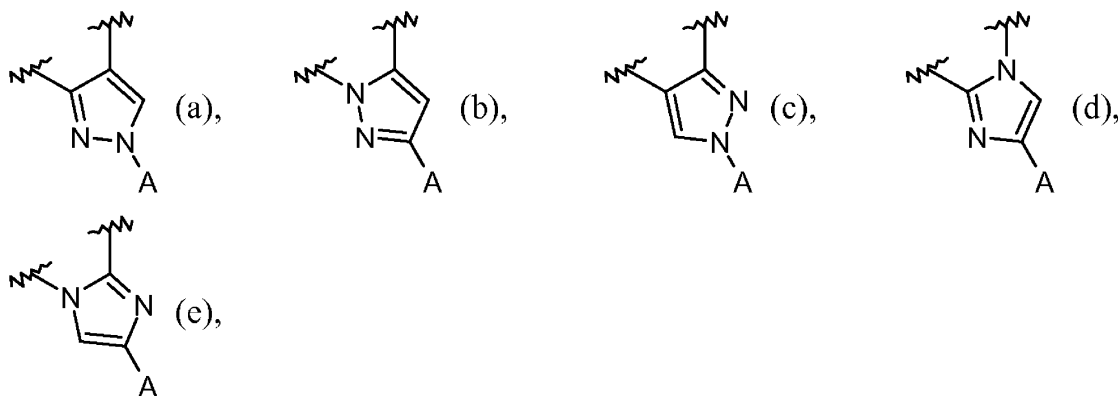


I

の化合物、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩で、
 ここで、

Z¹ は C R¹ 又は N であり ;Z² は C R² 又は N であり ;Z³ は C R³ 又は N であり ;Z⁴ は C R⁴ 又は N であり ;

B はベンゾキセピン環に縮合し、構造



10

から選択されるピラゾリル、又はイミダゾリル環であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)R¹⁰、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)R¹⁰、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₁₂カルボシクリル、C₂-C₂₀ヘテロシクリル、C₆-C₂₀アリール、C₁-C₂₀ヘテロアリール、-(C₃-C₁₂カルボシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰R¹¹、-(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹²C(=O)R¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-NR¹⁰R¹¹、及び-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)-NR¹⁰R¹¹から独立して選択され、

20

30

40

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールがF、Cl、Br、I、R¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(O)R¹⁰、-CONR¹⁰R¹¹、オキソ、及び-OR¹⁰から独立して選択された一又は複数の基で置換されていてもよく；

Aは、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、C₂-C₂₀ヘテロシクリル及びC₁-C₂₀ヘテロアリールから選択され、ここで、ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、F、C

50

1 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COR}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{12}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_8\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}_2-\text{C}_8\text{アルキニル}$ 、 $\text{C}_3-\text{C}_{12}\text{カルボシクリル}$ 、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(\text{C}_3-\text{C}_{12}\text{カルボシクリル})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{20}\text{アリール})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ヘテロアリール})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_3-\text{C}_{12}\text{カルボシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-(\text{C}_3-\text{C}_{12}\text{カルボシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_6-\text{C}_{20}\text{アリール})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ヘテロアリール})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{OR}^{10}$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-\text{NR}^{10}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-\text{NR}^{10}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-\text{NR}^{10}-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-\text{NHC}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_{20}\text{ヘテロアリール})$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、及び $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})-(\text{C}_2-\text{C}_{20}\text{ヘテロシクリル})-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキル})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 R^{10} 、 $-\text{SR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、及び $-\text{OR}^{10}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

R^5 は、 H 、及び F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい C_1-C_{12} アルキルから選択され；

R^6 は、各々が F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、オキソ、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{アルキレン})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、フェニル、ピリジニル、テトラヒドロフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、 $-\text{C}\equiv\text{R}^{13}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHR}^{13}$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル、 C_3-C_{12} カル

ボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、及び C_6-C_{20} アリールから選択され；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合する窒素原子と共に、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、ピリジン-2-イル、6-メチル-ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、テトラヒドロフラン-カルボニル、2-メトキシ-フェニル、ベンゾイル、シクロプロピルメチル、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペラジン-カルボニル、ピロリジン-1-カルボニル、シクロプロパンカルボニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、ピリジン-2-イルメチル、モルホリン-4-イル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-COCF_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NCH_3COCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2NHCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 及び $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル又は C_1-C_{20} ヘテロアリールを形成し；

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、H、 C_1-C_{12} アルキル、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)-(C_2-C_{20} ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)-(C_6-C_{20} アリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)-(C_3-C_{12} カルボシクリル)、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、及び C_1-C_{20} ヘテロアリールから独立して選択され、その各々がF、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(OH)CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $=O(oxo)$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2S(O)_2NHCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-モルホリニルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；又は

R^{10} 及び R^{11} は、窒素原子と結合する場合には、それらが結合する窒素原子と共に C_2-C_{20} ヘテロシクリル環又は C_1-C_{20} ヘテロアリールを形成し、その各々がF、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；及び

R^{13} は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ から選択される化合物。

【請求項2】

Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 である請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Bが式(a)、(b)、(d)、又は(e)の構造である請求項1又は2に記載の化合

10

20

30

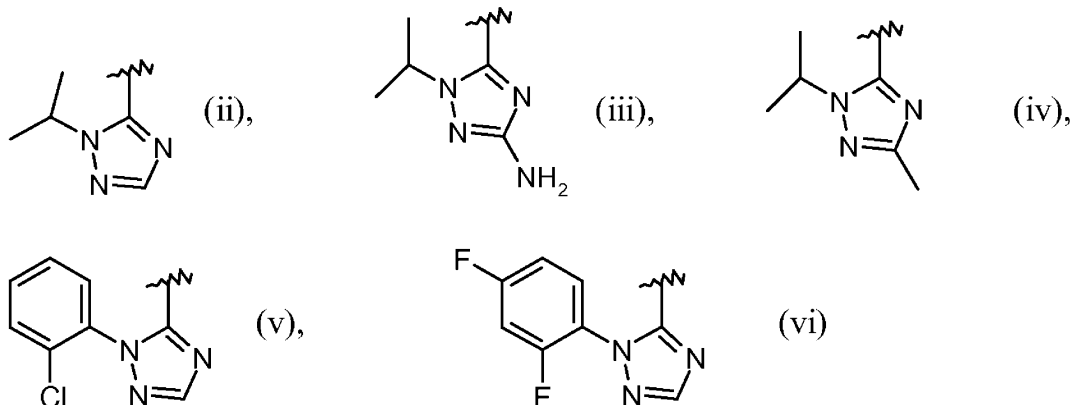
40

50

物。

【請求項 4】

A が $-C(=O)NR^5R^6$ であり、ここで、 R^5 が CH_3 であり、 R^6 が一又は複数の F で置換されたフェニル又は式 (ii)、(iii)、(iv)、(v) 又は (vi) :



10

の基である請求項 1 から 3 のうちの何れか一項に記載の化合物。

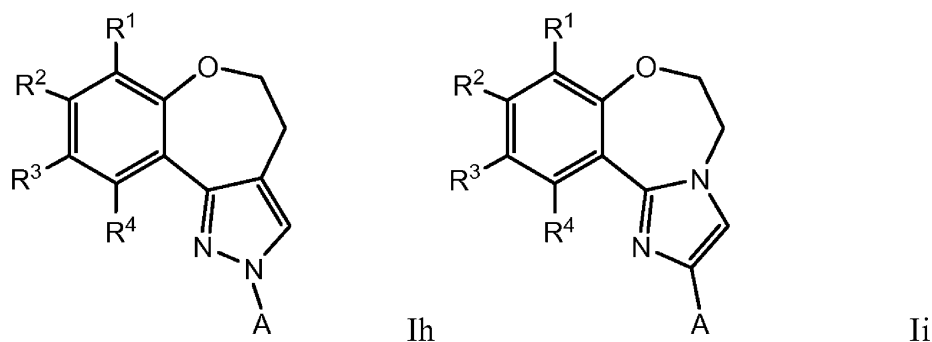
【請求項 5】

Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり； Z^4 が CR^4 であり；B が式 (a) 又は (d) の構造であり、A が式 (ii) 又は (vi) の基である請求項 4 に記載の化合物。

20

【請求項 6】

式 Ih 又は Ii



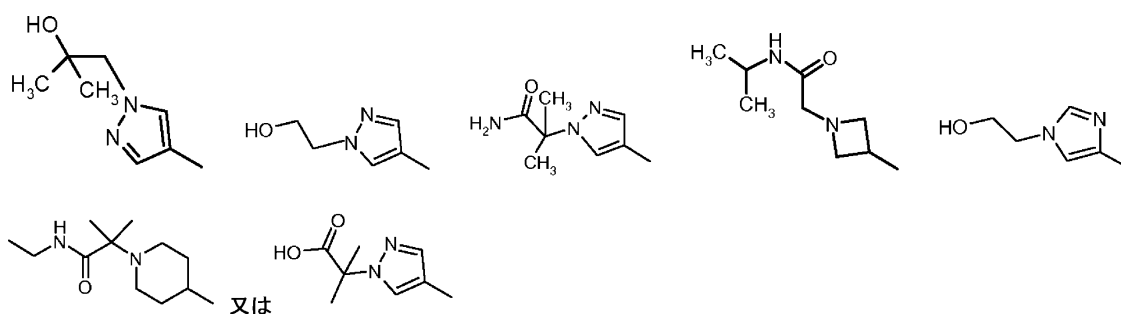
30

の化合物であって、ここで R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 及び A が請求項 1 に記載の通りである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が水素であり、 R^2 が水素、Br、 $-C(O)NH_2$ 又は 1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イルであり、 R^3 が水素又はピペリジン-4-イルであり、 R^4 が水素であり、A が 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル又は 2-クロロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルである式 Ih の、あるいは R^1 が水素であり； R^2 が水素、F 又は式

40



50

の基であり、 R^3 が水素又は $-C(O)NH_2$ であり； R^4 が水素であり、A が 1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル、1-イソプロピル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル、1-イソプロピル-3-アミノ-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル又は 1-(2-クロロフェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イルである式 I i の、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

- N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド，
 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド，
 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール，
 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド，
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-(ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール，
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール，
 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-8-カルボキサミド，
 2-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピラゾール-4イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール，
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド，
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキサミド，
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-(2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキサミド，
 (2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン，
 (4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン，
 9-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボキサミド，
 2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド，
 N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド，
 (2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン，
 (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタノン，
 N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド，
 (4-イソプロピルピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン，
 N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,

4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド,
(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン,
モルホリノ(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン,
(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン,
N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(イソキサゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
N-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
2-(4-((2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノール,
(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン,
9-(ピペリジン-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン,
N-((2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピラジン-2-アミン,
2-ヒドロキシ-1-(4-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド,
(2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メタノン,
2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド,
2-(4-シアノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド,
4-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-2-オン,

10

20

30

40

50

2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ
 ベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール,
 2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ
 ベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミド,
 9-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ
 ベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピペラジン-1-カルボニル)-4,5-
 ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール,
 2-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ
 [4,5-d]ピラゾール,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-
 ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキ
 サミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(メチルスルホニル)アゼチジ
 ン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン,
 1-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラ
 ズロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン,
 2-ヒドロキシ-1-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロ
 ベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン,
 2-ヒドロキシ-1-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)
 -4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)
 エタノン,
 9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチ
 ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキ
 サゼピン,
 ((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-
 -トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-
 イル)メタノン,
 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-ピペリジ-4-イル-4,5-ジヒ
 ドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール,
 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラ
 ズロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセタミド,
 N-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒド
 ロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル
)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン,
 N-メチル-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
 ドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イ
 ミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジ
 ヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン
 -2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド
 ,
 (2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
 イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-
 イル)メタノン,
 N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール
 -5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,

10

20

30

40

50

N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-(S-ジオキソ-テトラヒドロチオフエン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド,
 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(ピリジン-4-イルメチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノール,
 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール,
 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール,
 2-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-アセタミド,
 N-ヒドロキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン,
 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール,
 1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,
 2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-アセタミド,
 2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-エタノール,
 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,
 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセタミド,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール,
 1-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,
 メチル 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシラート,

10

20

30

40

50

メチル 2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシラート,

2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール,

10-ブromo-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

[4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール,

2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール,

1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセタミド,

(1-アミノシクロプロピル)(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン,

9-ブromo-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

1-(4-(2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,

2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド,

2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド,

2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド,

9-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

N-イソプロピル-2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセタミド,

2-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-エタノール,

1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,

3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,

9-(1-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ

10

20

30

40

50

ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド,
 2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
 ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノー
 ル,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
 ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール,
 2-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
 ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール,
 2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-10-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-
 ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-モルホリノエチ
 ル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン
 ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール,
 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
 ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N-メチルアセタミド,
 1-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン
 ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロ
 パン-2-オール,
 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,
 2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
 ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミ
 ド,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
 ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジ
 ヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 3-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベ
 ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,
 5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ
 [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-アミン,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン
 ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール,
 2-(2-(9-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベ
 ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-メチル
 アセタミド,
 N,N-diエチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
 ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンア
 ミン,
 5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ
 [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリミジン-2-アミン,
 9-(1H-イミダゾール-5-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-
 ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル
)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
 ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミド,
 2-ヒドロキシ-1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
 ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロ

10

20

30

40

50

- パン-1-オン,
 (2S)-2-ヒドロキシ-1-(3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン,
 2-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール,
 2-(3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノール,
 5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 9-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル,
 N-(5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-イル)アセタミド,
 9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 5-(9-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド,
 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-N,N-ジメチルピリミジン-2-アミン,
 5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-N-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
 N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミド,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン

10

20

30

40

50

ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミド,
2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン
ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロ
パン酸,

1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン
ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロ
ロパン-2-オール,

5-(9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イ
ソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

2-(4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,
2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール,

2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2
H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリミジン-2-アミン,

5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,

N-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド
ロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-アミン,

3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
リド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イルアミノ)プロパン-1,2-ジオール,

3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,

1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロ
ロパン-2-オール,

3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,

3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
リド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,

2-(5-(9-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-
イル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール,

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イ
ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ
ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロ
ロパン-2-オール,

1-(4-(2-(3-(ヒドロキシメチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-
ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-
2-メチルプロパン-2-オール,

N-tert-ブチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミド,

2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベン
ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセタミ
ド,

N-エチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
ドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミ

10

20

30

40

50

ド、
 N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタミド、
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド、
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセタミド、
 10-フルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン、
 9-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン、
 5-(10-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン、
 9,10-ジフルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン、
 2-(4-(2-(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール、
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン、
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド、
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール、
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド、
 1-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール、
 9-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン、
 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール、
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール、
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン、
 2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アセタミド、
 2-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール、
 1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール、
 (3R,4R)-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-3-オール、
 ラセミ-cis/trans-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル)-N,N-ジメチルアセタミド,
 2-(5-(9-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-
 イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセタミド,
 5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
 リド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,
 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
 リド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピペラジン-2-オン,
 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジ
 ヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセタ
 ミド,
 2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
 ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,
 2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
 9-フルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
 ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 5-(9,10-ジフルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)
 -1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
 9-ブromo-2-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジ
 ヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 9-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,
 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 (5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル
 -1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール,
 3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)プロパンアミド,
 9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,
 2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
 1-(5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピ
 ル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン,
 ラセミ-cis-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,
 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,
 N-ジメチルアセタミド,
 ラセミ-trans-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-
 5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-
 N,N-ジメチルアセタミド,
 2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベ
 ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-
 イル)アセタミド,
 2-((1R,3S,5S)-3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベ
 ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-
 イル)アセタミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5,
 6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン,
 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
 リド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-2-オン,
 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
 リド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-2-オン,
 4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]
]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン,

10

20

30

40

50

(3R,4S)-4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-3-オール,
2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド,
2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド,
2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド
10
,
2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)アセタミド,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9(8H)-オン,
2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセタミド,
2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド
20
,
2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)酢酸,
1-((2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ウレア,
(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-4-カルボキサミド,
1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-4-オール,
30
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-モルホリノ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)アセタミド,
1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド,
(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)プロパンアミド,
(2R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)プロパンアミド,
40
2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド,
(2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタンアミン,
2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド,
50

- 2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アセタミド,
- N-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アセタミド,
- (9-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン,
- 1-((2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ウレア,
- (2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタンアミン,
- 9-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール,
- 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール,
- 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピラゾリジン-3,5-ジオン,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセタミド,
- 1-((2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
- (2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- (2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
- (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
- 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-3-オール,
- (3R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2

- d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-3-オール,
 (1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]
 ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール,
 (2S,4S)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
 ドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミ
 ド,
 (2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
 ドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサ
 ミド,
 (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イ
 ミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
 (2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イ
 ミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
 (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ
 リド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
 (2S)-1-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ
 イミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
 ,
 (2R)-2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベ
 ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド,
 (2S)-2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベ
 ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド,
 (2S)-4,4-ジフルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
 ドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサ
 ミド,
 (2S,4S)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5
 ,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カ
 ルボキサミド,
 (2S)-4,4-ジフルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-
 5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カ
 ルボキサミド,
 (2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
 ドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサ
 ミド,
 (2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-
 5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-
 カルボキサミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-
 f][1,4]オキサゼピン,
 (5-(9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1
 -(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール,
 (2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-
 d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサ
 ミド,
 (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-
 d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサ
 ミド,
 (5-(9-(ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼ
 ピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノー
 ル,

10

20

30

40

50

(2S)-1-(2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド,

(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3,3-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド,

(5-(9-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール,

(2S,3S)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,3R)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,3S)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,4R)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,4R)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチルピロリジン-2-カルボキサミド,

1-イソプロピル-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-3-カルボキサミド,

2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセタミド,

(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,3S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3-メチルピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,4R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S,3S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3-メトキシピロリジン-2-カルボキサミド,

(2S)-1-(2-(1-シクロヘキシル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,

10

20

30

40

50

(2S)-1-(2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
9-ブromo-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
エチル 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパノアート,
(5-(9-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール,
4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボキサミド,
4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボキサミド,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
(5-(9-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール,
9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(1-メチルペリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(2-メチルベンジル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(ピペリジン-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン,
2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N,N-ジメチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
2-(3-アミノ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボニトリル,
2-(3-アミノ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル,
(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)アセタミド,
2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)アセタミド,
2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)-2-メチルプロパンアミド,
(2S,4R)-4-シアノ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
,

10

20

30

40

50

- 5-(9-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
- 5-(10-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
- (2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
- (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
- 3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド, 10
- (2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (3S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル,
- N-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパン-1-オール,
- 2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン, 20
- N-(3,4-diメトキシベンジル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 5-(10-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
- 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセタミド,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)エタンスルホンアミド, 30
- (R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- 9-(ジフルオロメチル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボキサミド,
- 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボキサミド, 40
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール,
- 2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)-3-メチルブタンアミド,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン, 50

- 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボニトリル,
 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)ベンジル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
 1-(2-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)エチル)ピロリジン-2-オン,
 2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセタミド,
 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド,
 2-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)(メチル)アミノ)アセタミド,
 N-(3-(1H-イミダゾール-1-イル)プロピル)-2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
 N-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
 1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(10-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
 2-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール,
 8-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-2-オン,
 3-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド,
 2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-オール,
 (2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド,
 (2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド,
 (3S)-4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)モルホリン-3-カルボキサミド,
 2-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
 (2R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド,
 2-(2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセタミド,
 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ベンズアミド,

- 9-(2-エチルフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- (2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)フェニル)メタノール,
- 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 10-(ジフルオロメチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン,
- 1-イソプロピル-5-(10-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,
- (2R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (2S)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (2R)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- N-(3,4-diメトキシベンジル)-2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-オール,
- 2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)酢酸,
- 9-(ジフルオロメトキシ)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン,
- (2S)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド,
- (2R)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド,
- 2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセタミド,
- 3-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-アミン,
- 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド,
- 9-エチル-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキサミド,
- (2S)-3-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5

- ,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド,
(2R)-3-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパノアート,
メチル 3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパノアート,
2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸,
9-イソプロポキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
メチル 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパノアート,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イルオキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
9-エトキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパン酸,
(2S)-3-ヒドロキシ-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
9-エトキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
9-イソプロポキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イルオキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
9-シクロプロポキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
9-シクロブトキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
9-シクロブトキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
N-((3-アミノオキセタン-3-イル)メチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン,

- (3-アミノ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール,
- 2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセタミド,
- 1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)シクロプロパンカルボキサミド,
- 2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)シクロプロパンカルボキサミド,
- (2S)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド,
- 2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)シクロプロパンカルボキサミド,
- (2S)-3-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ペンタンアミド,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)-4-メチルペンタンアミド,
- 9-シクロプロポキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)-3-メチルブタンアミド,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルチオ)プロパンアミド,
- 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルチオ)プロパンアミド,
- (2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド,
- (2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド,
- (2S)-2-(2-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (2S)-4-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド,
- (2S)-3-メトキシ-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド,
- (2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-2-カルボキサミド,
- (2S)-2-(2-(1-エチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (2S)-2-(2-(1-tert-ブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (2S)-2-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,
- (2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチルカルバマート,
- (2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボ

キサミド,

2-シクロプロピル-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)アセタミド,

(2S)-2-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)(メチル)アミノ)プロパンアミド,

(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド,

1-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)-1-メチルウレア,

(2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-2-カルボキサミド,

(2S)-2-(2-(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド,

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

1-イソプロピル-5-(10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

1-イソプロピル-5-(10-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

1-(2-クロロフェニル)-5-(10-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

10-(4-クロロフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

5-(10-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

10-(4-クロロフェニル)-2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

1-(2-クロロフェニル)-5-(10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

1-(2-クロロフェニル)-5-(10-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン,

9-(4-クロロフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

9-(4-クロロフェニル)-2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン,

5-(9-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン, 及び

1-(2-クロロフェニル)-5-(9-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

からなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

化合物1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパ

10

20

30

40

50

ン-2-オール。

【請求項 10】

化合物2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール。

【請求項 11】

化合物2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド。

【請求項 12】

化合物2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

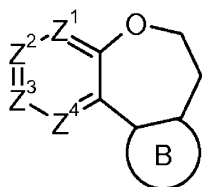
本発明は、一般に抗癌活性を有する化合物に関し、より詳細には、P I 3 キナーゼ活性を阻害する化合物に関する。本発明はまた哺乳動物細胞又は関連する病理状態のインビトロ、インサイツ、及びインビボでの診断又は治療のために該化合物を使用する方法にも関する。

【0002】

本発明は、P I 3 キナーゼにより調節される疾患、症状及び／又は障害の治療に潜在的に有用であるベンゾオキサゼピン化合物、及びその薬学的製剤を提供する。

【0003】

一態様では、本発明は、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩を含む、式 I



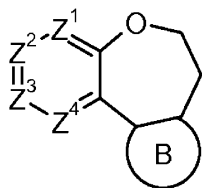
I

30

の化合物を提供し、ここで、 Z^1 は CR^1 又は N であり； Z^2 は CR^2 又は N であり； Z^3 は CR^3 又は N であり； Z^4 は CR^4 又は N であり；B はベンゾオキサゼピン環に縮合したピラゾリル、イミダゾリル、又はトリアゾリル環である。様々な置換基がここで定義される。

【0004】

より詳細には、本発明は、式 I :



I

40

の化合物、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、

Z^1 は CR^1 又は N であり；

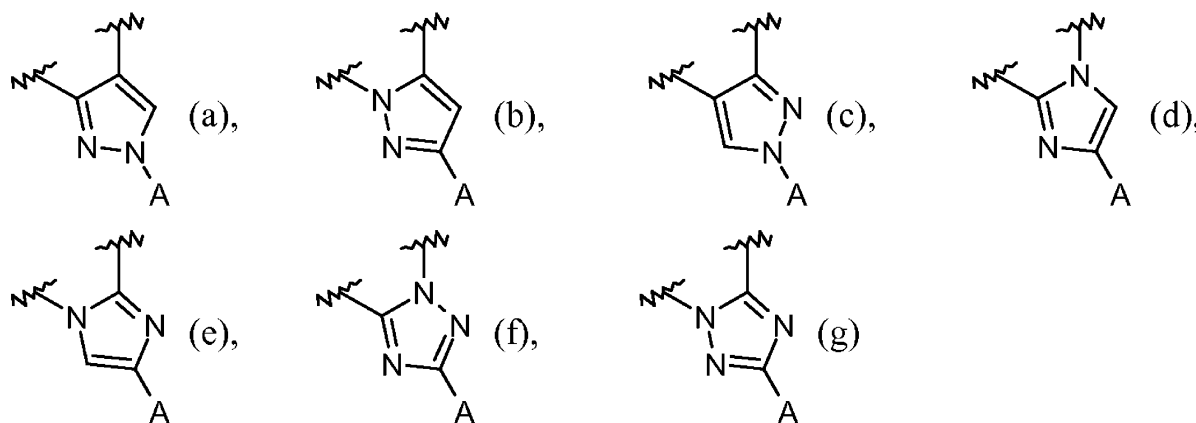
Z^2 は CR^2 又は N であり；

Z^3 は CR^3 又は N であり；

Z^4 は CR^4 又は N であり；

B はベンゾキサゼピン環に縮合し、構造：

50



10

から選択されるピラゾリル、イミダゾリル、又はトリアゾリル環であり；

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)R¹⁰、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)R¹⁰、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₁₂カルボシクリル、C₂-C₂₀ヘテロシクリル、C₆-C₂₀アリール、C₁-C₂₀ヘテロアリール、-(C₃-C₁₂カルボシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰R¹¹、-(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹²C(=O)R¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-NR¹⁰R¹¹、及び-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)-NR¹⁰R¹¹から独立して選択され、

20

30

40

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、R¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-S(O)₂NR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(O)R¹⁰、-CONR¹⁰R¹¹、オキソ、及び-OR¹⁰から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

Aは、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、C₆-C₂₀アリール、C₂-C₂₀ヘテロシクリル及びC₁-C₂₀ヘテロアリールから選択され、ここで、アリール、ヘテロシク

50

リル及びヘテロアリールはF、Cl、Br、I、-CN、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)R¹⁰、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)R¹⁰、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₁₂カルボシクリル、C₂-C₂₀ヘテロシクリル、C₆-C₂₀アリール、C₁-C₂₀ヘテロアリール、-(C₃-C₁₂カルボシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰R¹¹、-(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹²C(=O)R¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰-(C₁-C₁₂アルキレン)-NHC(=O)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-NR¹⁰R¹¹、及び-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)-NR¹⁰R¹¹から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、R¹⁰、-SR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(O)R¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(O)R¹⁰、-CONR¹⁰R¹¹、及び-OR¹⁰から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

R⁵は、H、及びF、Cl、Br、I、-CN、-CO₂H、-CONH₂、-CONHCH₃、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、及び-S(O)₂CH₃から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよいC₁-C₁₂アルキルから選択され；

R⁶は、各々がF、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂C₆H₅、-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)CH₃、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、オキソ、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂CH₃、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、フェニル、ピリジニル、テトラヒドロフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、-C≡R¹³、-CH=CHR¹³、及び-C(=O)NR¹⁰R¹¹から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂カル

ボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、及び C_6-C_{20} アリールから選択され；又は

R^5 及び R^6 は、それらが結合する窒素原子と共に、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 $C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、ピリジン-2-イル、6-メチル-ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、テトラヒドロフラン-カルボニル、2-メトキシ-フェニル、ベンゾイル、シクロプロピルメチル、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、2、6-ジメチル-モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペラジン-カルボニル、ピロリジン-1-カルボニル、シクロプロパンカルボニル、2,4-ジフルオロ-フェニル、ピリジン-2-イルメチル、モルホリン-4-イル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-COCF_3$ 、 $-COCH_3$ 、 $-COCH(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NCH_3COCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2NHCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 及び $-S(O)_2CH_3$ から選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル又は C_1-C_{20} ヘテロアリールを形成し；

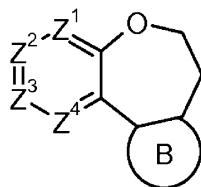
R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、H、その各々がF、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH(OH)CH_3$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)C(CH_3)_2CONH_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $=O$ (オキソ)、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2S(O)_2NHCCH_3$ 、 $-CH_2S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-モルホリニルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、 C_1-C_{12} アルキル、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)- $(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)- $(C_6-C_{20}$ アリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン)- $(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、及び C_1-C_{20} ヘテロアリールから独立して選択され；又は

R^{10} 及び R^{11} は、共に窒素原子に結合している場合、それらが結合している窒素原子と共に、それらの各々がF、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル環又は C_1-C_{20} ヘテロアリールを形成し；及び

R^{13} は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ から選択される。

【0005】

より詳細には、本発明は、式 I：



I

の化合物、その立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び薬学的に許容可能な塩を提供し、ここで、

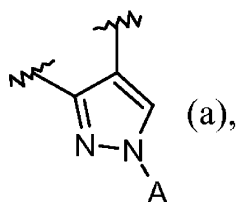
Z^1 は CR^1 又は N であり；

Z^2 は CR^2 又は N であり；

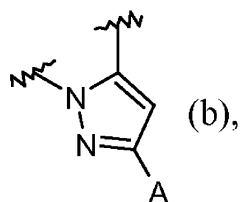
Z^3 は CR^3 又は N であり；

Z^4 は CR^4 又は N であり；

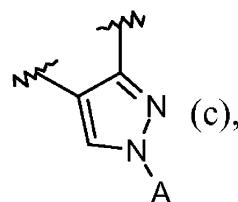
B は、ベンゾキセピン環に縮合し、構造：



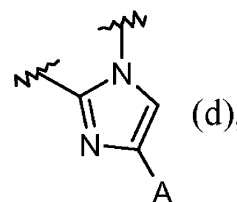
(a),



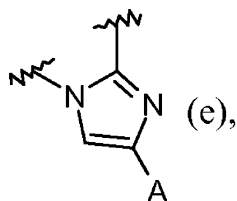
(b),



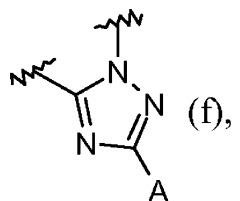
(c),



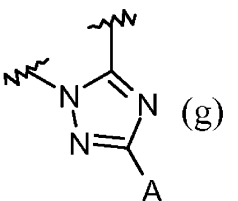
(d),



(e),



(f),



(g)

から選択されるピラゾリル、イミダゾリル、又はトリアゾリル環であり：

R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 は、H、F、Cl、Br、I、-CN、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)R¹⁰、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰C(=O)R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)R¹⁰、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₁₂カルボシクリル、C₂-C₂₀ヘテロシクリル、C₆-C₂₀アリール、C₁-C₂₀ヘテロアリール、-(C₃-C₁₂カルボシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₆-C₂₀アリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₁-C₂₀ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂アルキル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-C(=O)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)OR¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)-NR¹⁰R¹¹、-(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹²C(=O)R¹⁰、-(C₁-C₁₂アルキレン)OR

10

20

30

40

50

^{10} 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NHC(=O)-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-NR^{10}R^{11}$ 、及び $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル) $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 R^{10} 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、オキソ、及び $-OR^{10}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

Aは、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 C_6-C_{20} アリール、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル及び C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、ここで、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$ 、 $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}(C_1-C_{12}$ アルキレン) OR^{10} 、 $-NR^{12}(C_1-C_{12}$ アルキレン) $C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{10}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{10}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ アルキレン) R^{10} 、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_8 アルケニル、 C_2-C_8 アルキニル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_6-C_{20} アリール、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、 $-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_3-C_{12}$ カルボシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-C(=O)-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-C(=O)-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $C(=O)OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) OR^{10} 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NHC(=O)-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-NR^{10}R^{11}$ 、及び $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル) $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリールは、F、Cl、Br、I、 R^{10} 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(O)R^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、及び $-OR^{10}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R⁵ は、H、及び F、Cl、Br、I、-CN、-CO₂H、-CONH₂、-CONHC
H₃、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-
OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、及び-S(O)₂CH₃ から独立し
て選択される一又は複数の基で置換されていてもよい C₁-C₁₂ アルキルから選択され
;

R⁶ は、それぞれが F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂C₆H₅、-
CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)CH₃、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NH
COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、オキソ、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-
S(O)₂NH₂、-S(O)₂CH₃、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ アルキレン)NR¹¹
R¹¹、フェニル、ピリジニル、テトラヒドロフラン-2-イル、2,3-ジヒドロ-ベン
ゾフラン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル、モルホリン-4-イル、
ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル
-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-
4-イル、-C≡R¹³、-CH=CHR¹³、及び-C(=O)NR¹⁰R¹¹ から独立して
選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、C₁-C₁₂ アルキル、C₃-C₁₂
カルボシクリル、C₂-C₂₀ ヘテロシクリル、C₁-C₂₀ ヘテロアリール、及び C₆-
C₂₀ アリールから選択され；又は

R⁵ 及び R⁶ は、それらが結合する窒素原子と共に、F、Cl、Br、I、CH₃、C
(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂C₆H₅、ピリジン-2-イル、
6-メチル-ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-
イル、ピラジン-2-イル、テトラヒドロフラン-カルボニル、2-メトキシフェニル、
ベンゾイル、シクロプロピルメチル、(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル、2,6-ジ
メチル-モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペラジン-カルボニル、ピロリジン-1-カル
ボニル、シクロプロパンカルボニル、2,4-ジフルオロフェニル、ピリジン-2-イルメ
チル、モルホリン-4-イル、-CN、-CF₃、-CO₂H、-CONH₂、-CONHC
H₃、-CON(CH₃)₂、-COCF₃、-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-NO₂
、NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NCH₃CO
CH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH
3、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂S(O)₂NHCH₃、-CH₂S(O)₂CH₂CH
3、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂N(C
H₃)₂ 及び-S(O)₂CH₃ から選択される一又は複数の基で置換されていてもよい
、C₂-C₂₀ ヘテロシクリル又は C₁-C₂₀ ヘテロアリールを形成し；

R¹⁰、R¹¹ 及び R¹² は、H、それぞれが F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂
CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(
CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂CO
2H、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂NH₂、-(CH₂)₂N(CH₃)₂、-CH₂C₆
H₅、-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)CH(OH)CH₃、-CO
2CH₃、-CONH₂、-CONHCCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CON
H₂、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N
(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、=O
(oxo)、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OP(O)
(OH)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂N(CH₃)₂
、-CH₂S(O)₂NHCH₃、-CH₂S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂NHCH₃、-
S(O)₂CH₂CH₃、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、シクロプ
ロピル、シクロペンチル、オキセタニル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び 4-モルホ
リニルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい C₁-C₁₂ アル
キル、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキ
レン)-(C₆-C₂₀ アリール)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₃-C₁₂ カルボシクリ
ル)、C₂-C₈ アルケニル、C₂-C₈ アルキニル、C₃-C₁₂ カルボシクリル、C₂-
C₂₀ ヘテロシクリル、C₆-C₂₀ アリール、及び C₁-C₂₀ ヘテロアリールから独

10

20

30

40

50

立して選択され；又は

R^{10} 及び R^{11} は、それらが結合する窒素原子と共に、そのそれぞれが F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 及び $-C(CH_3)_2OH$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい C_2-C_{20} ヘテロシクリル環又は C_1-C_{20} ヘテロアリールであり；及び

R^{13} は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO_2$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ から選択される。

10

【0006】

その例が添付の構造及び式で示される本発明の更なる所定の実施態様が詳細に参照される。本発明は、列挙された実施態様に関連して記載されるが、これら実施態様に限定することを意図するものではないことは理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲に記載の本発明の範囲内に含まれ得るあらゆる代替物、改変物、及び均等物を包含するものである。当業者であれば、本発明の実施に使用され得、ここに記載されたものと類似か等価である多くの方法及び材料を認識できるであろう。本発明は、記載された方法及び材料には決して限定されない。援用される文献、特許、及び類似の資料のうちの一又は複数の、限定しないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術などを含む本願と異なるか又は矛盾する場合、本願が優先する。

20

【0007】

ここで使用される「アルキル」なる用語は、1 から 12 の炭素原子 (C_1-C_{12}) の飽和した直鎖状もしくは分枝鎖一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキル基は場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。他の実施態様では、アルキル基は 1 から 8 の炭素原子 (C_1-C_8)、又は 1 から 6 の炭素原子 (C_1-C_6) である。アルキル基の例は、限定しないが、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、n-プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、i-プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、n-ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、i-ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、s-ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、t-ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、1-ヘプチル、1-オクチル等を含む。

30

40

【0008】

ここで使用される「アルキレン」なる用語は、1 から 12 の炭素原子 (C_1-C_{12}) の飽和した直鎖状又は分岐鎖の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルキレン基は場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。他の実施態様では、アルキレン基は 1 から 8 の炭素原子 (C_1-C_8)、又は 1 から 6 の炭素原子 (C_1-C_6) である。アルキレン基の例は、限定しないが、メチレン ($-CH_2-$)、エチレン ($-C$

50

H₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)等を含む。

【0009】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素のsp²二重結合を有する2～8の炭素原子(C₂-C₈)の直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここでアルケニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例は、限定しないが、エチレニル又はビニル(-CH=CH₂)、アリル(-CH₂CH=CH₂)等を含む。

【0010】

「アルケニレン」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素-炭素sp²二重結合を有する2から8の炭素原子(C₂-C₈)の直鎖状もしくは分枝鎖状の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルケニル基は、場合によっては置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、又は別に「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例は、限定されないが、エチレニレン又はビニレン(-CH=CH-)、アリル(-CH₂CH=CH-)等を含む。

【0011】

「アルキニル」なる用語とは、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素のsp³三重結合を有する2から8の炭素原子(C₂-C₈)の直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。例は、限定しないが、エチニル(-C≡CH)、プロピニル(プロパルギル、-CH₂C≡CH)等を含む。

【0012】

「アルキニレン」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素-炭素sp³三重結合を有する2から8の炭素原子(C₂-C₈)の直鎖状又は分岐状の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は場合によってはでありうる。例は、限定しないが、エチニレン(-C≡C-)、プロピニレン(プロパルギレン、-CH₂C≡C-)等を含む。

【0013】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」なる用語は、単環式環としては3から12の炭素原子(C₃-C₁₂)、又は二環式環としては7から12の炭素原子を有する一価の非芳香族の飽和又は部分不飽和環を意味する。7から12の原子を有する二環式炭素環は、例えばビスクロ[4, 5]、ビスクロ[5, 5]、ビスクロ[5, 6]又はビスクロ[6, 6]系として配置され得、9又は10の環原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ[5, 6]又はビスクロ[6, 6]系として、あるいは架橋系、例えば、ビスクロ[2, 2, 1]ヘプタン、ビスクロ[2, 2, 2]オクタン及びビスクロ[3, 2, 2]ノナンとして配置されうる。単環式炭素環の例は、限定しないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等を含む。

【0014】

「アリール」は、親芳香族環系の一つの炭素原子から一つの水素原子を除去することにより誘導される6～20の炭素原子(C₆-C₂₀)の一価の芳香族炭化水素基を意味する。幾つかのアリール基は、例示的な構造では、「Ar」と表される。アリールは、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリール基は、限定しないが、ベンゼン(フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等から誘導される基を含む。アリール基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されてもよい。

【0015】

10

20

30

40

50

「アリーレン」は、親芳香環系の二つの炭素原子から二つの水素原子を取り除くことによって誘導される6-20の炭素原子(C_6-C_{20})の二価芳香族炭化水素基を意味する。幾つかのアリール基は、例示的な構造では、「Ar」と表される。アリーレンは、飽和、部分的不飽和環、又は芳香族炭素環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリーレン基は、限定されないが、ベンゼン(フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニレン、インデニレン、インダニレン、1,2-ジヒドロナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル等から誘導される基を含む。アリーレン基は置換されていてもよい。

【0016】

「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」なる用語は、ここでは交換可能に使用され、3から20の環原子の飽和又は部分不飽和(すなわち、環内に一又は複数の二重結合及び／又は三重結合を有する)の炭素環式基を意味し、ここで、少なくとも1つの環原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、Cであり、一又は複数の環原子は、場合によっては以下に記載される一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。複素環は、3から7の環員(2から6の炭素原子と、N、O、P、及びSから選択される1から4のヘテロ原子)を有する単環、又は7から10の環員(4から9の炭素原子と、N、O、P、及びSから選択される1から6のヘテロ原子)を有する二環(例えば、ビシクロ[4, 5]、ビシクロ[5, 5]、ビシクロ[5, 6]、又はビシクロ[6, 6]系)でありうる。複素環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968)、特に、第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、及び第9章; "The Chemistry of Heterocyclic化合物, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在)、特に、第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、及び第28巻; 及びJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566に記載されている。「ヘテロシクリル」は、また、複素環基が、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環又は複素環式環に縮合している基を含む。複素環式環の例は、限定しないが、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロ-ピリド[1, 2-a]ピラジン-2-イル、[1, 4]ジアゼパン-1-イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザビシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル及びN-ピリジルウレアを含む。スピロ部分もまたこの定義の範囲に含まれる。2つの環原子がオキソ(=O)部分で置換されている複素環式基の例は、ピリミジノニル及び1,1-ジオキソ-チオモルホリニルである。ここでの複素環式基は、ここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。

【0017】

「ヘテロアリール」なる用語は、5員環、6員環又は7員環の一価の芳香族基を意味し、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される一又は複数のヘテロ原子を含む5-20の原子の縮合環系(その環の少なくとも一つが芳香族である)を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル(例えば、2-ヒドロキシピリジニルを含む)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4-ヒドロキシピリミジニルを含む)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル

10

20

30

40

50

、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリアル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換される。

【0018】

複素環又はヘテロアリアル基は、それが可能な場合、炭素（炭素連結）又は窒素（窒素連結）結合でありうる。例を挙げると、限定ではないが、炭素結合複素環又はヘテロアリアルはピリジンの2、3、4、5、又は6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2、3、4、又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位で結合する。

【0019】

例を挙げると、限定ではないが、窒素結合複素環又はヘテロアリアルは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドール又はイソインドリンの2位、モルホリンの4位、及びカルバゾール又はβ-カルボリンの9位で結合する。

【0020】

「治療する」及び「治療」なる用語は、治療処置と予防処置又は予防的処置との両方を意味し、その目的は、望ましくない生理学的変化又は障害、例えば癌の発生又は広がりを予防するか又は遅くする(減らす)ことである。この発明の目的で、有利又は望ましい臨床結果としては、検出可能であれ検出不可能であれ、症状の軽減、疾患の程度の減少、疾患の安定化された(すなわち、悪化しない)状態、疾患の進行の遅延又は減速、疾患状態の軽減又は緩和、及び寛解(部分的であれ全体的であれ)が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けない場合に予測される生存と比較される場合に、生存を延長することを意味し得る。治療を必要とするものには、その状態又は障害を既に有するもの、並びにその状態又は障害を有しやすいもの、あるいはその状態又は障害が予防されるべきであるものが挙げられる。

【0021】

「治療的に有効な量」なる語句は、(i)特定の疾病、症状、又は疾患を治療し又は予防する、又は(ii)特定の疾病、症状、又は疾患の一又は複数の徴候を減弱にし、寛解させ、又は除く、又は(iii)ここに記載された特定の疾病、症状、又は疾患の一又は複数の徴候の発症を予防し又は遅延させる、本発明の化合物の量を意味する。癌の場合、薬剤の治療的に有効な量は、癌細胞の数を減少させ；腫瘍サイズを減少させ；周辺器官への癌細胞の浸潤を阻害し（つまり、ある程度まで遅くさせ、好ましくは停止させ）；腫瘍転移を阻害し（つまり、ある程度まで遅くさせ、好ましくは停止させ）；腫瘍増殖をある程度まで阻害し；及び／又は癌に伴う徴候の一又は複数がある程度軽減しうる。薬剤が増殖を防止し、及び／又は存在する癌細胞を死滅させうる程度まで、それは細胞分裂阻害性及び／又は細胞毒性でありうる。癌治療では、効能は、例えば無増悪期間(TTP)を評価し、及び／又は奏功率(RR)を決定することにより測定することができる。

【0022】

「癌」なる用語は、調節されない細胞増殖により典型的には特徴付けられる哺乳動物に

10

20

30

40

50

おける生理学的状態を意味するか又は記述する。「腫瘍」は、一又は複数の癌性細胞を含む。癌の例には、これらに限定されるものではないが、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病又はリンパ性悪性疾患が含まれる。このような癌のより特定の例には、扁平上皮細胞癌（例えば上皮扁平細胞癌）、肺癌、例えば小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌（gastric又はstomach）、例えば胃腸癌、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝腫瘍、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜又は子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌（kidney又はrenal）、前立腺癌、陰門癌、甲状腺癌、肝癌、肛門癌、陰茎癌、並びに頭頸部癌が含まれる。

【0023】

「化学療法剤」は、作用機序に関わらず、癌の治療に有用な化合物である。化学療法剤のクラスは、限定しないが、アルキル化剤、代謝拮抗薬、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、腫瘍親和性感光色素、及びキナーゼ阻害剤を含む。化学療法剤は、「標的療法」及び一般的な化学療法で使用される化合物を含む。化学療法剤の例には、エルロチニブ（TARCEVAR, Genentech/OSI Pharm.）、ドセタキセル（TAXOTERER, Sanofi-Aventis）、5-FU（フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS番号51-21-8）、ゲムシタピン（GEMZAR（登録商標）、Lilly）、PD-0325901（CAS番号391210-10-9、Pfizer）、シスプラチン（シスジアミン、ジクロロ白金（II）、CAS番号15663-27-1）、カルボプラチン（CAS番号41575-94-4）、パクリタキセル（TAXOL（登録商標）、Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N. J.）、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標）、Genentech）、テモゾロミド（4-メチル-5-オキソ-2, 3, 4, 6, 8-ペンタアザビシクロ[4.3.0]ノナー-2, 7, 9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS番号85622-93-1, TEMODAR（登録商標）、TEMODAL（登録商標）、Schering Plough）、タモキシフェン（（Z）-2-[4-(1,2-ジフェニルブタ-1-エニル)フェノキシ]-N,N-ジメチル-エタンアミン、NOLVADEX（登録商標）、ISTUBAL（登録商標）、VALODEX（登録商標））、及びドキシソルピシン（ADRIAMYCIN（登録商標））、Akti-1/2、HPPD、及びラパマイシンが含まれる。

【0024】

化学療法剤の更なる例は、オキサリプラチン（ELOXATIN（登録商標）、Sanofi）、ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標）、Millennium Pharm.）、スーテント（SUNITINIB（登録商標）、SU11248、Pfizer）、レトロゾール（FEMARA（登録商標）、Novartis）、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（登録商標）、Novartis）、XL-518（Mek阻害剤、Exelixis、国際公開2007/044515）、ARRY-886（Mek阻害剤、AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca）、SF-1126（PI3K阻害剤、Semafore Pharmaceuticals）、BEZ-235（PI3K阻害剤、Novartis）、XL-147（PI3K阻害剤、Exelixis）、PTK787/ZK222584（Novartis）、フルベストラント（FASLODEXR, AstraZeneca）、ロイコボリン（フォリン酸）、ラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標）、Wyeth）、ラパチニブ（TYKERB（登録商標）、GSK572016, ロナファエニブ（SARASAR（商標）、SCH66336, Schering Plough）、ソラフェニブ（NEXAVAR（登録商標）、BAY43-9006, Bayer Labs）、ゲフィニチブ（IRESSA（登録商標）、AstraZeneca）、Glaxo Smith Kline）、イリノテカン（CAMPTOSAR（登録商標）、CPT-11, Pfizer）、ティピファニブ（ZARNESTRA（商標）、Johnson & Johnson）、ABRAXANE（商標）（クレモフォア・フリー）、パクリタキセル

10

20

30

40

50

のアルブミン遺伝子操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Il)、バンデタニブ (rINN、ZD 6474, ZACTIMAR, AstraZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標), Wyeth)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、カンフォスアミド (TELCYTA (登録商標), Telik)、チオテパ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標), NEOSA (登録商標)); スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、イムブスルファン及びピボスルファン; アジリジン、例えば、ベンゾデパ (benzodopa)、カルポコン、メツレデパ (meturedopa)、及びウレデパ (uredopa); エチレンイミン及びメチルメラミン (methylamine)、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミン; アセトゲニン (acetogenin) (特に、ブラタシン (bullatacin) 及びブラタシノン (bullatacinone)); カンプトテシン (例えば合成アナログのトポテカン); ブリオスタチン (bryostatins); カリスタチン (callistatin); CC-1065 (そのアドゼレシン (adozelesin)、カルゼレシン (carzelesin) 及びビゼレシン (bizelesin) 合成アナログを含む); クリプトフィシン (cryptophycin) (特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8); ドラスタチン (dolastatin); ドゥオカルマイシン (duocarmycin) (合成アナログのKW-2189及びCB1-TM1を含む); エリュテロビン (eleutherobin); パンクラチスタチン (pancratistatin); サルコジクチン (sarcodictyin); スポンジスタチン (spongiostatins); ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン (novembichin)、フェネステリン (phenesterine)、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシルマスタード; ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン (ranimustine); 抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン (calicheamicin)、カリケアマイシン γ 1I及びカリケアマイシン ω 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186)); ディネマイシン (dynemicin)、ディネマイシンA; ビスホスホネート、例えば、クロドロネート; エスペラマイシン (esperamicin); 並びにネオカルチノスタチン発色団及び関連する色素タンパクエンジイン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン (carminomycin)、カルチノフィリン、クロモマイシン (chromomycinis)、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシン及びデオキシドキソルビシン)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン (marcellomycin)、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン (tubercidin)、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン; 代謝拮抗物質、例えばメトトレキサート、5-フルオロウラシル (5-FU); 葉酸アナログ、例えば、デノプテリン (denopterin)、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート; プリンアナログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン; ピリミジンアナログ、例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロ

10

20

30

40

50

クスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎剤、例えば、アミノグルテチミド、ミトーテン、トリロスタン；葉酸補充剤、例えば、葉酸；アセグラトン；アルドホスファミド（aldophosphamide）グリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル（eniluracil）；アムサクリン；ベストラブシル（bestrabucil）；ピサントレン；エダトレキサート（edatraxate）；デフォファミン（defofamine）；デメコルチン；ジアジコン（diaziquone）；エルフォルニチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン（epothilone）；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン（lonidainine）；メイタンシノイド（例えば、メイタンシン（maytansine）及びアンサミトシン（ansamitocin））；ミトグアゾン；ミトザントロン；モピダモール（mopidanmol）；ニトラエリン（nitraerine）；ペントスタチン；フェナメト（phenamet）；ピラルピシン；ロソキサントロン（losoxantnone）；ポドフィリン酸（podophyllinic acid）；2-エチルヒドラジン；プロカルバジン；PSK（登録商標）多糖類複合体（JHS Natural Products, Eugene, OR）；ラゾキサン；リゾキシシン（rhizoxin）；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；2,2',2"-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（trichothecene）（特に、T-2トキシシン、ベラクリンA（verracurin A）、ロリジンA（roridin A）及びアングイジン（anguidine））；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピボプロマン；ガシトシン（gacytosine）；アラビノシド（「Ara-C」）；シクロホスファミド；チオテパ；6-チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキセート；白金アナログ、例えば、シスプラチン及びカルボプラチン）；ビンブラスチン；エトボシド（VP-16）；イホスファミド；ミトザントロン；ピンクリスチン；NAVELBINE（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニボシド；エダトレキセート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（キセローダ（登録商標）、Roche）；イバンドロネート（ibandronate）；CPT-11；トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000；ジフルオロメチルオルニチン（DMFO）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；及び上記の任意のものの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体が挙げられる。

【0025】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるものは、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン及び選択的エストロゲンレセプターモジュレーター（SERM）、例えば、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標）；クエン酸タモキシフェンを含む）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン（droloxifene）、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン（trioxifene）、ケオキシフェン（keoxifene）、LY117018、オナプリストン（onapristone）、及びFARESTON（登録商標）（クエン酸トレミファイン（toremifine citrate））；(ii) 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素であるアロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE（登録商標）（酢酸メゲストロール）、AROMASIN（登録商標）（エキセメスタン；Pfizer）、フォルメスタニー（formestanie）、ファドロゾール、RIVISOR（登録商標）（ボロゾール（vorozole））、FEMARA（登録商標）（レトロゾール；Novartis）、及びARIMIDEX（登録商標）（アナストロゾール；AstraZeneca）；(iii) 抗男性ホルモン、例えば、フルタミド、ニルタミド（nilutamide）、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン；並びにトロキサシタビン（troxacitabine）（1,3-ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）；(iv) プロテインキナーゼ阻害剤、例えばMEK阻害剤（国際公開第2007/044515号）；(v) 脂質キナーゼ阻害剤；(vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特

に、異常な細胞増殖に関与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC- α 、Raf及びH-Ras、例えばオブリメルセン（GENASENSE（登録商標）、Genta社）；（vii）リボザイム、例えば、VEGF阻害剤（例えば、ANGIOZYME（登録商標））及びHER2発現阻害剤；（viii）ワクチン、例えば、遺伝子治療ワクチン、例えば、ALLOVECTIN（登録商標）、LEUVECTIN（登録商標）、及びVAXID（登録商標）；PROLEUKIN（登録商標）rIL-2；トポイソメラーゼ1阻害剤、例えば、LURTOTECAN（登録商標）；ABARELIX（登録商標）rmRH；（ix）抗脈管形成剤、例えばベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；及び上記のものの何れかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体である。

10

【0026】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるものは、治療用抗体、例えばアレムツズマブ（Campath）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）、Genentech）；セツキシマブ（ERBITUX（登録商標）、Imclone）；パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標）、Amgen）、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標）、Genentech／バイオジェン社）、ペルツズマブ（OMNITARG（商標）、2C4、ジェネンテック）、トラスツズマブ（ハーセプチン、ジェネンテック）、トシツモマブ（Bexxar、Corixa）、及び抗体薬剤コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン（MYLOTARGR, Wyeth）である。

【0027】

20

本発明のPI3K阻害剤と併用される化学療法剤として治療上の潜在性を有するヒト化モノクローナル抗体は、アレムツズマブ、アポリズマブ、アセリズマブ、アトリズマブ、バピネオズマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ、セルトリズマブペゴール、シドフシツズマブ、シドツズマブ、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エブラツズマブ、エルリズマブ、フェルビズマブ、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガミシン、イノツズマブオゾガミシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ、ヌバビズマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ、ペクフシツズマブ、ペクツズマブ、ペルツズマブ、ペキセリズマブ、ラリビズマブ、ラニビズマブ、レスリビズマブ、レスリズマブ、レシビズマブ、ロベリズマブ、ルプリズマブ、シブロッツズマブ、シプリズマブ、ソソツズマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、テフィバズマブ、トシリズマブ、トラリズマブ、トラスツズマブ、ツコツズマブセルモロイキン、トクシツズマブ、ウマビズマブ、ウルトキサズマブ、及びビシリズマブを含む。

30

【0028】

「代謝物」は、特定の化合物又はその塩の体内で代謝によって生産される産物である。化合物の代謝物は、当該分野で知られた常套的な技術を使用して同定することができ、その活性はここに記載されたもののような試験を使用して決定される。かかる産物は、投与された化合物の例えば酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、酵素切断等々から生じうる。従って、本発明は、本発明の化合物をその代謝産物を生じせしめるのに十分な時間の間、哺乳動物と接触させることを含む方法によって生産される化合物を含む本発明の化合物の代謝物を含む。

40

【0029】

「パッケージ挿入物」なる用語は、効能、用法、用量、投与方法、禁忌及び／又はかかる治療製品の使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の市販用パッケージに通常含まれる指示書を意味するために使用される。

【0030】

「キラル」なる用語は、鏡像対に重ね合わせできない特性を有する分子を意味する一方、「アキラル」なる用語は、その鏡像対に重ね合わせ可能である分子を意味する。

【0031】

50

「立体異性体」なる用語は、同一の化学的構成を有しているが、空間における原子又は基の配置に関しては異なっている化合物を意味する。

【0032】

「ジアステレオマー」は、二以上のキラル中心を有し、その分子が互いの鏡像ではない立体異性体を意味する。ジアステレオマーは、異なった物理的特性、例えば融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性を有している。ジアステレオマーの混合物は、例えば電気泳動及びクロマトグラフィーのような高分解能分析手順下で分離しうる。

【0033】

「エナンチオマー」は互いに重ねることができない鏡像である化合物の二つの立体異性体を意味する。

【0034】

ここで使用される立体化学の定義及び慣習は一般にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びEliel, E. 及びWilén, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに従う。本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含み得、従って、異なる立体異性体形態で存在し得る。ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体を含むが、これらに限定されない本発明の化合物の全ての立体異性体形態、並びに例えばラセミ混合物のようなこれらの混合物は、本発明の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は光学的に活性な形態で存在する、つまり、それらは直線偏光の面を回転させる能力を有している。光学的に活性な化合物を記述する場合、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心の回りの分子の絶対配置を示すために使用される。接頭辞d及びl又は(+)及び(−)は化合物による直線偏光の回転の符号を示すために使用され、(−)又はlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞の化合物は右旋性である。所定の化学構造に対して、これらの立体異性体は、それらが互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体は、エナンチオマーとも称されることがあり、そのような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物はラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセスに立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じうる。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」なる用語は、光学活性を欠いている2つのエナンチオマー種の等モル混合物を意味する。

【0035】

「互変異性体」又は「互変異性形態」なる用語は、低エネルギー障壁を介して相互転換可能な異なったエネルギーの構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体としても知られる）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化のようなプロトンの移動を介する相互変換を含む。原子価互変異性体は結合電子の幾らかの再構築による相互変換を含む。

【0036】

ここで使用される「薬学的に許容可能な塩」なる語句は、本発明の化合物の薬学的に許容可能な有機又は無機塩を意味する。例示的な塩には、限定されるものではないが、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸ホスフェート、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸シトレート、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩「メシレート」、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩（つまり、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）塩が含まれる。薬学的に許容可能な塩は、アセテートイオン、スクシネートイオン又は他の対イオンのような他の分子を含みうる。対イオンは親化合物上の電荷を安定化する任意の有機又は無機部分でありうる。更に、薬学的に許容可能な塩は、その構造中に一を越える荷電原子を有しうる。複数の荷電原子が薬学的に許容可能な塩の一部である場合は、複数の対イオンを有しうる。よって、薬学的に許容可能な塩は一又は複数の荷電原子及び／又は一

10

20

30

40

50

又は複数の対イオンを有しうる。

【0037】

本発明の化合物が塩基である場合、所望の薬学的に許容可能な塩は、当該分野で利用できる任意の適切な方法、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、メタンスルホン酸、リン酸等のような無機酸で、又は例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸又はガラクトuron酸、 α ヒドロキシ酸、例えばクエン酸又は酒石酸、アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸、芳香族酸、例えば安息香酸又はケイ皮酸、スルホン酸、例えばp-トルエンスルホン酸又はエタンスルホン酸等のような有機酸での遊離塩基の処理によって調製することができる。

10

【0038】

本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容可能な塩は、任意の適切な方法、例えば無機又は有機塩基、例えばアミン（第1級、第2級又は第3級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等での遊離酸の処理によって調製することができる。適切な塩を例証する例には、限定されないが、アミノ酸、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア、第1級、第2級、及び第3級アミン、及び環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジンから誘導される有機塩基、及びナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が含まれる。

【0039】

20

「薬学的に許容可能な」なる語句は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分、及び／又はそれで治療されている哺乳動物と、化学的に及び／又は毒物学的に適合性がなければならぬことを示している。

【0040】

「溶媒和物」は一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物の会合体又は複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。

【0041】

「この発明の化合物」及び「本発明の化合物」及び「式Iの化合物」なる用語は、式Iの化合物及びその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグを含む。

30

【0042】

式Iの化合物を含む、ここに与えられるあらゆる式又は構造は、また、そのような化合物の水和物、溶媒和物、及び多形体、及びその混合物を表すことを意図している。

【0043】

式Iの化合物を含む、ここに与えられるあらゆる式又は構造は、また、非標識形態並びに該化合物の同位体標識された形態を表すことを意図している。同位体標識された化合物は、一又は複数の原子が選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられていることを除いて、ここに与えられた式によって示される構造を有している。本発明の化合物中に導入しうる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば限定しないが 2H （重水素、D）、 3H （トリチウム）、 11C 、 13C 、 14C 、 15N 、 18F 、 31P 、 32P 、 35S 、 36Cl 、及び 125I を含む。本発明の様々な同位体標識化合物、例えば 3H 、 13C 、及び 14C のような放射性同位体が組み込まれたもの。そのような同位体標識化合物は、代謝実験、反応速度実験、検出又は造影技術、例えば陽電子放出断層撮影（PET）又は単一光子放射型コンピュータ断層撮影（SPECT）、例えば薬剤又は基質組織分布アッセイにおいて、又は患者の放射線治療において有用である。重水素で標識化した又は置換した本発明の治療化合物は、分布、代謝、及び排泄（ADME）に関して改善されたDMPK（薬物代謝及び薬物動態）を有しうる。重水素のような重い同位体との置換は、例えばインビボ半減期の増加又は必要投与量の減少のようなより大きな代謝安定性から生じる所定の治療上の有効性をも

40

50

たらしうる。18Fで標識化された化合物はPET又はSPECT研究に有用である場合がある。本発明の同位体標識された化合物及びそのプロドラッグは、一般に、同位体標識されていない試薬を直ぐに入手可能な同位体標識された試薬に置換して、以下のスキーム又は実施例に開示された手順を実施することによって調製される。更に、より重い同位体、特に重水素（つまり、2H又はD）での置換は、より大なる代謝安定性から得られる所定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加又は必要投与量の減少又は治療インデックスの改善をもたらしうる。この文脈での重水素は式（I）の化合物の置換体と見なされることが理解される。そのような重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義されうる。本発明の化合物では、特定の同位体として特定の指定されていない任意の原子も、その原子の安定な同位体を表すことを意味する。別の定義がない限り、ある位置が特に「H」又は「水素」として示されている場合、その位置はその天然に豊富な同位体組成で水素を有していることが理解される。従って、本発明の化合物において、重水素（D）として特に示された原子は重水素を表すことを意味する。

10

【0044】

ベンゾオキサゼピン化合物

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 であるものを含む。

【0045】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 がNでありであり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 であるものを含む。

20

【0046】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 がNであり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 であるものを含む。

【0047】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 がNであり；及び Z^4 が CR^4 であるものを含む。

【0048】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 ；及び Z^4 がNであるものを含む。

【0049】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（a）の構造であるものである。

30

【0050】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（b）の構造であるものである。

【0051】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（c）の構造であるものである。

【0052】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（d）の構造であるものである。

【0053】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（e）の構造であるものである。

【0054】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（f）の構造であるものである。

40

【0055】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中のBが式（g）の構造であるものである。

【0056】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 であり、Bが式（a）、（b）、（d）、（e）、（f）又は（g）の構造であるものを含む。

【0057】

式Iの化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 であり、Bが式（a）、（b）、（d）又は（g

50

) の構造であるものを含む。

【0058】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり；及び Z^4 が CR^4 であり、B が式 (a) 又は (d) の構造であるものを含む。

【0059】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の A が $-C(=O)NR^5R^6$ であるものを含む。

【0060】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の R^5 が CH_3 であるものを含む。

10

【0061】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の R^6 はフェニル F、Cl、Br、I、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、 $-C\equiv CR^{1,3}$ 、及び $-CH=CHR^{1,3}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されたフェニルであるものを含む。

【0062】

20

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の R^5 及び R^6 がそれらが結合する窒素原子と共にモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロピリド [1,2-a] ピラジン-2-イル、[1,4] ジアゼパン-1-イル、又はインドリニルを形成するものを含む。

【0063】

式 I の化合物の例示的实施態様は、A が $-C(=O)NR^5R^6$ であり、ここで R^5 が CH_3 であり、 R^6 が F、Cl、Br、I、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、 $-C\equiv CR^{1,3}$ 、及び $-CH=CHR^{1,3}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されたフェニルであるものを含む。

30

【0064】

式 I の化合物の例示的实施態様は、A が $-C(=O)NR^5R^6$ であり、ここで R^5 が CH_3 であり、 R^6 が一又は複数の F で置換されたフェニルであるものを含む。

【0065】

式 I の化合物の例示的实施態様は、A が、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2CH_3$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-モルホリニル、(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボキサミド、 $-CH_2(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル又はシクロブチルで置換される C_2-C_{20} ヘテロシクリル又は C_1-C_{20} ヘテロアリールであるものを含む。

40

【0066】

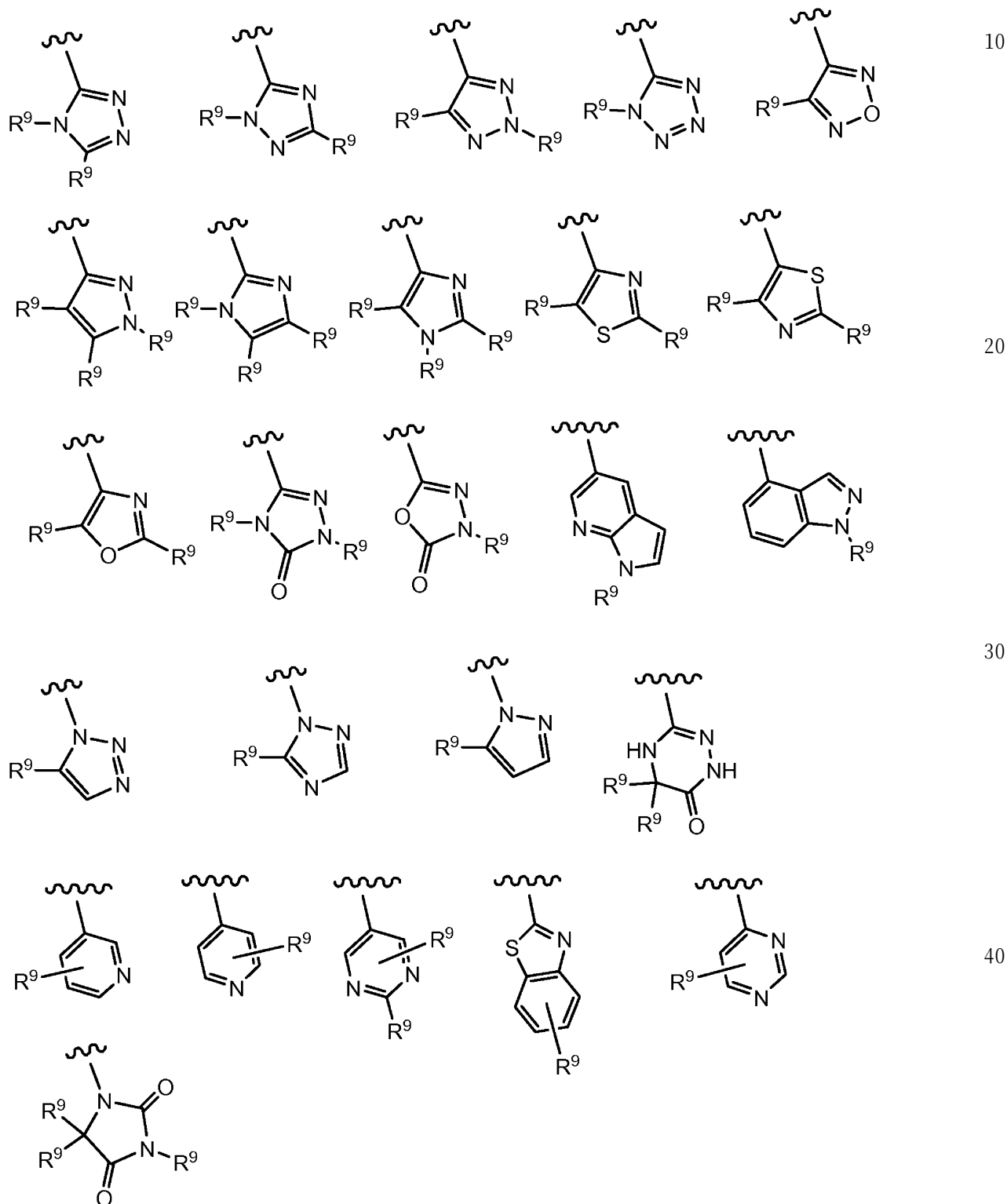
式 I の化合物の例示的实施態様は、A が、ピリジル、イソキサゾリル、イミダゾリル、

50

ピラゾリル、ピロリル、トリアゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン、フラニル、チエニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン、テトラゾリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インダゾリル、3,4-ジヒドロキノリニル及びベンゾ[d]チアゾールから選択されるC₁-C₂₀ヘテロアリアルであるものを含む。

【0067】

式 I の化合物の例示的实施態様は、A が、構造：



から選択されるものを含み、ここで、R⁹は、H、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH

10

20

30

40

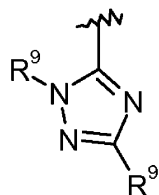
50

、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-モルホリニル、モルホリン-4-イル-エチル、ベンジル、及びフェニルから独立して選択され、ここでベンジル及びフェニルが、場合によってはF、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-モルホリニルから選択される一又は複数の基で置換され；ここで波線は結合部位を示す。

10

【0068】

式Iの化合物の例示的实施態様は、Aが式(i)：



(i)

の基であるものを含み、ここで、R⁹は、H、F、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-モルホリニル、モルホリン-4-イル-エチル、ベンジル、及びフェニルから独立して選択され、ベンジル及びフェニルが、場合によってはF、Cl、Br、I、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-モルホリニルから選択される一又は複数の基で置換され；ここで波線は結合部位を示す。

20

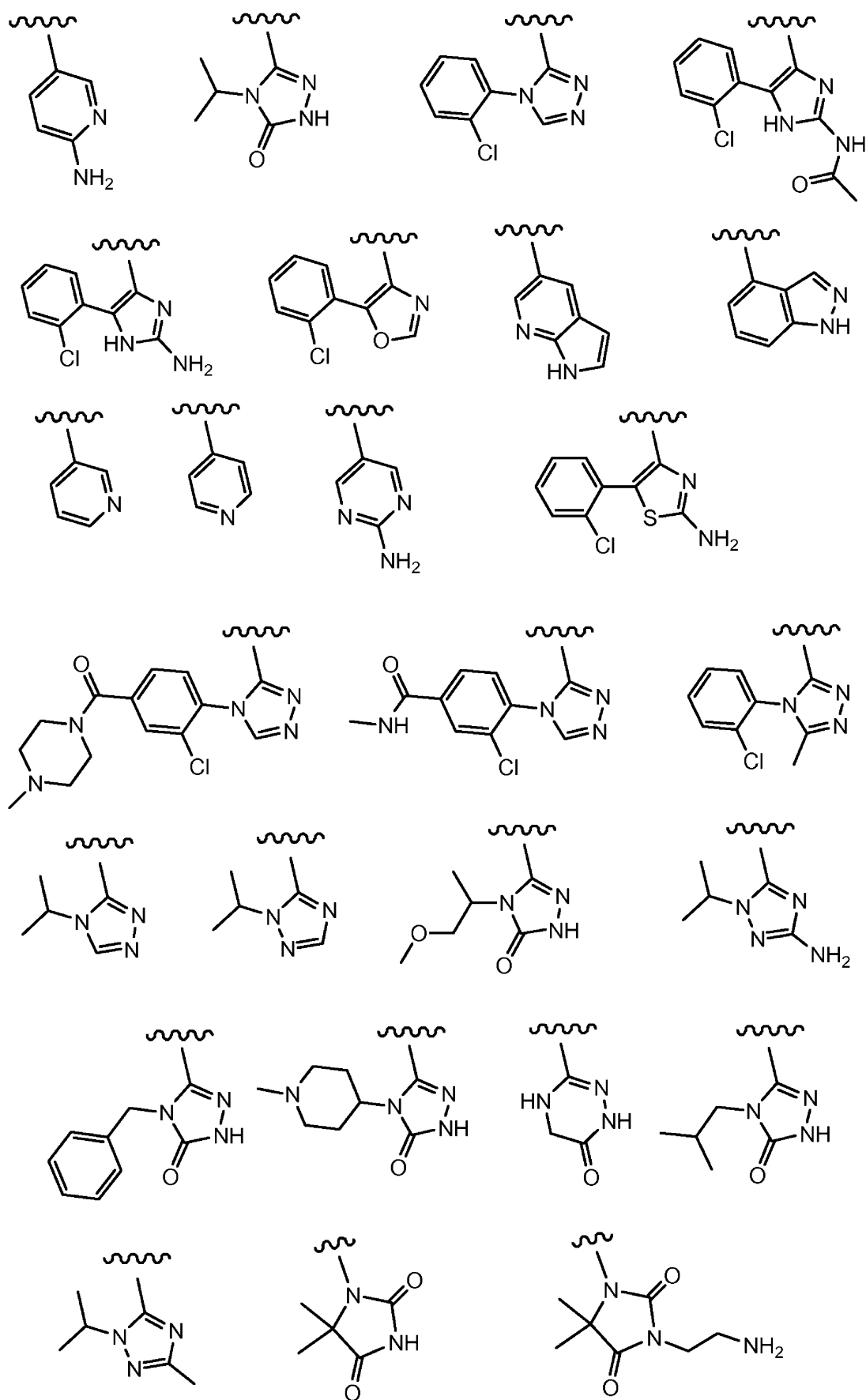
30

【0069】

式Iの化合物の例示的实施態様は、Aが式(i)の基であるものを含み、ここで、R⁹は $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 及びフェニルから独立して選択され、ここでフェニルは場合によってはF及びClから選択される一又は複数の基で置換される。

【0070】

式Iの化合物の例示的实施態様は、Aが構造：

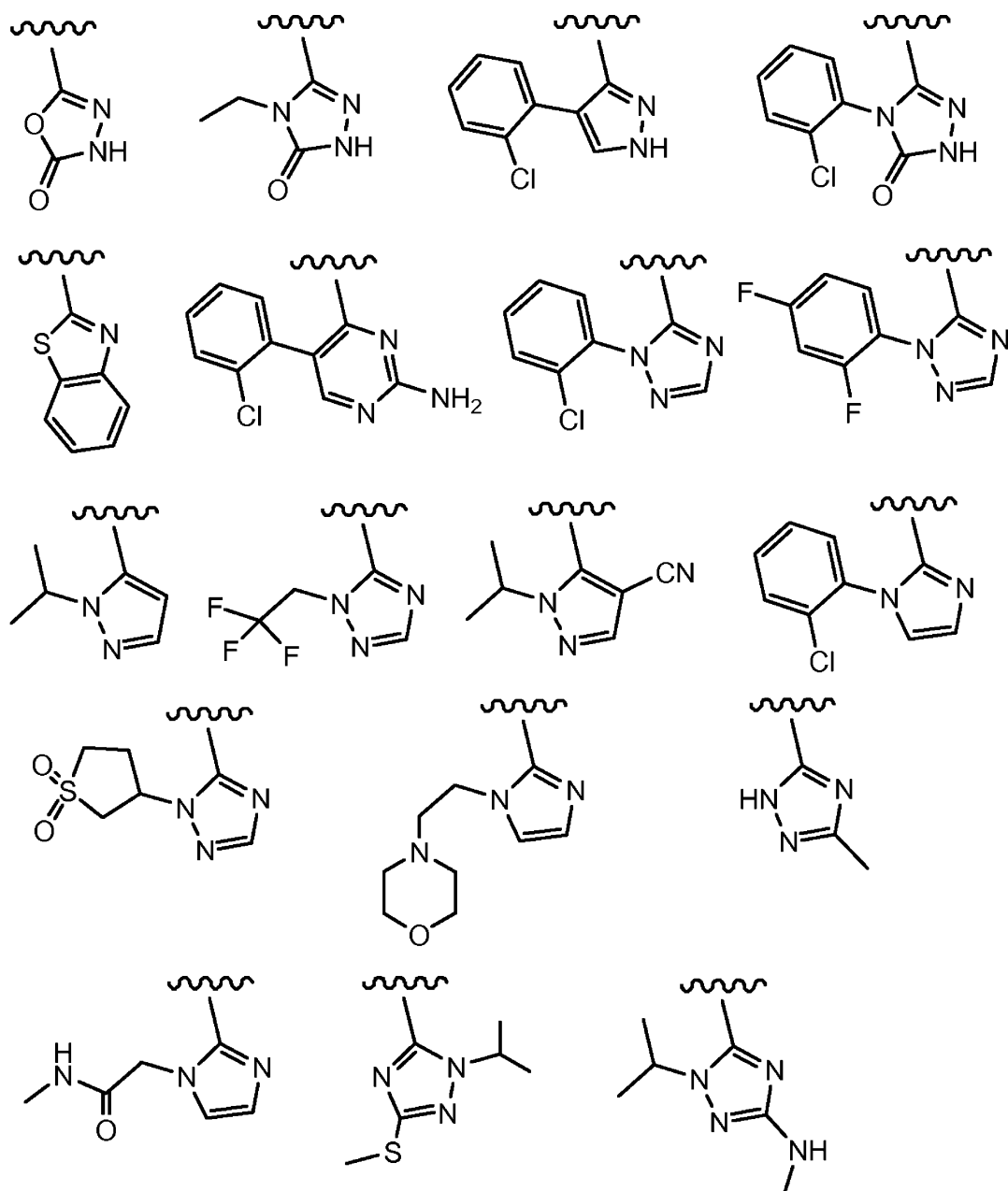


10

20

30

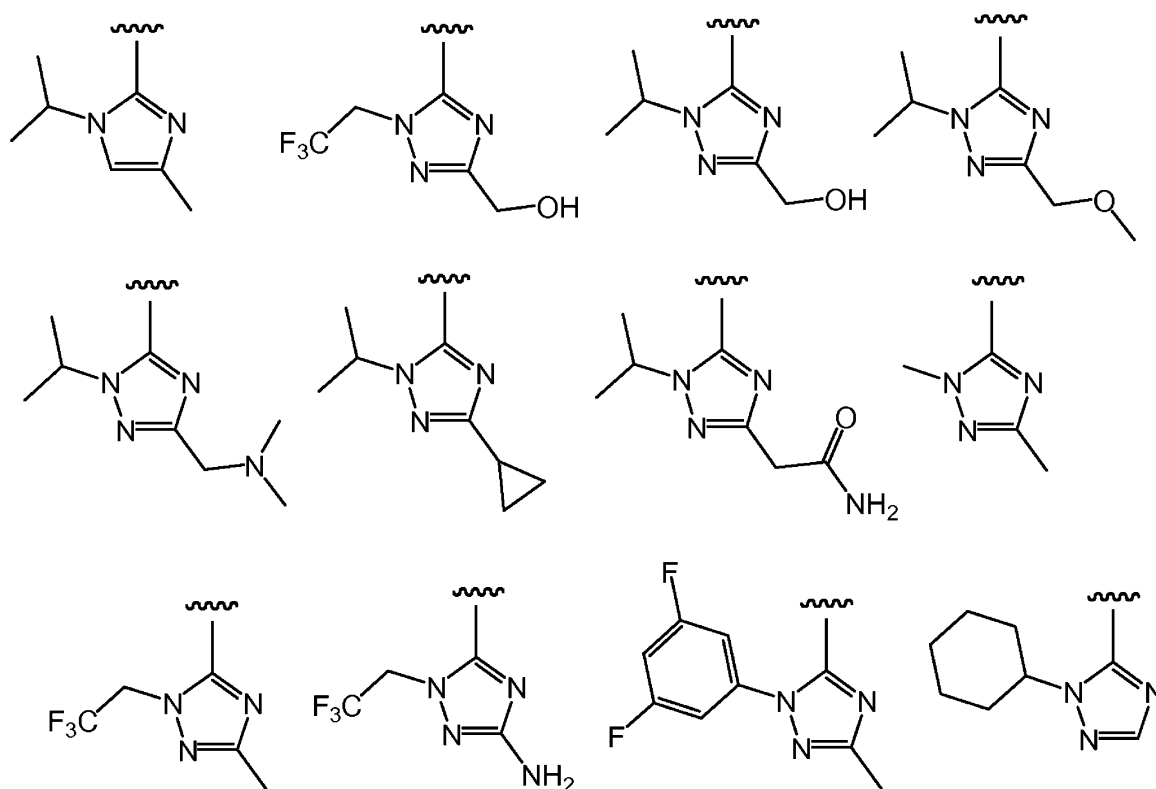
40



10

20

30



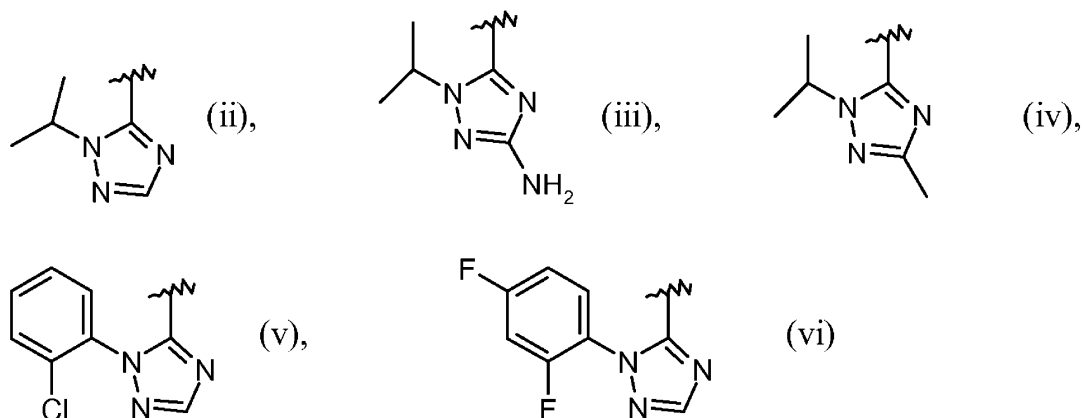
10

20

から選択されるものを含み、ここで、波線は結合部位を示す。

【0071】

式 I の化合物の例示的实施態様は、A が式 (ii)、(iii)、(iv)、(v) 又は (vi) :



30

の基であるものを含む。

【0072】

式 I の化合物の例示的实施態様は、A が式 (ii) 又は (vi) の基であるものを含む。

40

【0073】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり； Z^4 が CR^4 であり；B が式 (a) 又は (d) の構造であり、A が式 (ii) 又は (vi) の基であるものを含む。

【0074】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり； Z^4 が CR^4 であり；B が式 (a) の構造であり、A が式 (vi) の基であるものを含む。

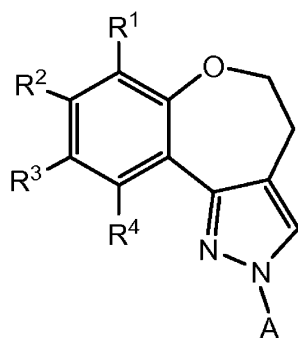
50

【0075】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式中の Z^1 が CR^1 であり； Z^2 が CR^2 であり； Z^3 が CR^3 であり； Z^4 が CR^4 であり；B が式 (d) の構造であり、A が式 (vi) の基であるものを含む。

【0076】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 Ih 化合物：



Ih

を含み、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 及び A は上の式 I の化合物に対して定義した意味を有している。

【0077】

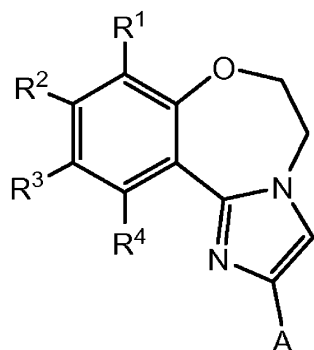
式 Ih 化合物の例示的实施態様は、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が、H、Br、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、又は $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)- $(C_1-C_{12}$ アルキル) から独立して選択され、ここでアルキルが $-S(O)_2R^{10}$ で置換されていてもよく；A が C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、ここでヘテロアリールが一又は複数の $-(C_6-C_{20}$ アリール) で置換されていてもよく；ここでアリールが F 及び Cl から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく； R^{10} 及び R^{11} が水素及び C_1-C_{12} アルキルから独立して選択されるものを含む。

【0078】

式 Ih の化合物の例示的实施態様は、 R^1 が水素であり、 R^2 が水素、Br、 $-C(O)NH_2$ 又は 1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イルであり、 R^3 が水素又はピペリジン-4-イルであり、 R^4 が水素であり、A が 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル又は 2-クロロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルであるものを含む。

【0079】

式 I の化合物の例示的な実施態様は、式 Ii 化合物：



Ii

を含み、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 及び A は式 I 化合物に対して上で定義した意味を有する。

【0080】

式 Ii 化合物の例示的实施態様は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が独立して H、F、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)- $(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)- $(C_1-C_{12}$ アルキル) から選択され、ここでアルキルは -N

10

20

30

40

50

$R^{10}R^{11}$ 、オキソ及び $-OR^{10}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；Aは C_1-C_{20} ヘテロアリールであり、ここでヘテロアリールは $-NR^{10}R^{11}$ 、 C_1-C_{12} アルキル及び C_6-C_{20} アリールから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；ここでアリールは一又は複数のC1で置換されていてもよく； R^{10} 及び R^{11} は独立してH及び C_1-C_{12} アルキルから選択されるものである。

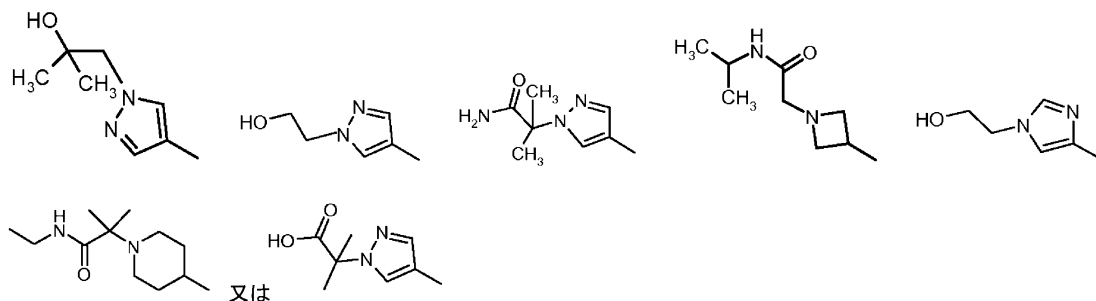
【0081】

式I i 化合物の例示的实施態様は、

R^1 が水素であり；

R^2 が水素、F又は式

10



の基であり、

20

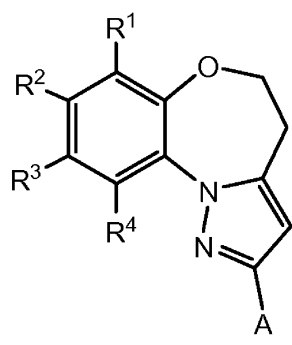
R^3 が水素又は $-C(O)NH_2$ であり；

R^4 が水素であり、

Aが1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル、1-イソプロピル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル、1-イソプロピル-3-アミノ-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イル又は1-(2-クロロフェニル-1H-[1,2,4]トリアゾール-5-イルであるものである。

【0082】

式I の化合物の例示的实施態様は、式I j 化合物：



30

を含み、ここで、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及びAは式I の化合物に対して上に記載された意味を有する。

40

【0083】

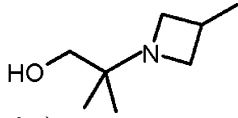
式I j 化合物の例示的实施態様は、式中の R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 がH及び $-(C_2-C_{20})$ ヘテロシクリル)- (C_1-C_{12}) アルキル)から独立して選択され；ここでヘテロシクリルは一又は複数の $-OR^{10}$ で置換されていてもよく；Aが $-C(=O)NR^5R^6$ 及び C_1-C_{20} ヘテロアリールから選択され、ここでヘテロアリールが一又は複数の C_1-C_{12} アルキルで置換されていてもよく； R^5 が C_1-C_{12} アルキルであり； R^6 が一又は複数のFで置換されていてもよい C_6-C_{20} アリールであり； R^{10} がHであるものである。

【0084】

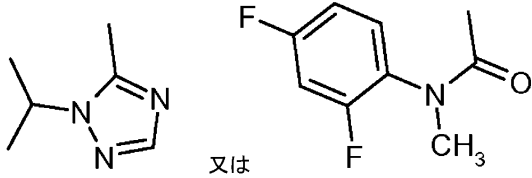
式I j の化合物の例示的实施態様は、

50

R¹ が水素であり、
 R² が水素であり
 R³ が水素又は式



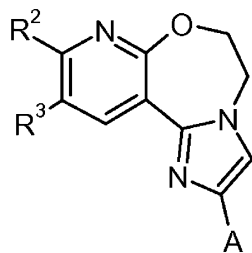
の基であり、
 R⁴ が水素であり、
 A が式



の基であるものである。

【0085】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 I k 化合物：

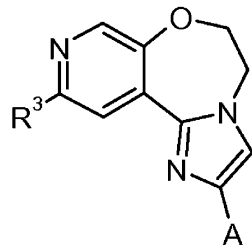


(Ik)

を含む。

【0086】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 I m 化合物：

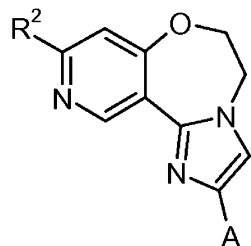


(Im)

を含む。

【0087】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 I n 化合物：

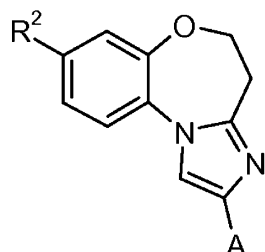


(In)

を含む。

【0088】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 I p 化合物：



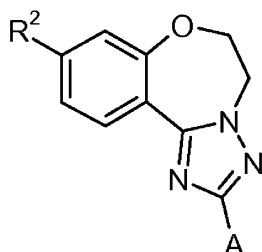
(Ip)

を含む。

【0089】

10

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 I q 化合物：



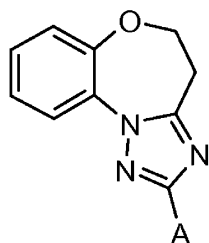
(Iq)

を含む。

20

【0090】

式 I の化合物の例示的实施態様は、式 I r 化合物：



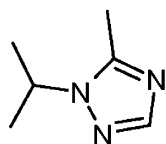
(Ir)

を含み、ここで A は式 I の化合物に対して上述した意味を有している。

30

【0091】

式 I r 化合物の例示的实施態様は、A が C₁-C₂₀ ヘテロアリールであり、ヘテロアリールが、C₁-C₁₂ アルキルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、例えば、A は式



の基であるものである。

40

【0092】

本発明は一般に抗癌活性、より詳細には P I 3 キナーゼ阻害活性を有する式 I のベンゾオキサゼピン化合物に関する。所定の過剰増殖疾患は P I 3 キナーゼ機能の調節によって、例えばタンパク質の変異又は過剰発現によって特徴づけられる。従って、本発明の化合物は、癌のような過剰増殖疾患の治療に有用でありうる。化合物は哺乳動物における腫瘍増殖を阻害し得、ヒト癌患者の治療に有用でありうる。

【0093】

本発明は、また、哺乳動物細胞、生物、又は関連する病理症状のインビトロ、インサイツ、及びインビボでの診断又は治療のための式 I のベンゾオキサゼピン化合物の使用方法にも関与する。

50

【0094】

本発明の他の態様は、式 I の化合物の有効な阻害量に P I 3 キナーゼを接触させることを含む P I 3 キナーゼ活性の阻害方法を提供する。

【0095】

式 I 化合物の P I 3 キナーゼ活性の測定は多くの直接的な及び間接的な検出方法により可能である。ここに記載される所定の例示的な化合物について、その p l 1 0 α (アルファ)、及び他のアイソフォーム、P I 3 K 結合活性 (実施例 9 0 1) 及び腫瘍細胞に対するインビトロ活性 (実施例 9 0 2) をアッセイした。本発明の所定の例示的な化合物は 1 0 n M 未満の P I 3 K δ 阻害 I C₅₀ 値を有していた。本発明の所定の化合物は 1 0 0 n M 未満の腫瘍細胞ベースの活性 E C₅₀ 値を有していた。

10

【0096】

一態様では、本発明は、脂質キナーゼをここに記載の化合物の有効阻害量と接触させることを含む脂質キナーゼ活性の阻害又は調節方法を提供する。一態様では、本発明は、P I 3 K をここに記載の化合物の有効阻害量と接触させることを含む P I K 3 活性の阻害又は調節方法を提供する。一態様では、本発明は、P I 3 K p l 1 0 α サブユニットをここに記載の化合物の有効阻害量と接触させることを含む P I K 3 p l 1 0 α サブユニット活性の阻害又は調節方法を提供する。

【0097】

一態様では、本発明は、ここに記載の化合物の治療的に有効量の哺乳動物への投与を含む、哺乳動物における脂質キナーゼ活性、例えば P I 3 K 活性の阻害又は調節方法を提供する。

20

【0098】

式 I の例示的な化合物の細胞傷害又は細胞分裂阻害活性は、細胞培養培地中に増殖性の哺乳動物腫瘍細胞株を樹立し、式 I の化合物を加え、約 6 時間から約 5 日の期間、細胞を培養し；細胞生存率を測定することによって測定した (実施例 9 0 2)。細胞ベースのインビトロアッセイを、生存率、つまり増殖 (I C₅₀)、細胞傷害性 (E C₅₀)、及びアポトーシス誘導 (カスパーゼ活性化) を測定するために使用した。

【0099】

式 I の例示的な化合物のインビトロ効力を、細胞増殖アッセイ、P r o m e g a C o r p . , M a d i s o n , W I から商業的に入手可能な C e l l T i t e r - G l o (登録商標) 発光細胞生存率アッセイによって測定した (実施例 9 0 2)。この均一アッセイ法は鞘翅目ルシフェラーゼの組換え発現に基づいており (米国特許第 5 5 8 3 0 2 4 号；米国特許第 5 6 7 4 7 1 3 号；米国特許第 5 7 0 0 6 7 0 号)、代謝的に活性な細胞の指標である存在する A T P の定量に基づいて培養中の生細胞数を決定する (Crouch 等 (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88；米国特許第 6 6 0 2 6 7 7 号)。C e l l T i t e r - G l o (登録商標) アッセイは、自動ハイスループットスクリーニング (H T S) に適応したものにした 9 6 又は 3 8 4 ウェルの構成で実施した (Cree 等 (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404)。均一アッセイ手順は、血清補填培地で培養した細胞に単一の試薬 (C e l l T i t e r - G l o (登録商標)) を直接添加することを含む。細胞洗浄、培地の除去及び複数回のピペット操作工程は必要ではない。システムは、試薬の添加と混合後 1 0 分で 3 8 4 ウェル構成においてわずか 1 5 細胞／ウェルを検出する。

30

40

【0100】

均一な「添加混合法」構成は細胞溶解と存在する A T P の量に比例した発光シグナルの生成を生じる。A T P の量は培養中に存在する細胞数に直接比例する。C e l l T i t e r - G l o (登録商標) アッセイは、細胞タイプ及び使用培地に応じて、一般に 5 時間より大なる半減期を有しているルシフェラーゼ反応によって生産される「グロタイプ」の発光シグナルを生成する。生存細胞は相対発光単位 (R L U) で反映される。基質甲虫ルシフェリンは、組換えホタルルシフェラーゼによって酸化的に脱炭酸されて、光子の発生と A M P への A T P の同時の転換が生じる。延長された半減期は試薬注射器を使用する必要性をなくし、複数のプレートの連続的又はバッチモードのプロセッシングに対して柔軟性

50

をもたらす。この細胞増殖アッセイは様々な複数ウェル構成、例えば96又は384ウェル構成で使うことができる。データはルミノメーター又はCCDカメラ画像装置によって記録することができる。発光出力は経時的に測定された相対光単位(RLU)として提示される。

【0101】

式Iの例示的化合物の抗増殖効果は、数種の腫瘍細胞株に対してCellTiter-Glo(登録商標)アッセイによって測定した(実施例902)。効力EC₅₀値を試験した化合物に対して樹立した。インビトロ細胞能活性の範囲は約100nMから約10μMであった。所定の試験化合物が、所定の腫瘍細胞株の増殖停止に1マイクロモル(1μM)未満のEC₅₀値を有していた。

10

【0102】

ある種のADME特性は、Caco-2透過性(実施例903)、肝細胞クリアランス(実施例904)、チトクロムP450阻害(実施例905)、チトクロムP450誘導(実施例906)、血漿タンパク質結合(実施例907)、及びhERGチャネル封鎖(実施例908)を含むアッセイによって所定の例示的化合物について測定した。

【0103】

所定の例示的化合物を腫瘍異種移植片タコニックヌードマウスモデルへの投与により用量漸増実験によって効果を試験した(実施例909)。乳癌細胞株MDA-MB-361、1マウスモデルにビヒクル(MCT、ネガティブコントロール)と共に、所定の例示的な式Iの化合物を投与した。腫瘍増殖の遅延を50及び100mg/kgで21日間経口投与したときに測定した。治療中の体重変化を安全性の指標として測定した。所定の例示的な式Iの化合物を用いたMDA-MB-361、1マウスモデルの治療は、21日間経口投与した場合、腫瘍増殖の静止、阻害、又は退縮を生じた。

20

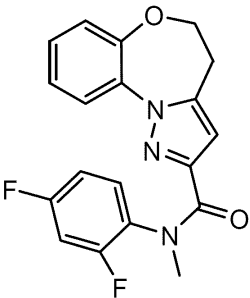
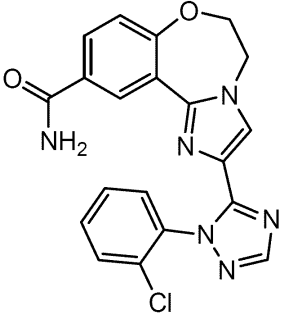
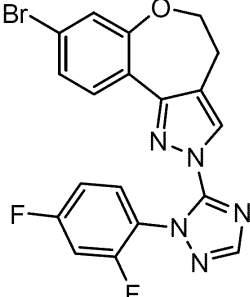
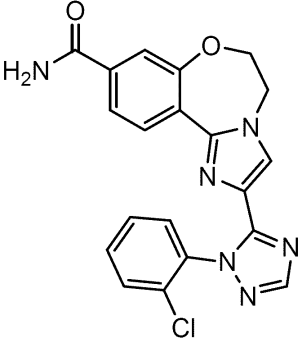
【0104】

表1の例示的式I化合物番号101-294、表2の化合物番号259-533、及び表3の化合物番号534-570を作製し、特徴付け、本発明の方法に従ってPI3Kαの阻害(1マイクロモルμM未満のIC₅₀p110α)及び選択性について試験したが、次の構造と対応する化合物名を有している(ChemDraw Ultra, バージョン9.0.1, Cambridge Software Corp. Cambridge MA)。例えば、化合物101は0.77マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物102は0.003マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物103は0.058マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物154は0.00091マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物170は0.022マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物171は0.00066マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物180は0.00018マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物200は0.0020マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物248は0.00037マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物251は0.0014マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物253は0.0044マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物280は0.20マイクロモルのIC₅₀を有していた。

30

【0105】

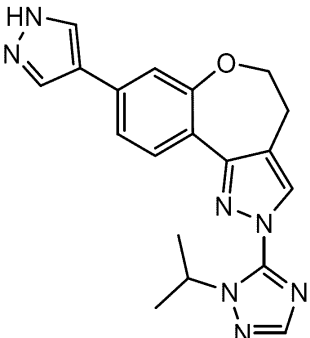
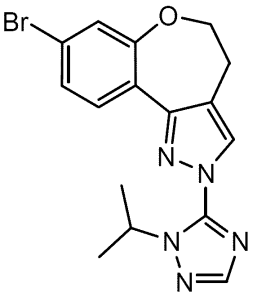
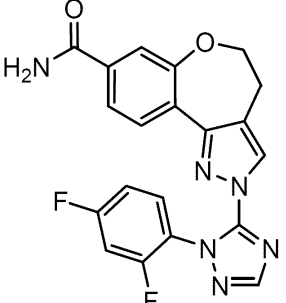
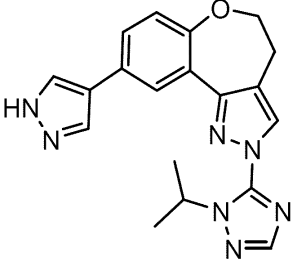
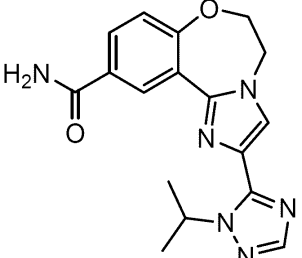
40

番号	構造式	名称
101		N-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシアミド
102		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド
103		2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
104		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド

10

20

30

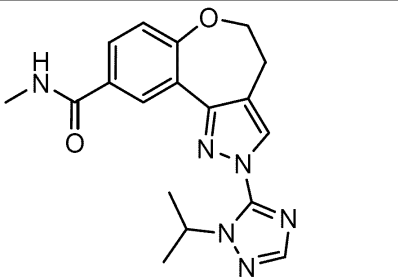
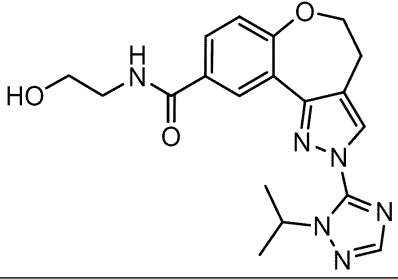
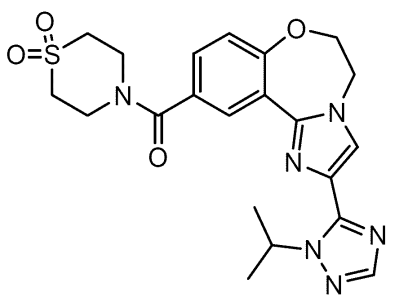
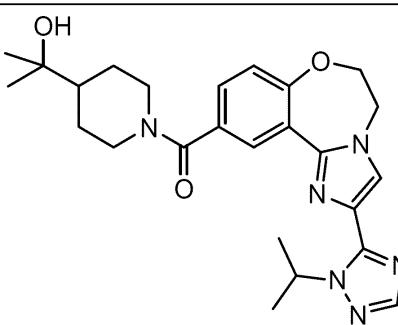
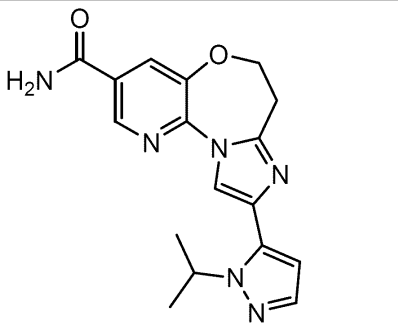
105		2-((1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-(ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
106		2-((1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
107		2-((2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-8-カルボキシアミド
108		2-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピラゾール-4-yl)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
109		2-((1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド

10

20

30

40

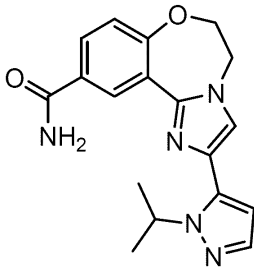
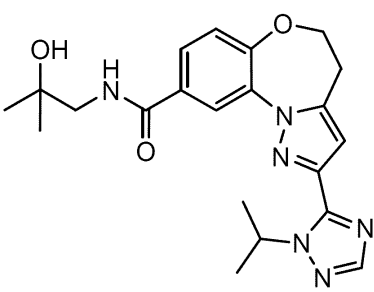
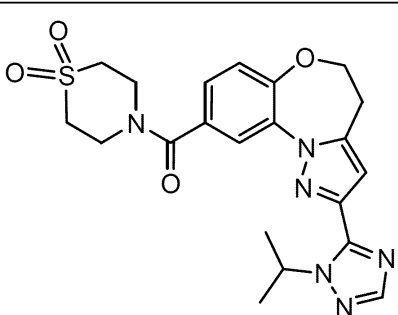
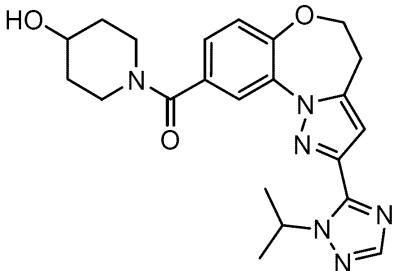
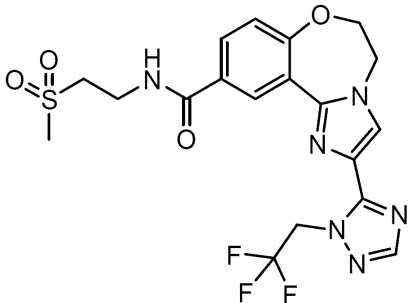
110		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキシアミド
111		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-(2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキシアミド
112		(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン
113		(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン
114		9-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボキシアミド

10

20

30

40

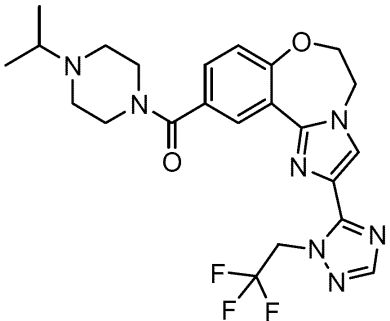
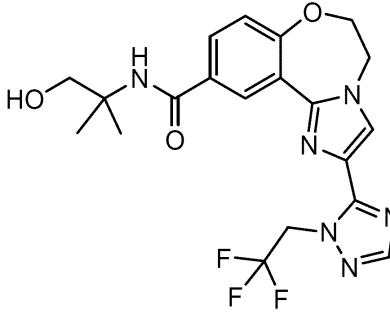
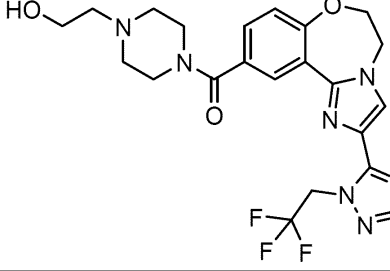
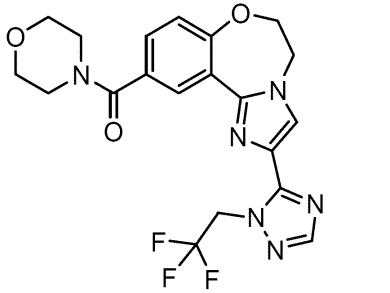
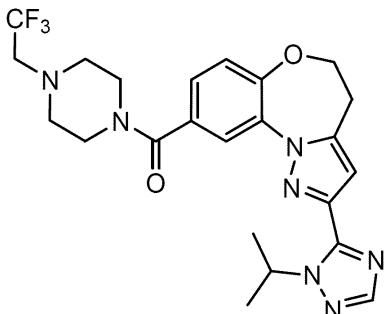
115		2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド
116		N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
117		(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン
118		(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタノン
119		N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド

10

20

30

40

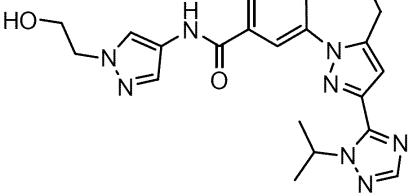
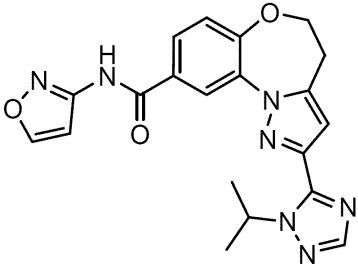
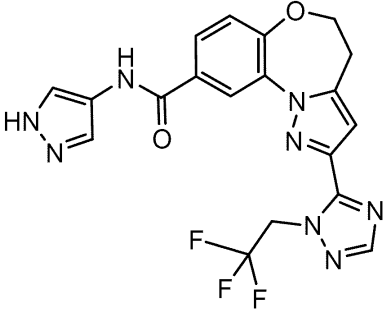
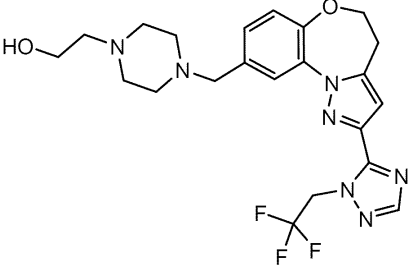
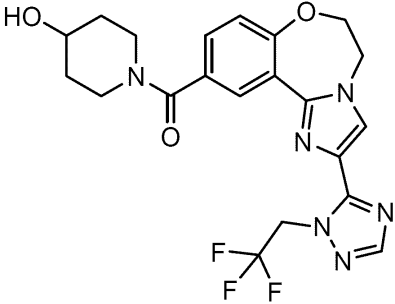
120		(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) (2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル) メタノン
121		N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド
122		(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル) (2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル) メタノン
123		モルホリノ (2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル) メタノン
124		(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) (4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル) メタノン

10

20

30

40

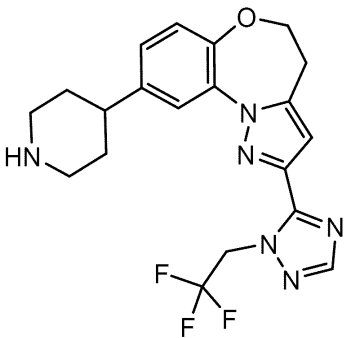
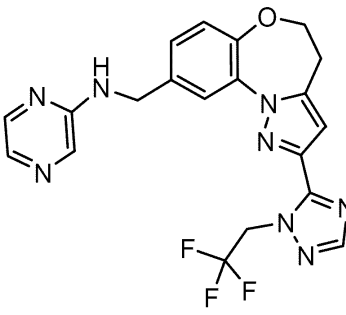
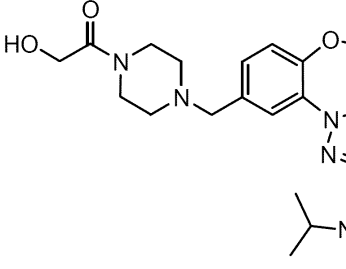
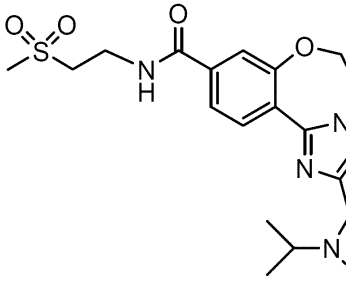
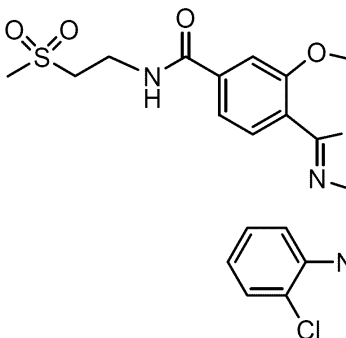
125		N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
126		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(イソキサゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
127		N-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
128		2-(4-((2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノール
129		(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン

10

20

30

40

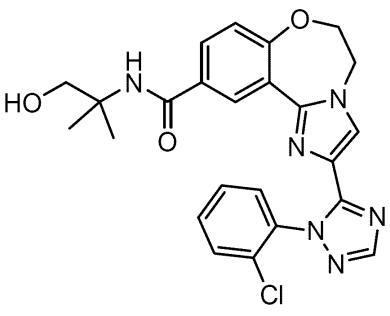
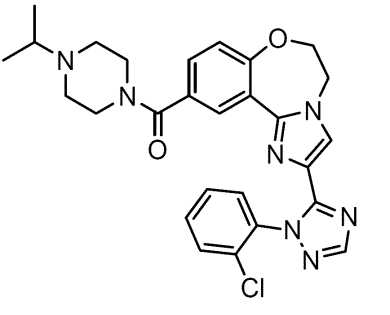
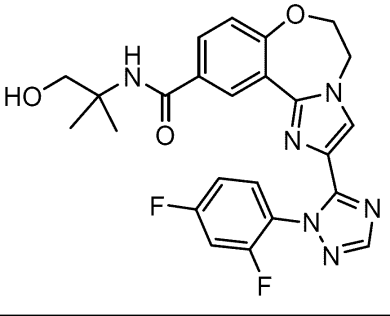
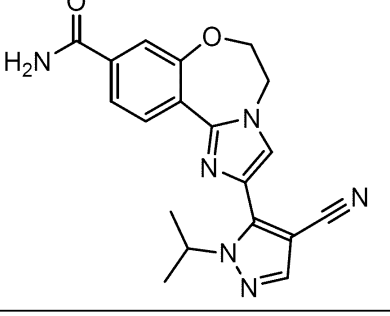
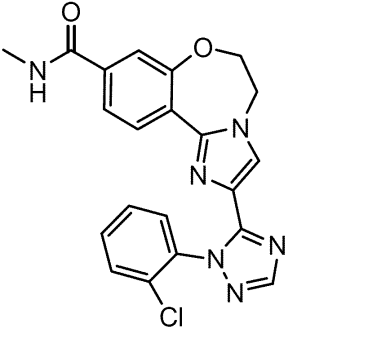
130		9-(ピペリジン-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
131		N-((2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピラジン-2-アミン
132		2-ヒドロキシ-1-(4-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン
133		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
134		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド

10

20

30

40

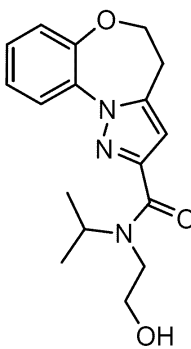
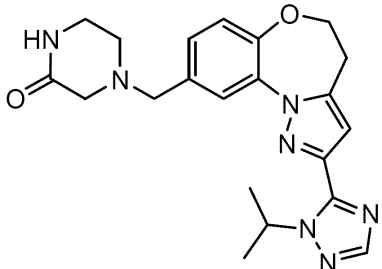
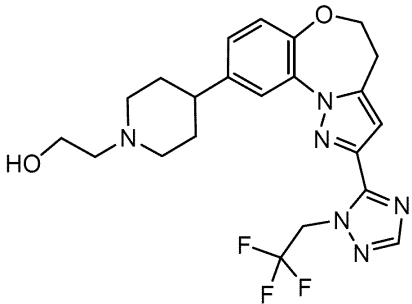
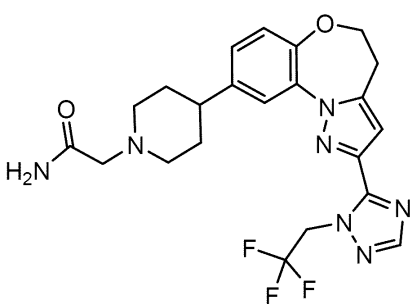
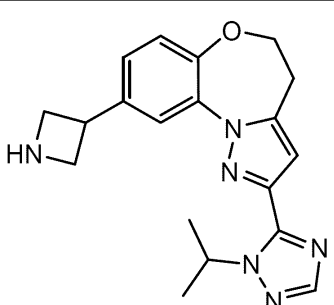
135		2-(1-(2-クロロフェニ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプ ロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベン ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサ ゼピン-10-カルボキシアミド
136		(2-(1-(2-クロロフェニ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダ ゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10- イル)(4-イソプロピルピペラジン -1-イル)メタノン
137		2-(1-(2,4-ジフルオロフェニ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプ ロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベン ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサ ゼピン-10-カルボキシアミド
138		2-(4-シアノ-1-イソプロピル-1H- ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オ キサゼピン-9-カルボキシアミド
139		2-(1-(2-クロロフェニ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベン ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサ ゼピン-9-カルボキシアミド

10

20

30

40

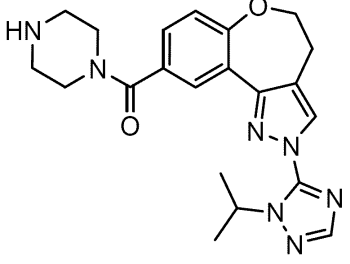
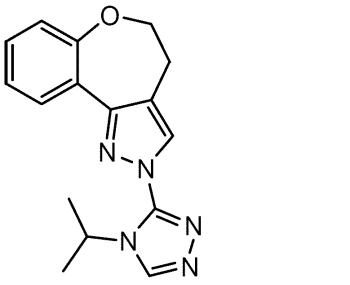
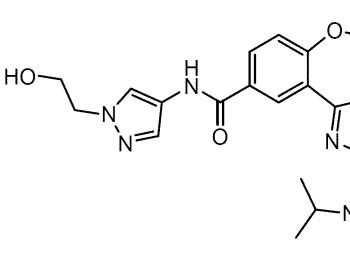
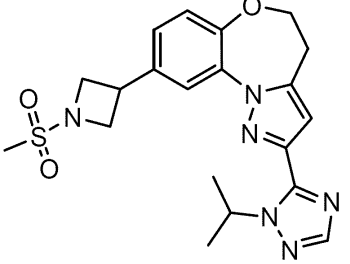
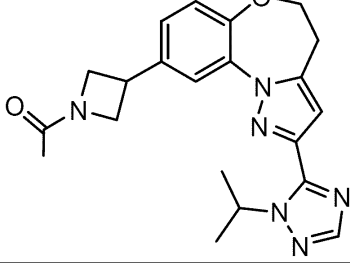
140		N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシアミド
141		4-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-2-オン
142		2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール
143		2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド
144		9-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

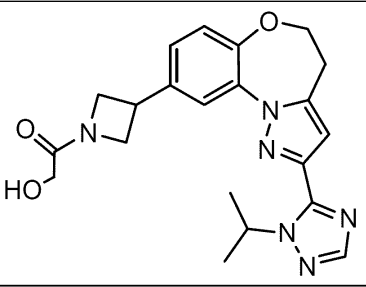
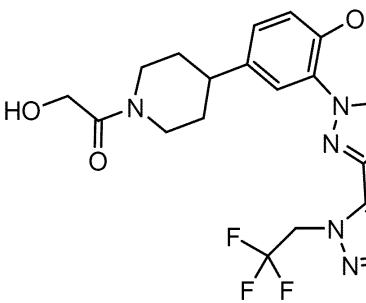
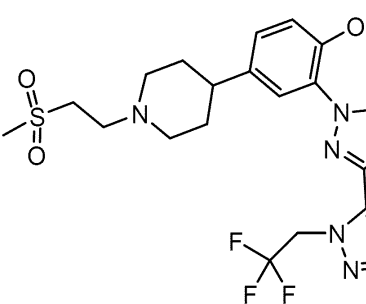
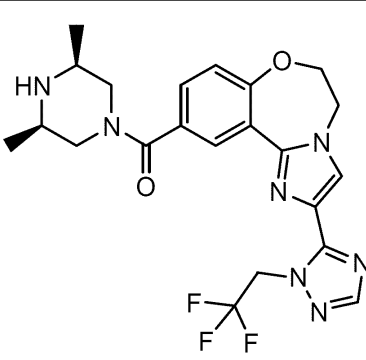
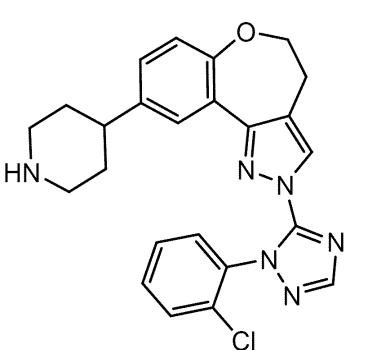
40

145		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピペラジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
146		2-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
147		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキシアミド
148		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
149		1-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン

10

20

30

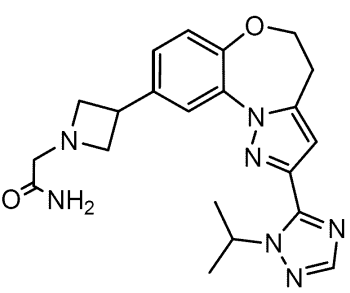
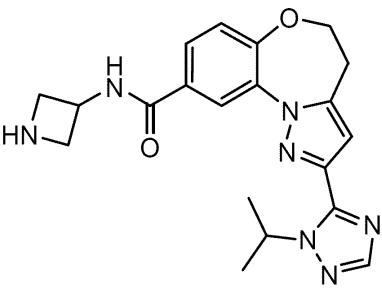
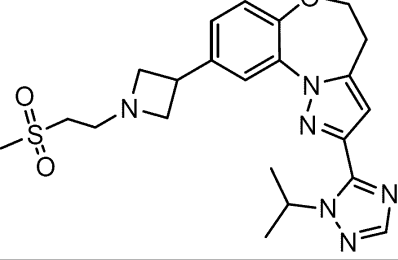
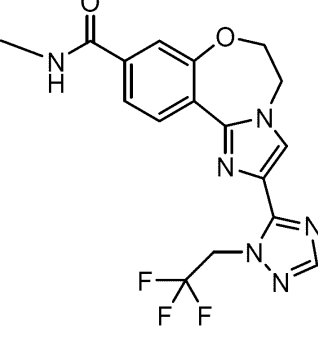
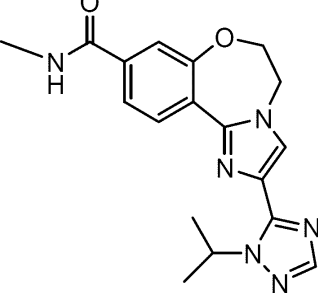
150		2-ヒドロキシ-1-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン
151		2-ヒドロキシ-1-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン
152		9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
153		((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン
154		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-ピペリド-4-イル-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール

10

20

30

40

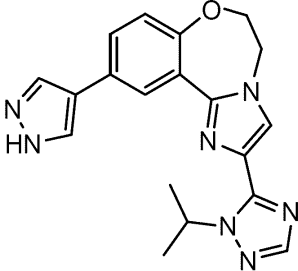
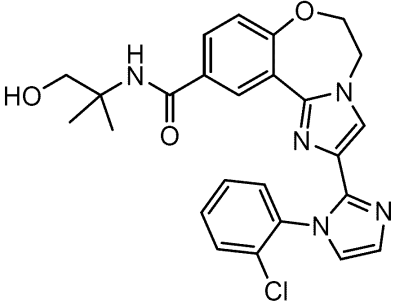
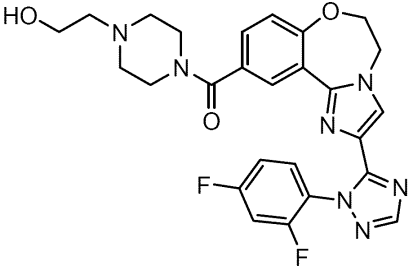
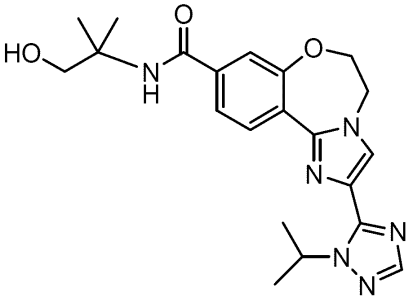
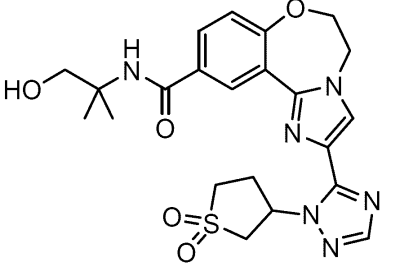
155		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド
156		N-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
157		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
158		N-メチル-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
159		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド

10

20

30

40

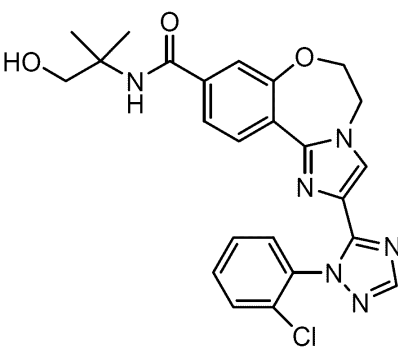
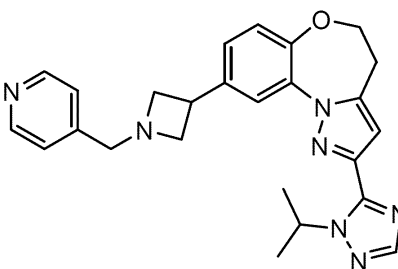
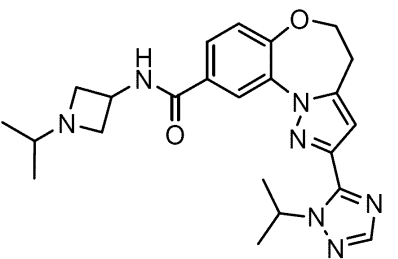
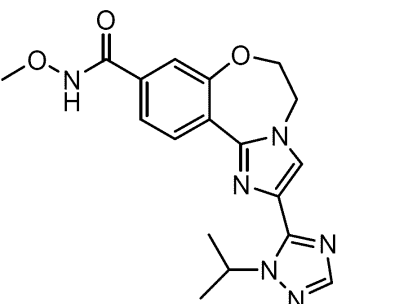
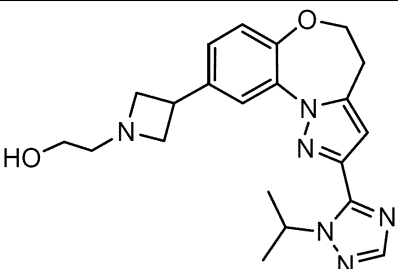
160		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
161		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド
162		(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン
163		N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
164		N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-(S-ジオキソテトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシアミド

10

20

30

40

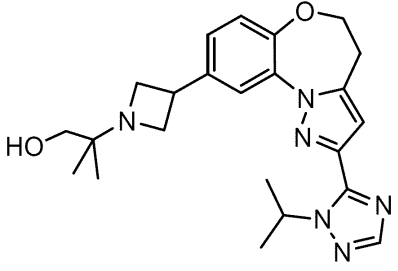
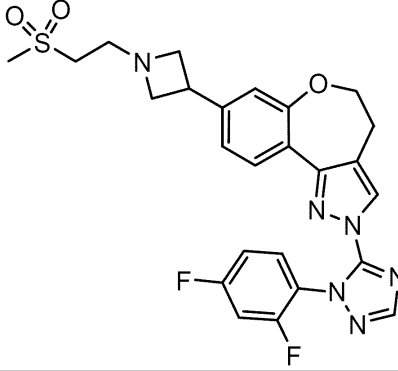
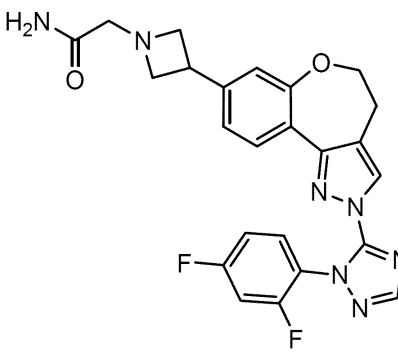
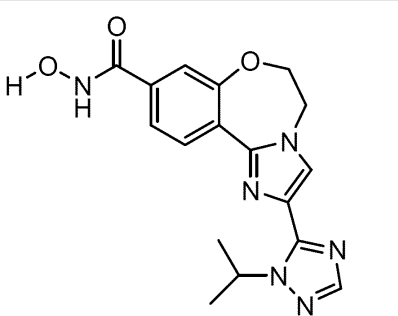
165		2-(1-(2-クロロフェニ ル)-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イ ル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプ ロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベン ゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサ ゼピン-9-カルボキシアミド
166		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリ アゾ-ル-5-イル)-9-(1-(ピリジン -4-イルメチル)アゼチジン-3-イ ル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾ ロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
167		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリ アゾ-ル-5-イル)-N-(1-イソプロピ ルアゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒド ロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4] オキサゼピン-9-カルボキシアミド
168		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリ アゾ-ル-5-イル)-N-メトキシ-5,6- ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カル ボキシアミド
169		2-(3-(2-(1-イソプロピル -1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イ ル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾ ロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ル)アゼチジン-1-イル)エタノール

10

20

30

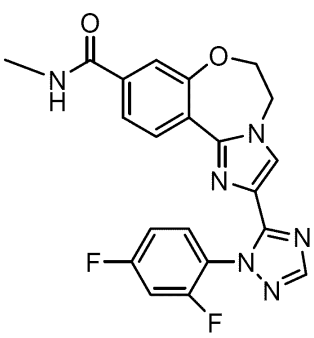
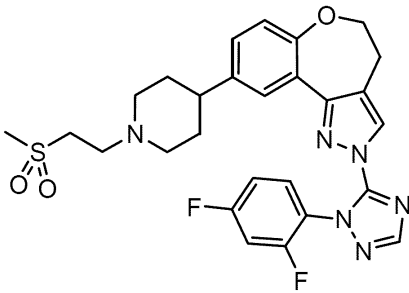
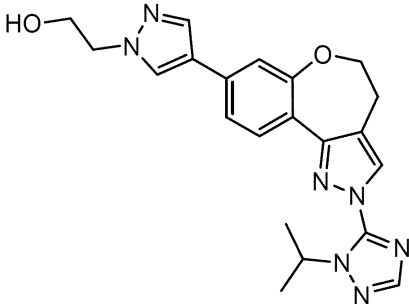
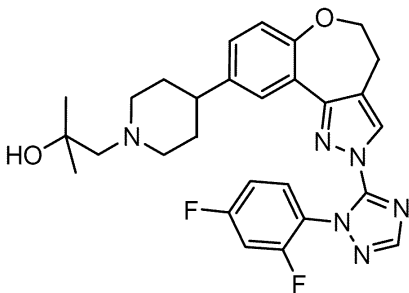
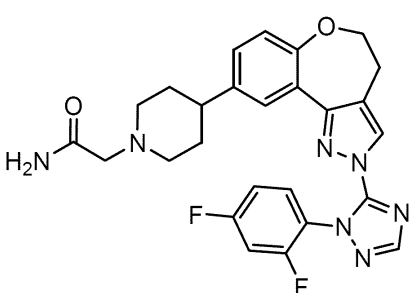
40

170		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール
171		2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-8-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール
172		2-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾ-ル-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-アセトアミド
173		N-ヒドロキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド

10

20

30

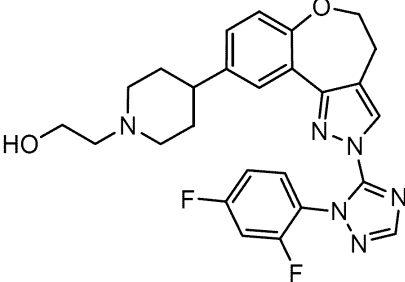
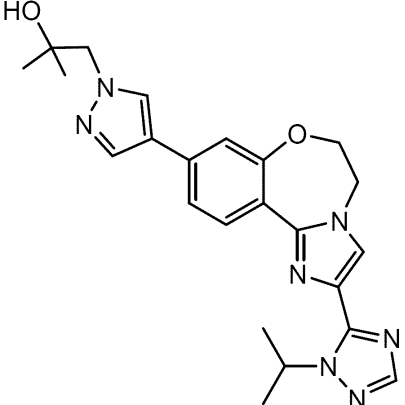
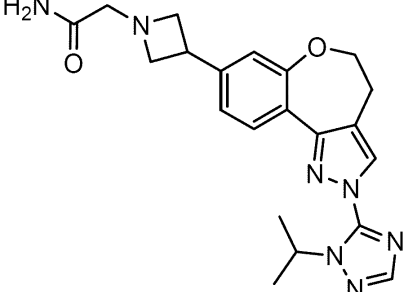
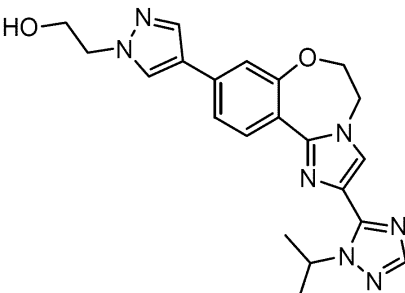
174		2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
175		2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン
176		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール
177		1-(4-[2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
178		2-(4-[2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル)-アセトアミド

10

20

30

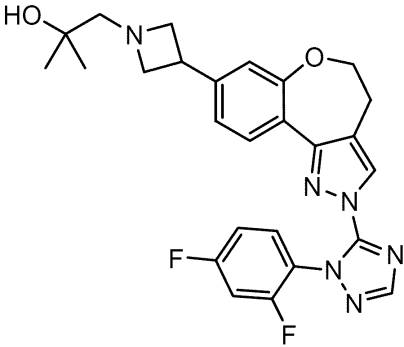
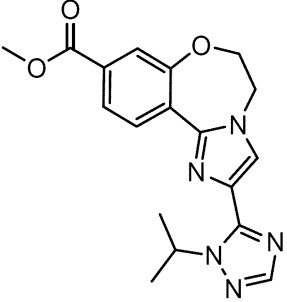
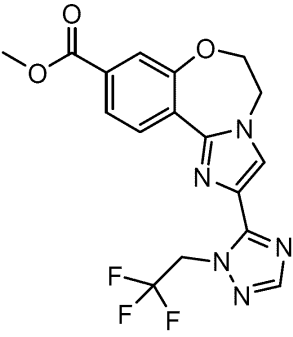
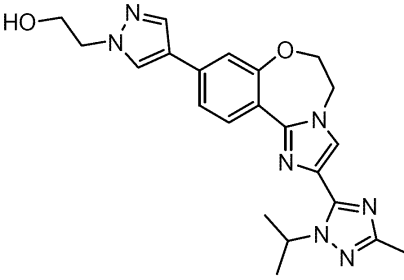
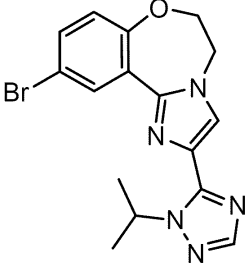
40

179		2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-エタノール
180		1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
181		2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミド
182		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール

10

20

30

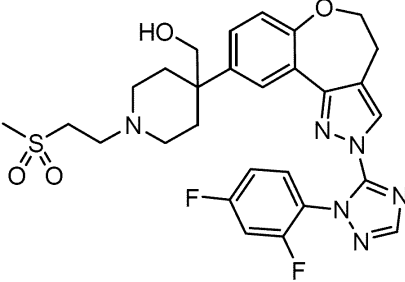
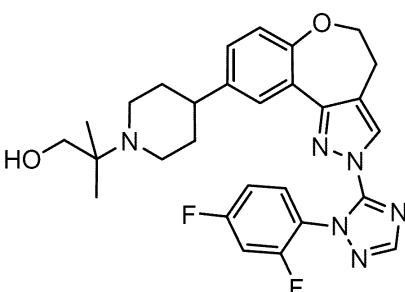
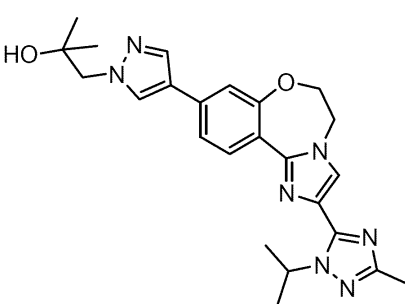
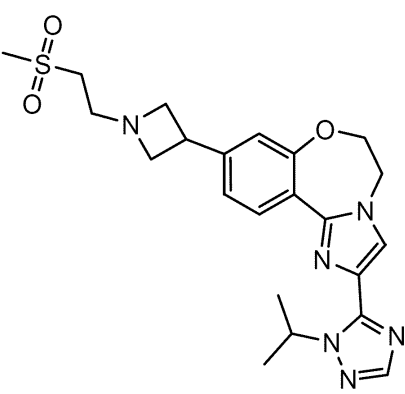
183		1-(3-[2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール
184		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル
185		2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル
186		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール
187		10-ブロモ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

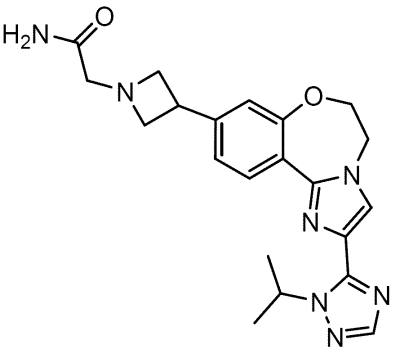
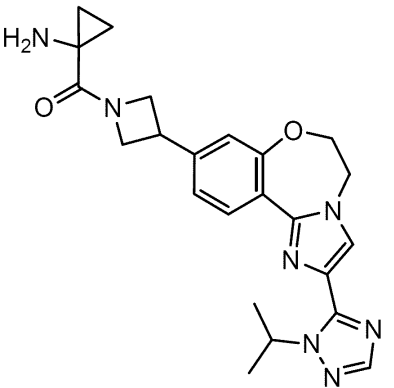
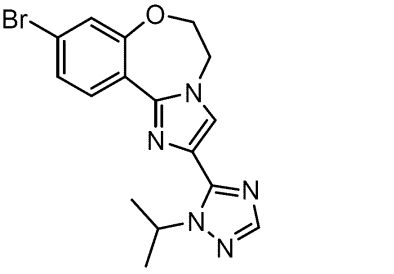
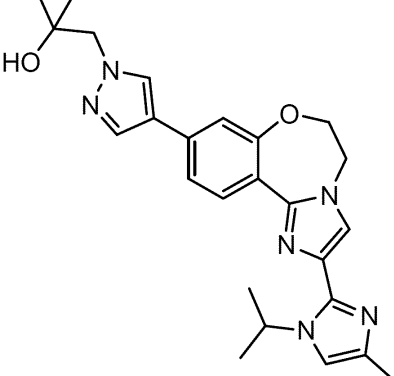
40

188		[4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール
189		2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール
190		1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
191		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

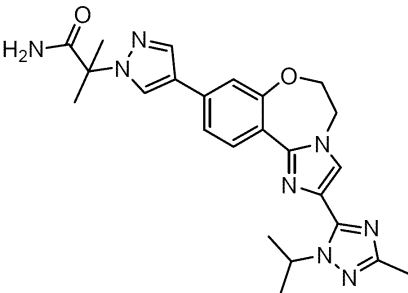
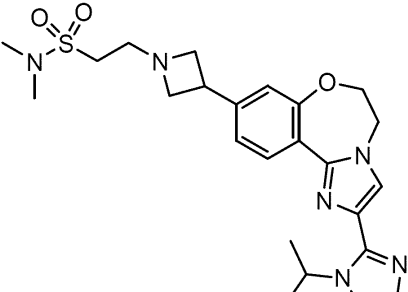
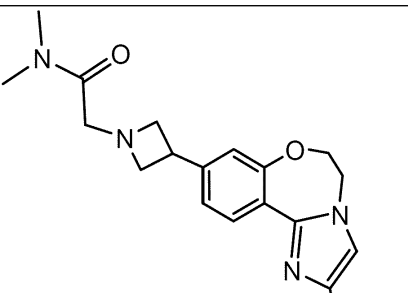
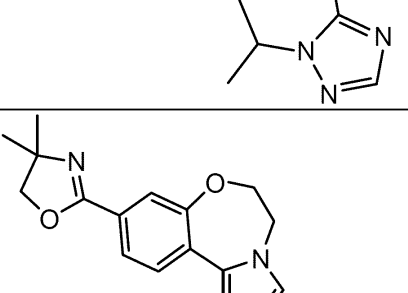
192		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド
193		(1-アミノシクロプロピル)(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン
194		9-ブromo-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
195		1-(4-(2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

10

20

30

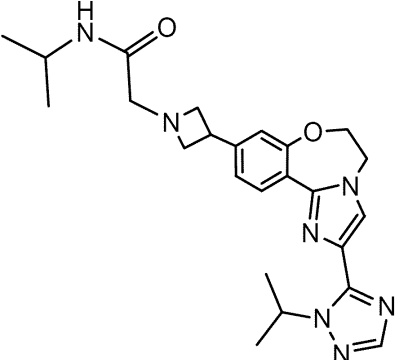
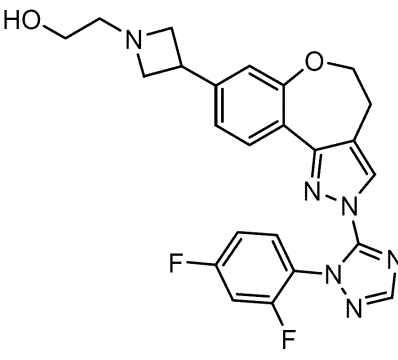
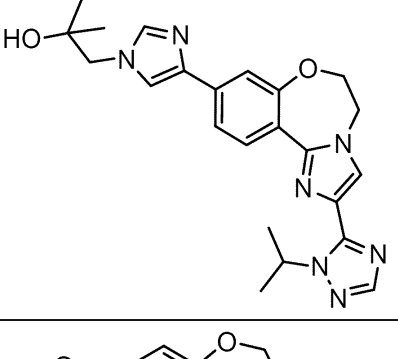
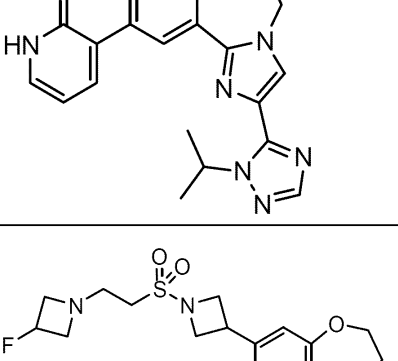
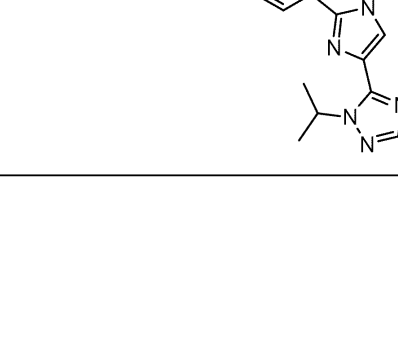
40

196		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
197		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N, N-ジメチルエタンスルホンアミド
198		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド
199		9-(4, 4-ジメチル-4, 5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン

10

20

30

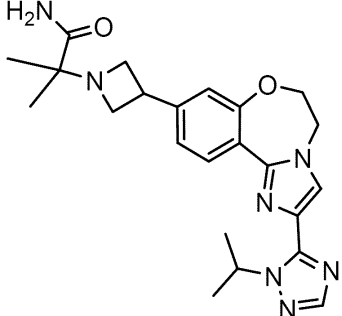
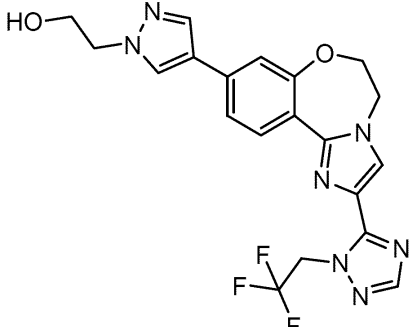
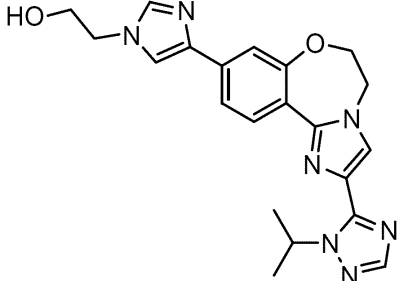
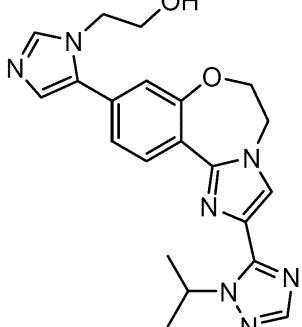
200		N-イソプロピル-2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド
201		2-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-エタノール
202		1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-メチルプロパン-2-オール
203		3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン
204		9-(1-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

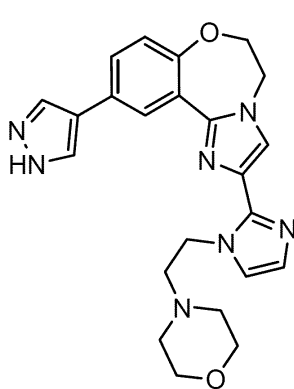
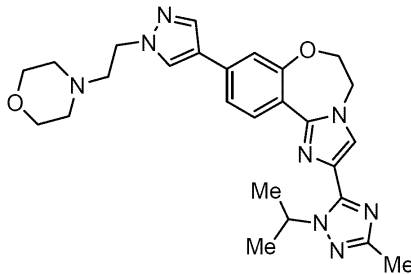
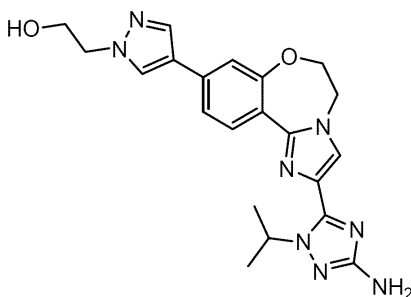
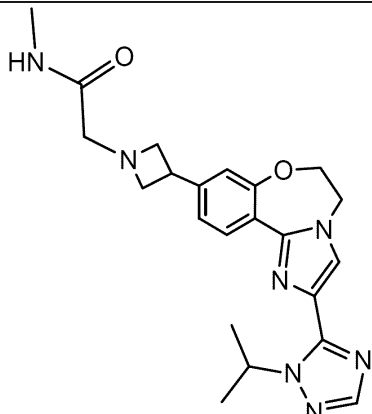
40

205		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
206		2-(4-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール
207		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール
208		2-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール

10

20

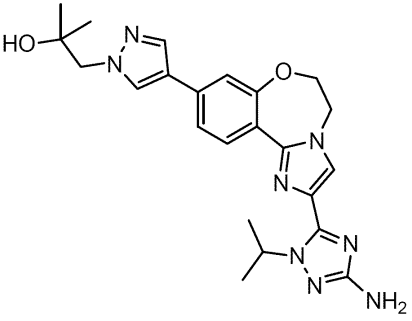
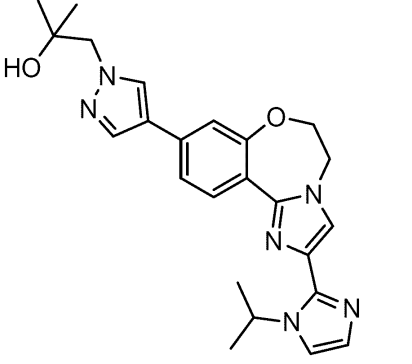
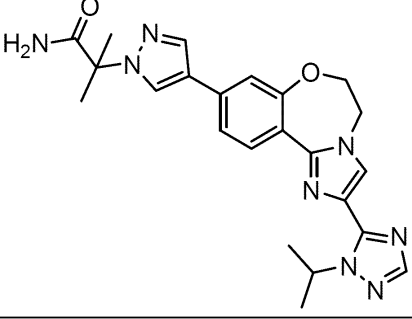
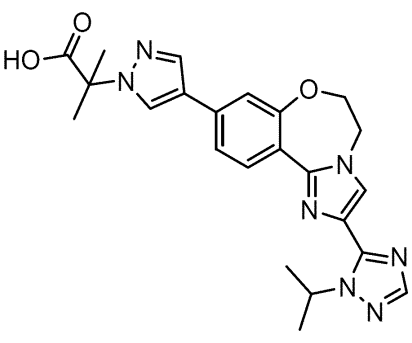
30

209		2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-10-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
210		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
211		2-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール
212		2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド

10

20

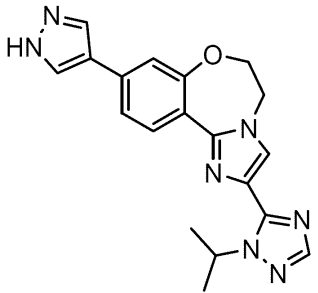
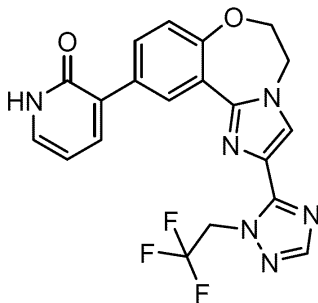
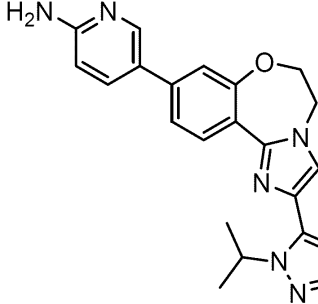
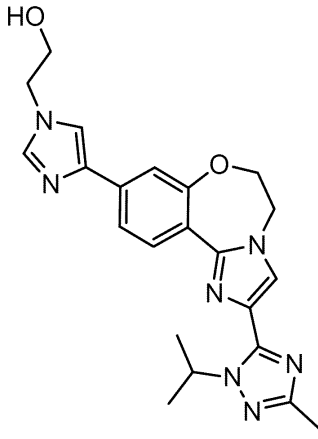
30

213		1-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
214		1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾ[1,2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
215		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
216		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸

10

20

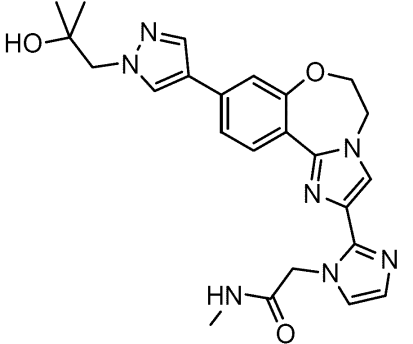
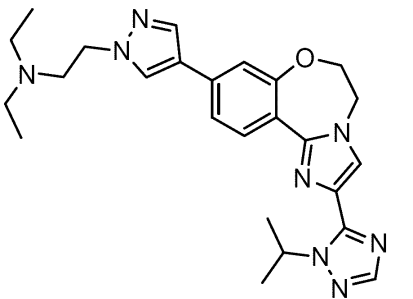
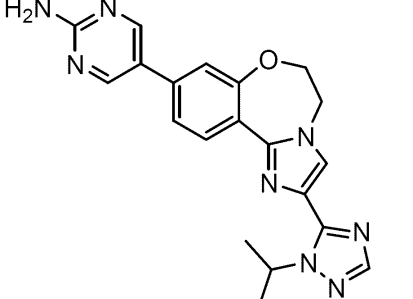
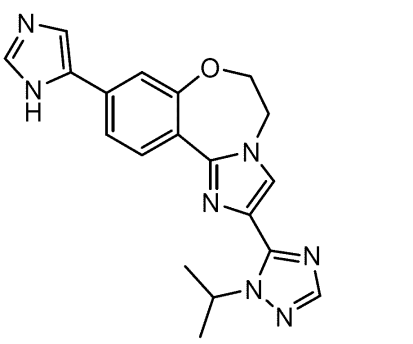
30

217		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
218		3-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン
219		5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-アミン
220		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-1-イル)エタノール

10

20

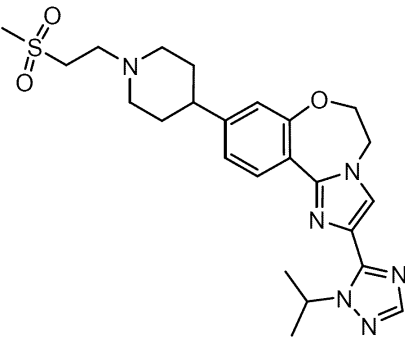
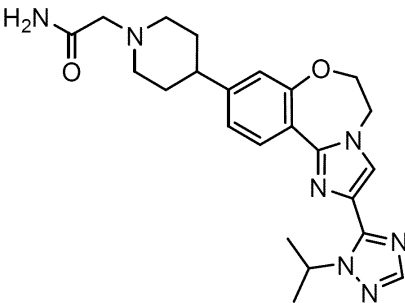
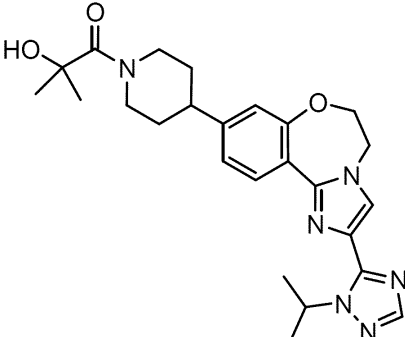
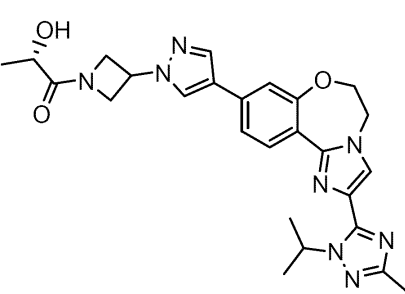
30

221		2-(2-(9-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-イミダゾ[1-1-イル])-N-メチルアセトアミド
222		N,N-ジエチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン
223		5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-アミン
224		9-(1H-イミダゾ[1-5-イル])-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

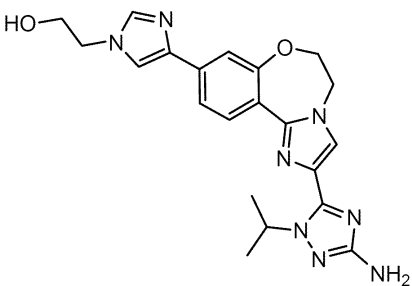
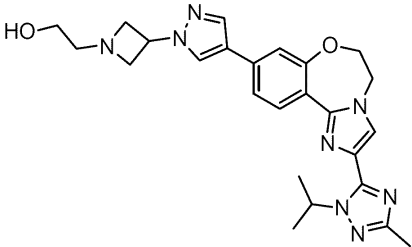
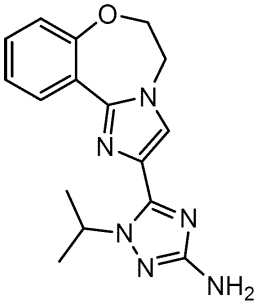
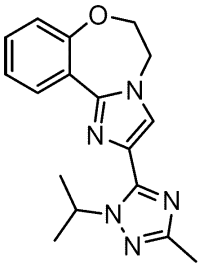
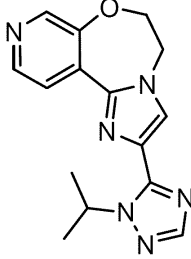
30

225		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
226		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド
227		2-ヒドロキシ-1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン
228		(2S)-2-ヒドロキシ-1-(3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン

10

20

30

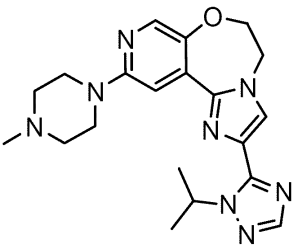
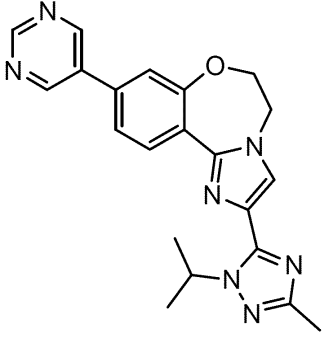
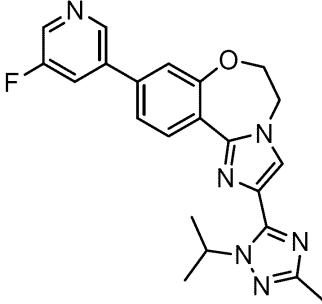
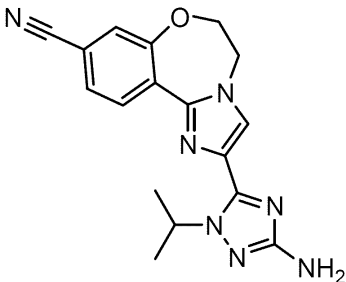
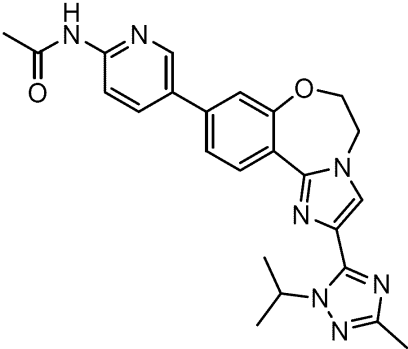
229		2-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール
230		2-(3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノール
231		5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
232		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
233		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

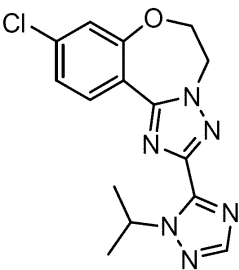
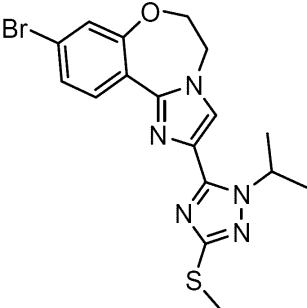
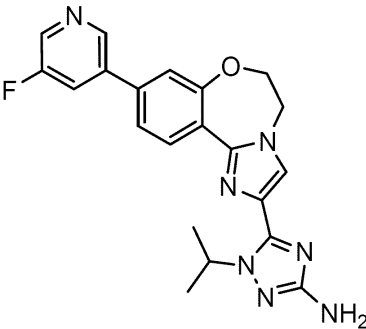
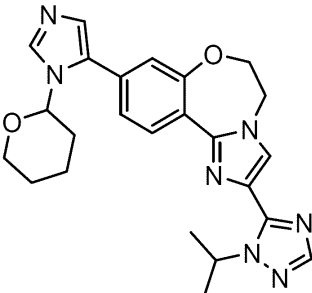
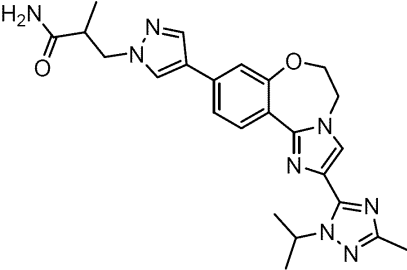
234		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン
235		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
236		9-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
237		2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル
238		N-(5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド

10

20

30

40

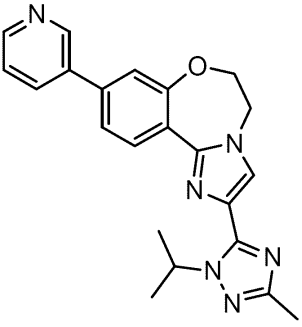
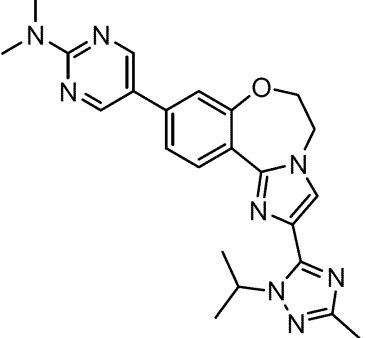
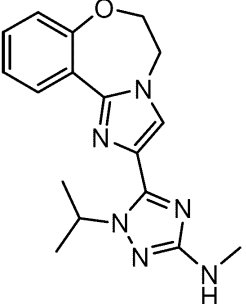
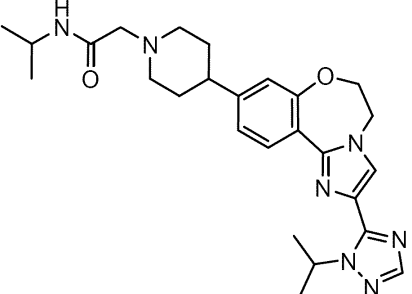
239		9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
240		9-ブromo-2-(1-イソプロピル-3-(メチルチオ)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
241		5-(9-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
242		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-イミダゾ[1,5-b]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
243		3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド

10

20

30

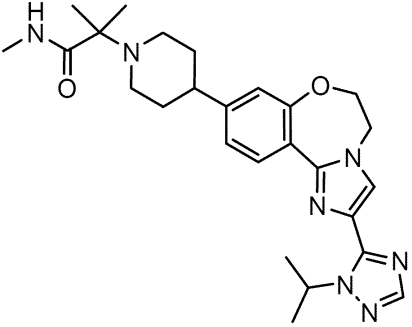
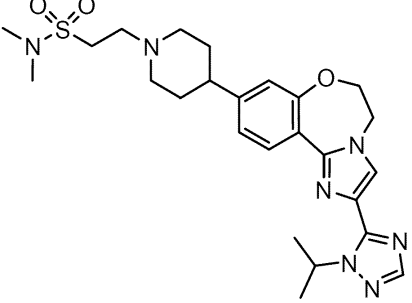
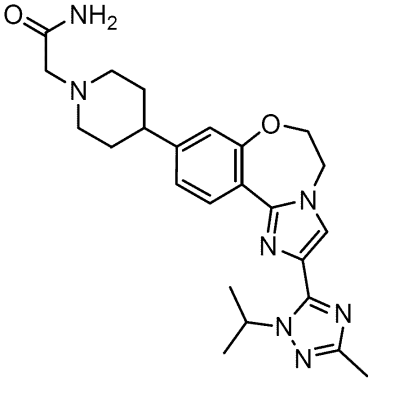
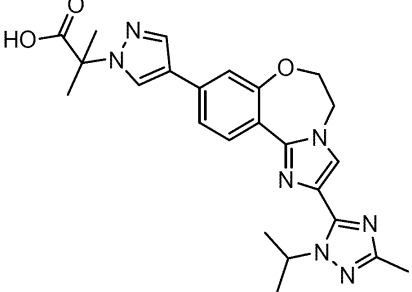
40

244		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
245		5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-N,N-ジメチルピリジン-2-アミン
246		5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-N-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-3-アミン
247		N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド

10

20

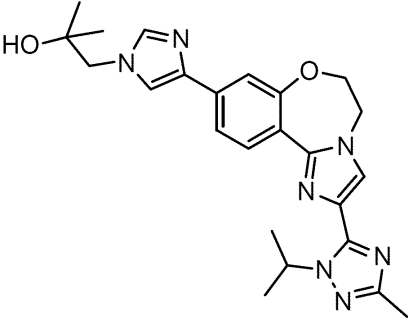
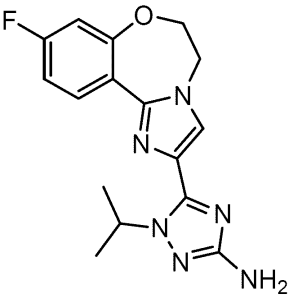
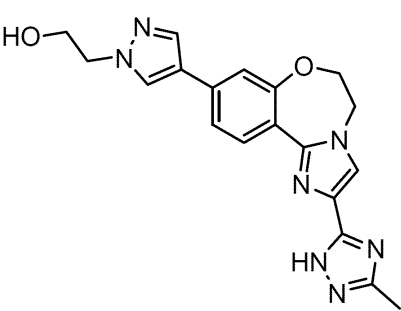
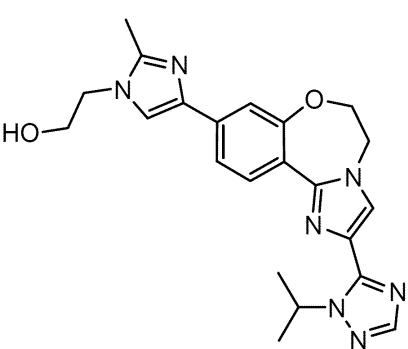
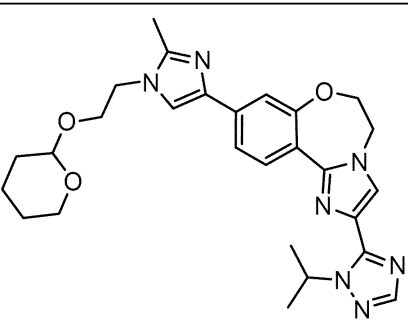
30

248		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド
249		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド
250		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル) アセトアミド
251		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

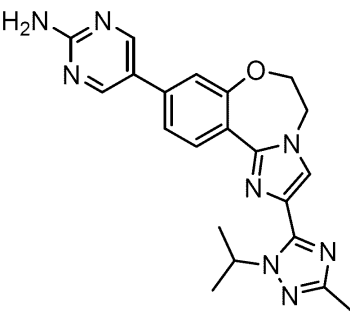
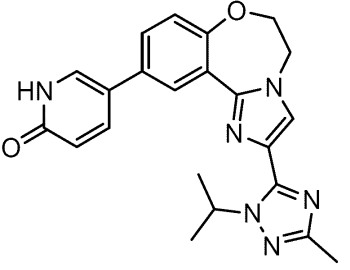
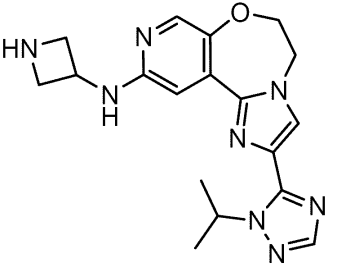
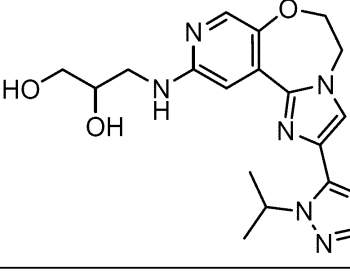
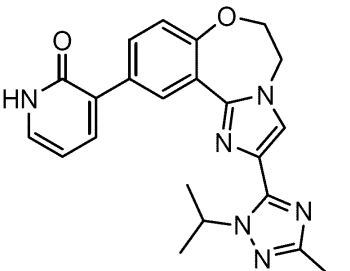
252		1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノール
253		5-(9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
254		2-(4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール
255		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノール
256		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

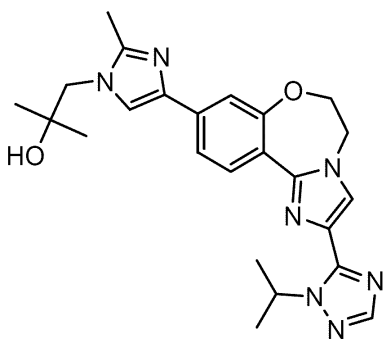
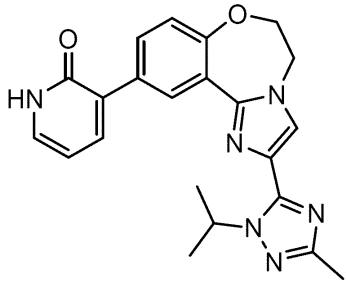
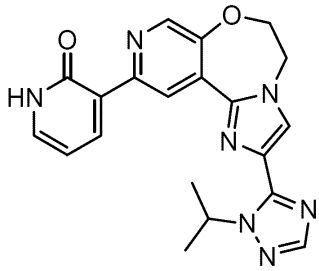
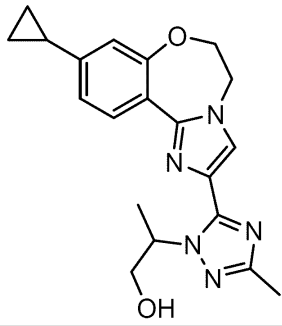
257		5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-アミン
258		5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン
259		
260		
261		N-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-アミン
262		3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イルアミノ)プロパン-1,2-ジオール
263		3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン

10

20

30

40

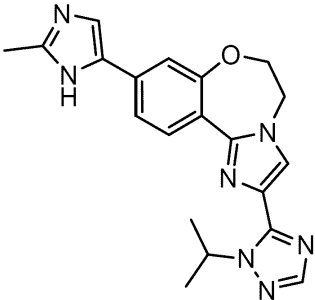
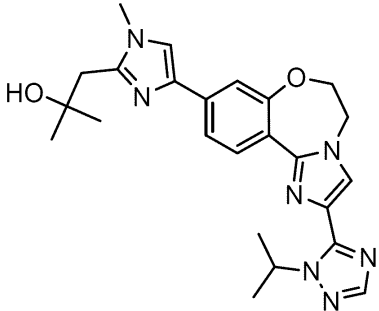
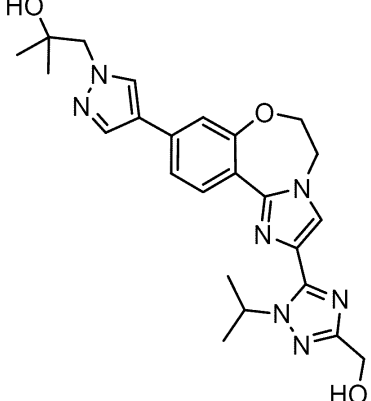
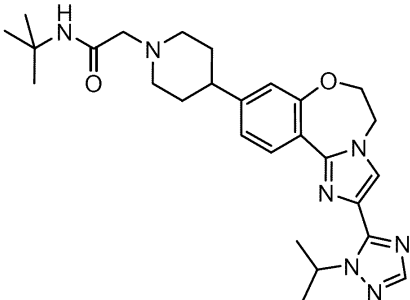
264		
265		1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
266		
267		
268		3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン
269		3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン
270		2-(5-(9-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール

10

20

30

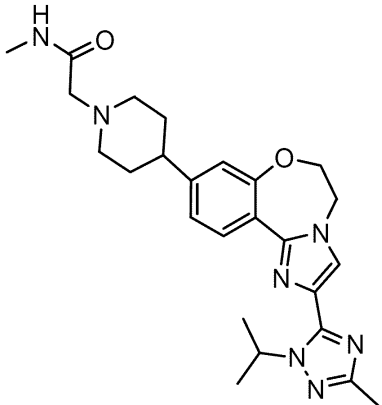
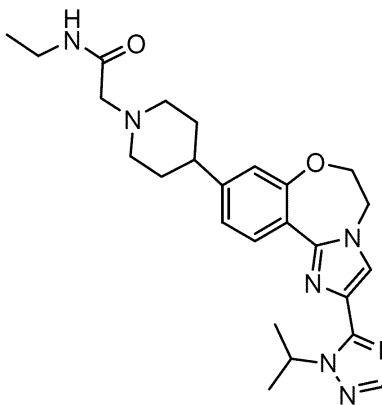
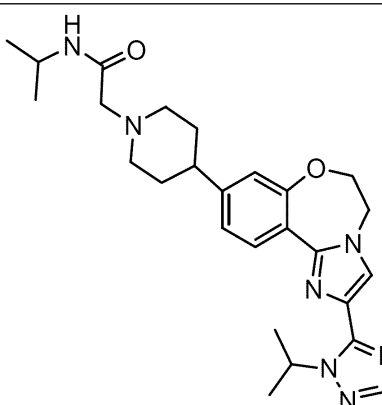
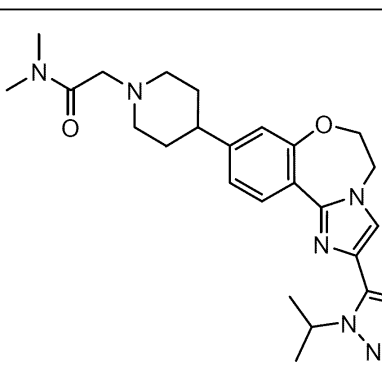
40

271		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
272		1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
273		1-(4-(2-(3-(ヒドロキシメチル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
274		N-tert-ブチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド

10

20

30

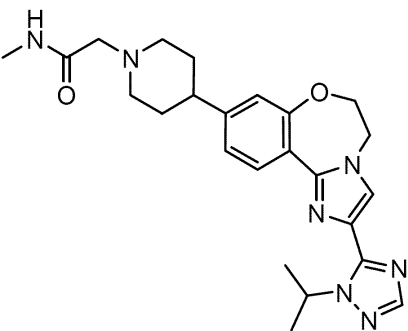
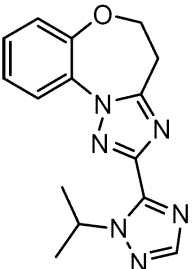
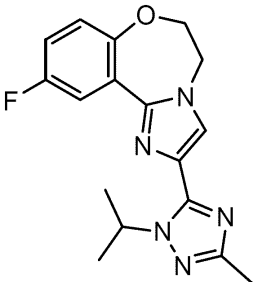
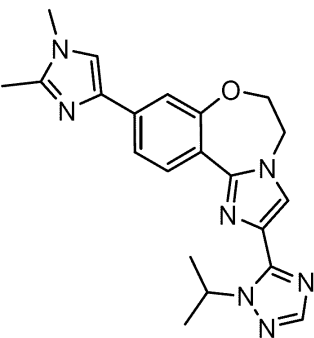
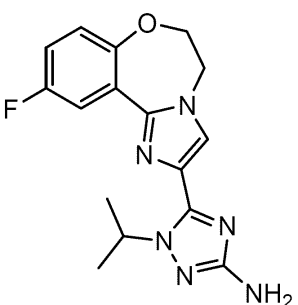
275		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド
276		N-エチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)アセトアミド
277		N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)アセトアミド
278		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド

10

20

30

40

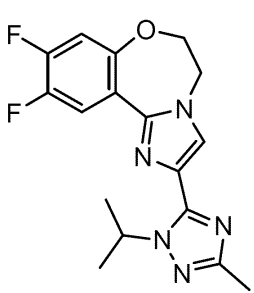
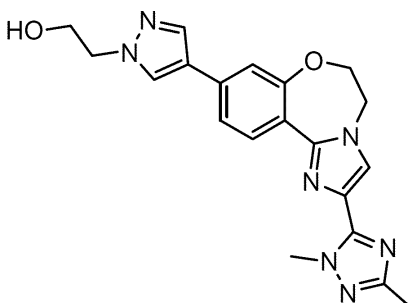
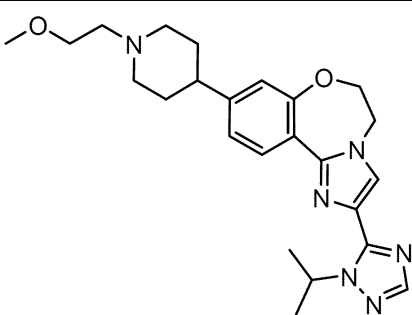
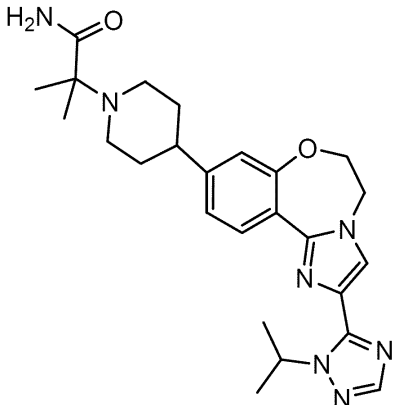
279		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド
280		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン
281		10-フルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
282		9-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
283		5-(10-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-3-アミン

10

20

30

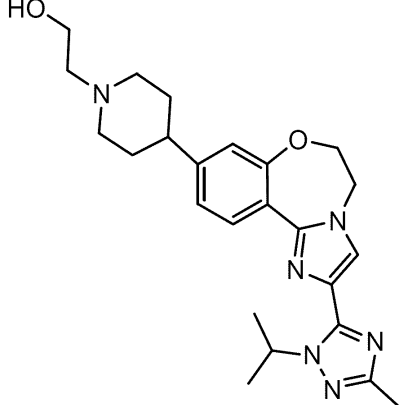
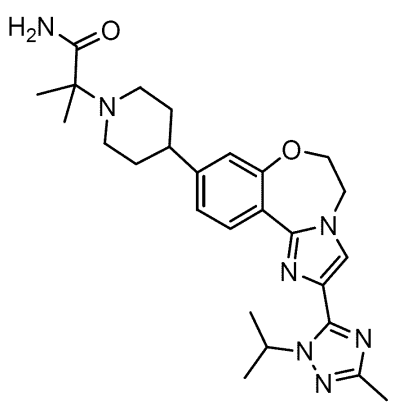
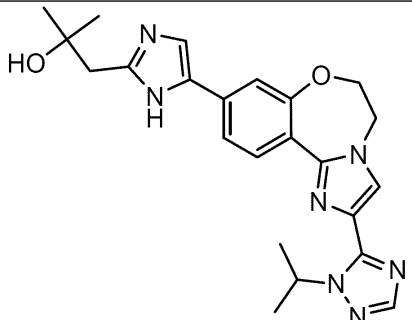
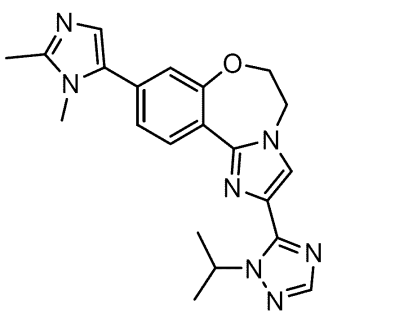
40

284		9,10-ジフルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
285		2-(4-(2-(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール
286		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
287		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド

10

20

30

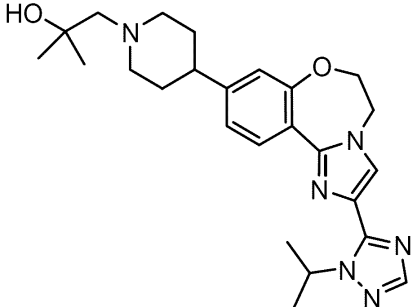
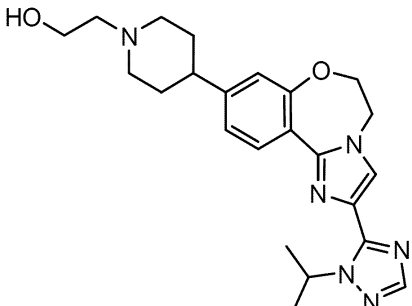
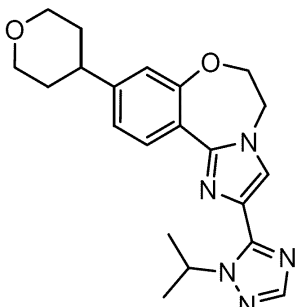
288		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール
289		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド
290		1-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
291		9-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

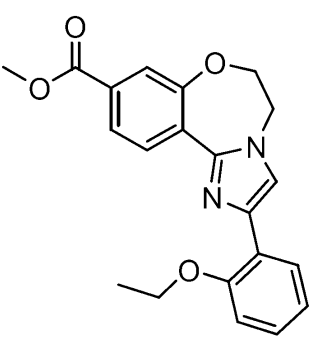
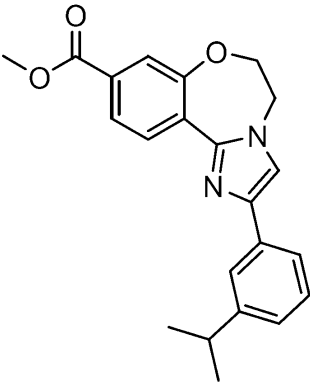
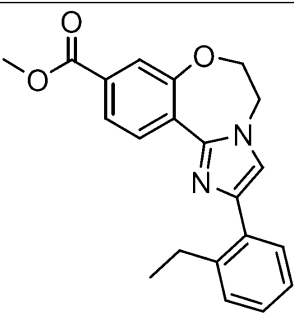
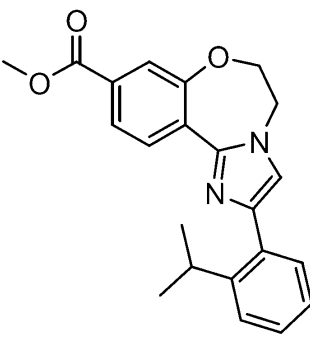
292		1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール
293		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール
294		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

【 0 1 0 6 】

表 2.

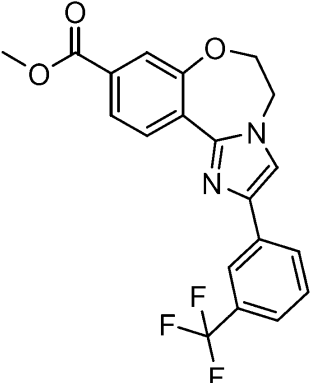
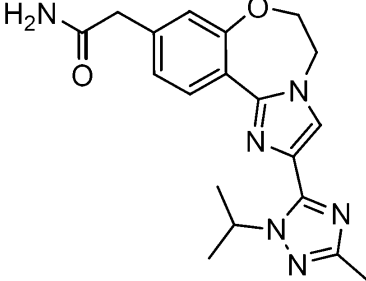
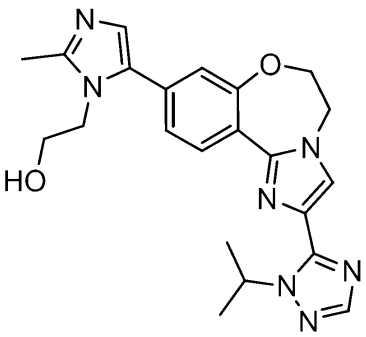
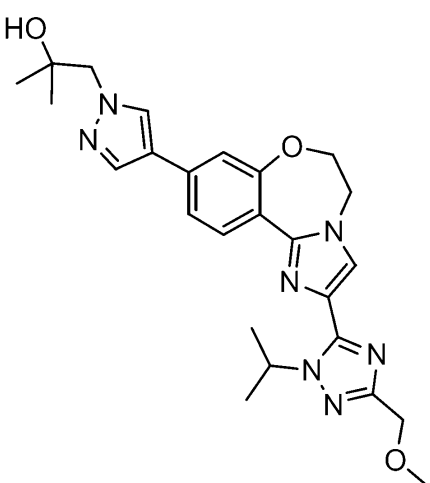
番号	構造式	名称
295		2-(2-エトキシフェニル)-5,6-ジ ヒドロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カ ルボン酸メチル
296		2-(3-イソプロピルフェニ ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン -9-カルボン酸メチル
297		2-(2-エチルフェニル)-5,6-ジヒ ドロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カ ルボン酸メチル
298		2-(2-イソプロピルフェニ ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン -9-カルボン酸メチル

10

20

30

40

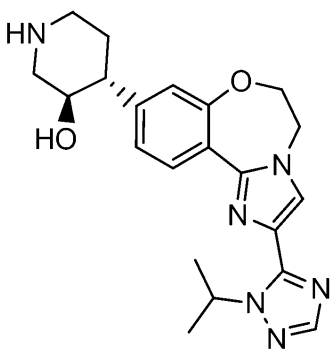
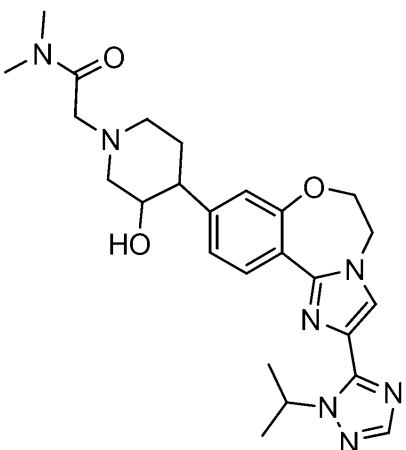
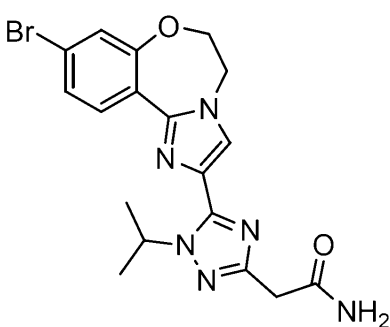
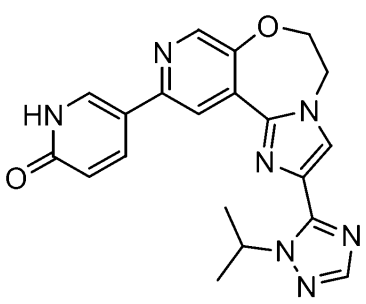
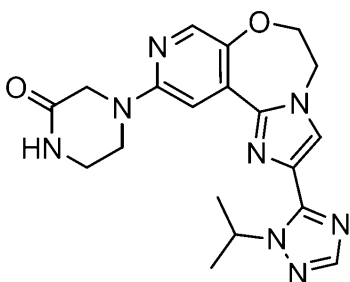
299		2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル
300		2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アセトアミド
301		2-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノール)-2-メチル-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)エタノール
302		1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

10

20

30

40

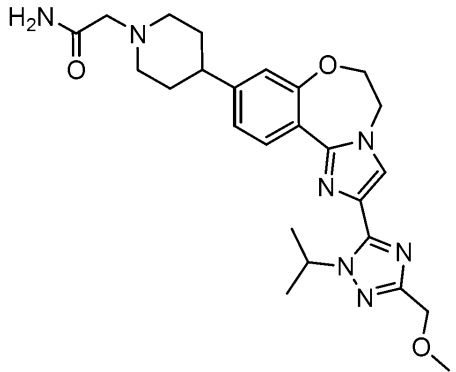
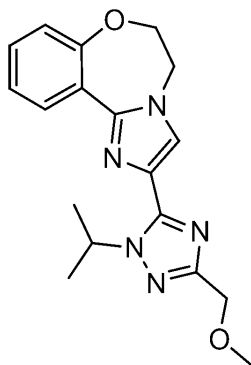
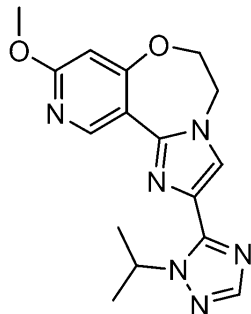
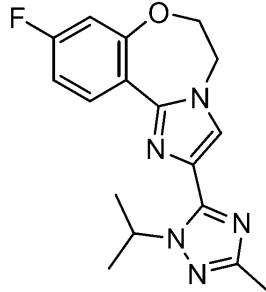
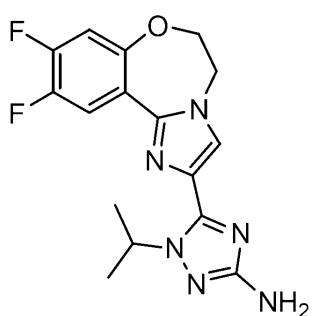
303		(3R, 4R)-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-3-オール
304		ラセミ体-シス/トランス-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド
305		2-(5-(9-ブromo-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) アセトアミド
306		5-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[4, 3-f][1, 4]オキサゼピン-10-イル) ピリジン-2(1H)-オン
307		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[4, 3-f][1, 4]オキサゼピン-10-イル) ピペラジン-2-オン

10

20

30

40

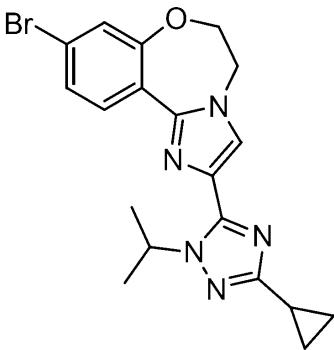
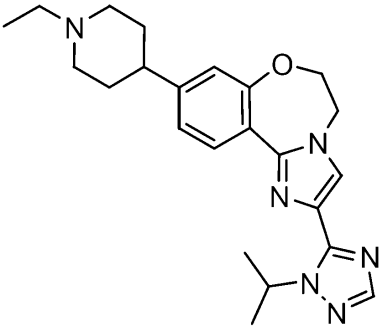
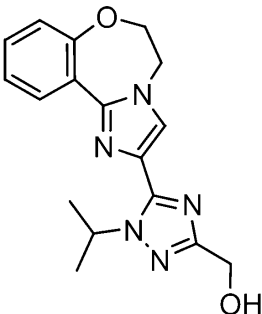
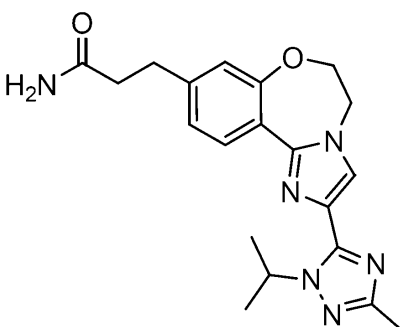
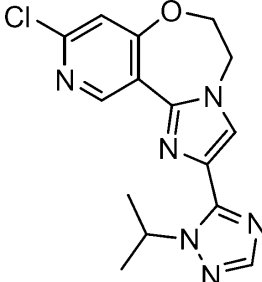
308		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド
309		2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン
310		2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン
311		9-フルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン
312		5-(9, 10-ジフルオロ-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン

10

20

30

40

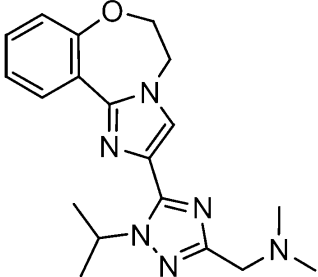
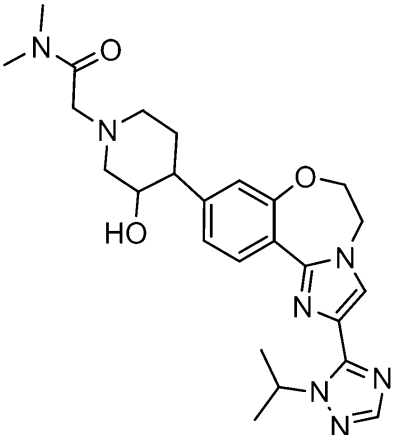
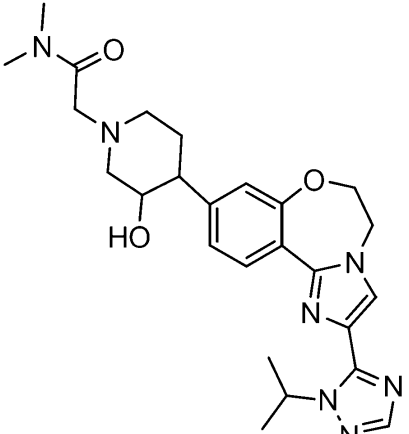
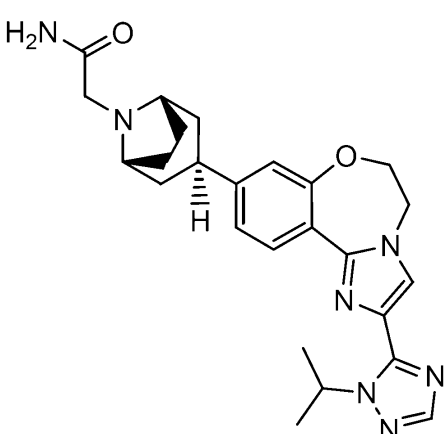
313		9-ブロモ-2-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
314		9-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
315		(5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-3-イル)メタノール
316		3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)プロパンアミド
317		9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾ-ル-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

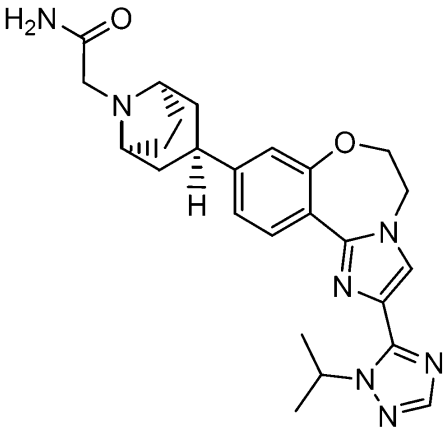
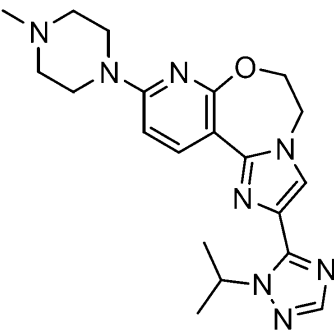
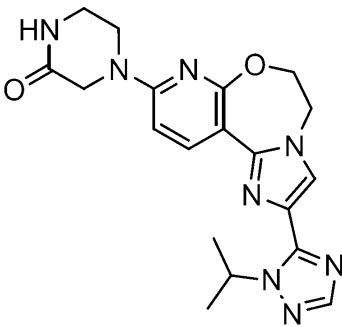
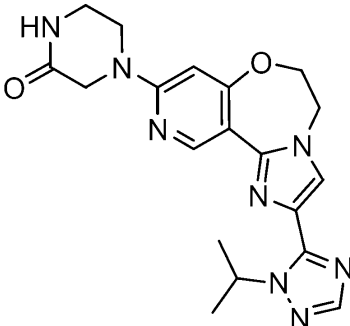
318		1-(5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン
319		ラセミ体-シス-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
320		ラセミ体-トランス-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
321		2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-8-アザビスクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド

10

20

30

40

322		2-((1R, 3S, 5S)-3-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)-8-アザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)アセトアミド
323		2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン
324		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペラジン-2-オン
325		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペラジン-2-オン
326		

10

20

30

40

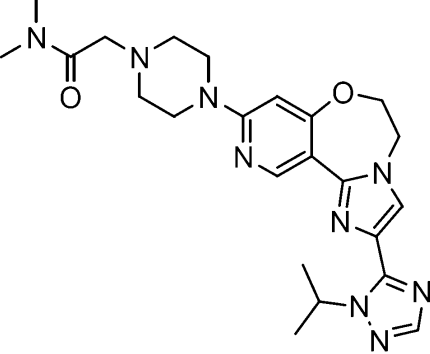
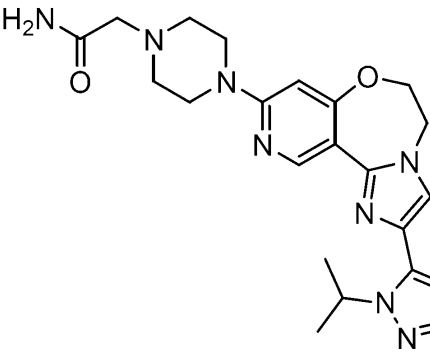
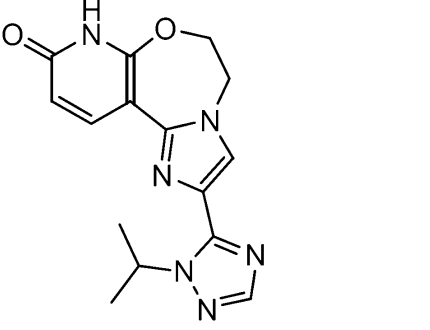
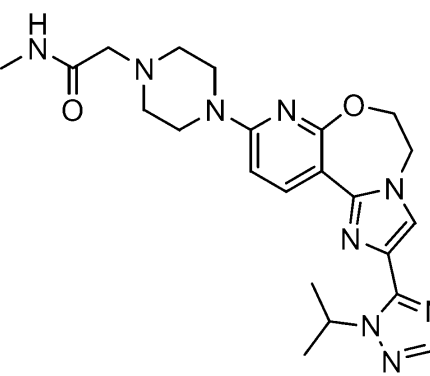
327		4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-10-イル) ピリジン-2(1H)-オン
328		(3R, 4S)-4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-3-オール
329		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド
330		2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N, 2-ジメチルプロパンアミド

10

20

30

40

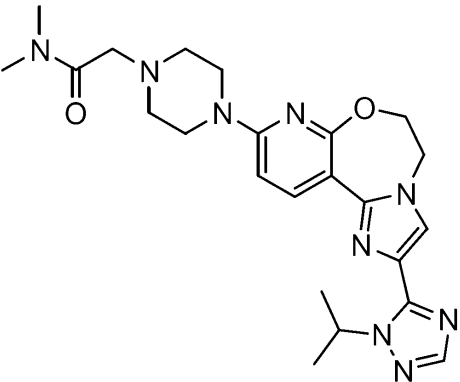
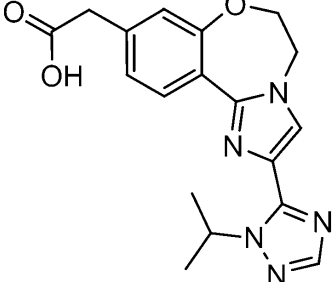
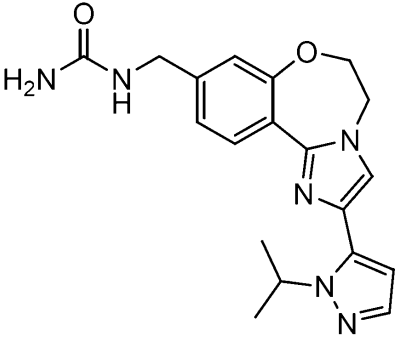
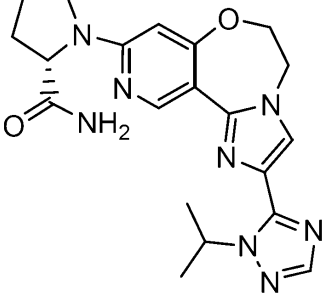
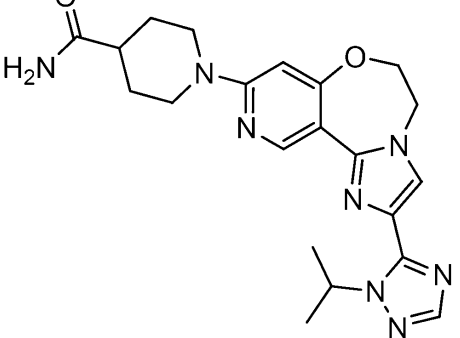
331		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
332		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド
333		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9(8H)-オン
334		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド

10

20

30

40

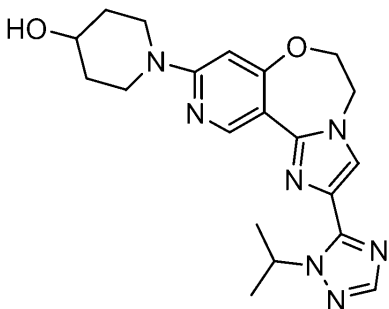
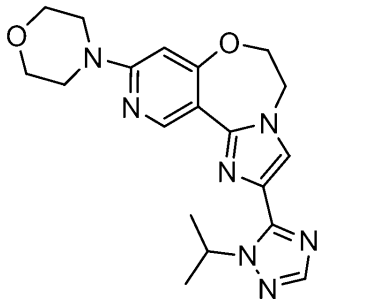
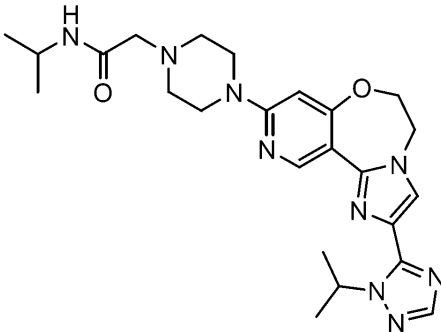
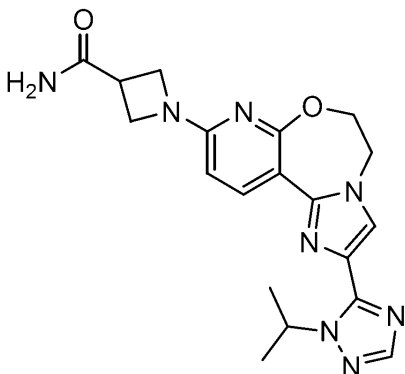
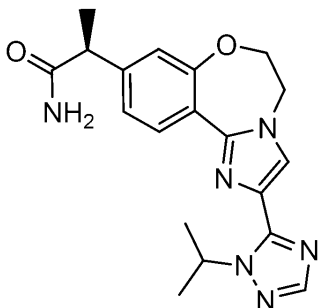
335		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
336		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) 酢酸
337		1-((2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) メチル) 尿素
338		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピロリジン-2-カルボキシアミド
339		1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-4-カルボキシアミド

10

20

30

40

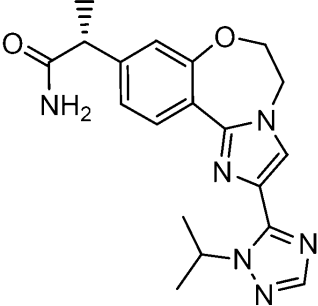
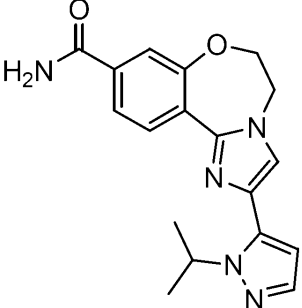
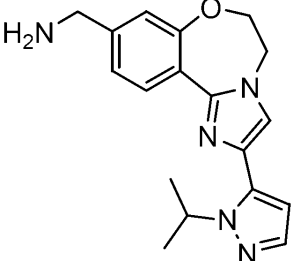
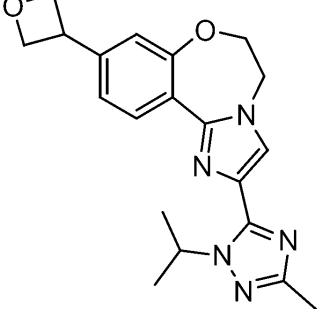
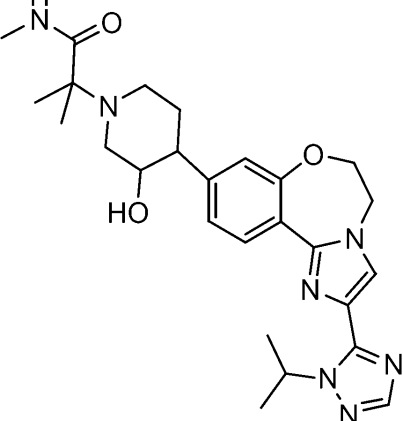
340		1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4- トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒド ロイミダゾ[1, 2-d]ピリド [3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イ ル) ピペリジン-4-オール
341		2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-ト リアゾール-5-イル)-9-モルホリノ -5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピ リド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン
342		N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソ プロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール -5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキ サゼピン-9-イル) ピペラジン-1- イル) アセトアミド
343		1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4- トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒド ロイミダゾ[1, 2-d]ピリド [3, 2-f][1, 4]オキサゼピン-9-イ ル) アゼチジン-3-カルボキシアミ ド
344		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル -1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イ ル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミ ダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン -9-イル) プロパンアミド

10

20

30

40

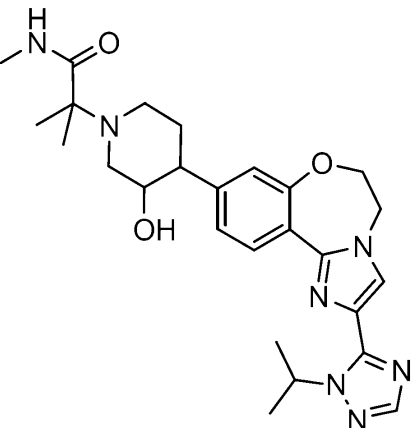
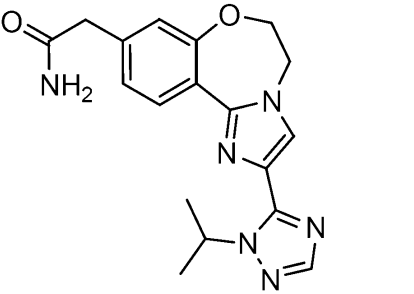
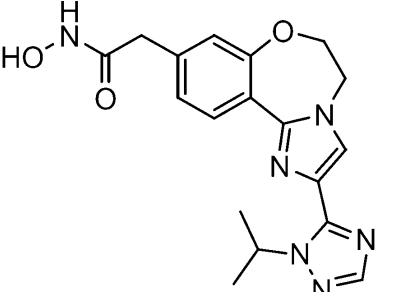
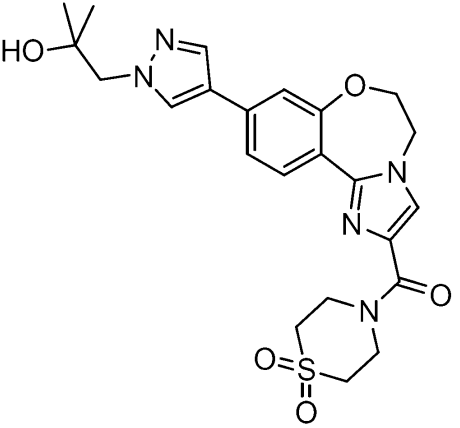
345		(2R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) プロパンアミド
346		2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキシアミド
347		(2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) メタンアミン
348		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
349		2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド

10

20

30

40

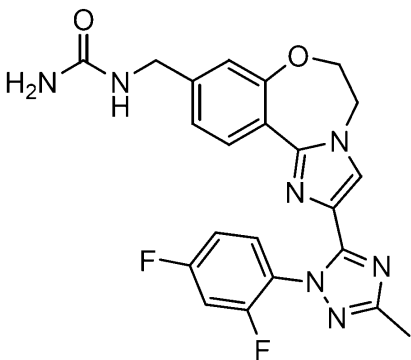
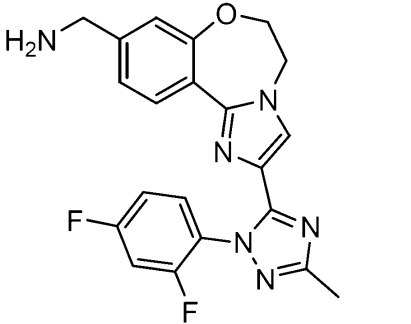
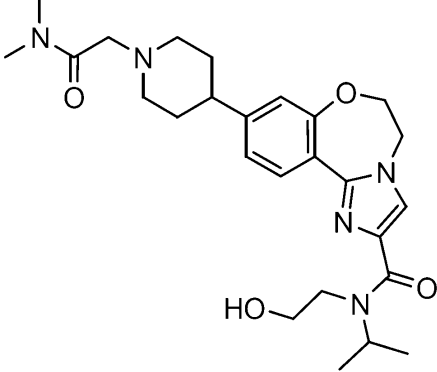
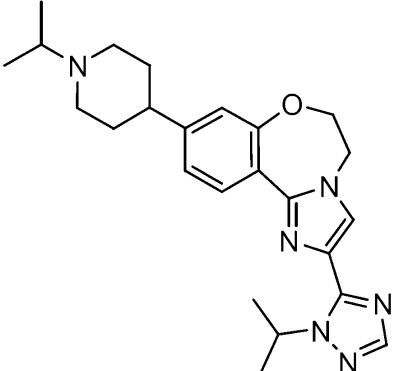
350		2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド
351		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アセトアミド
352		N-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アセトアミド
353		(9-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン

10

20

30

40

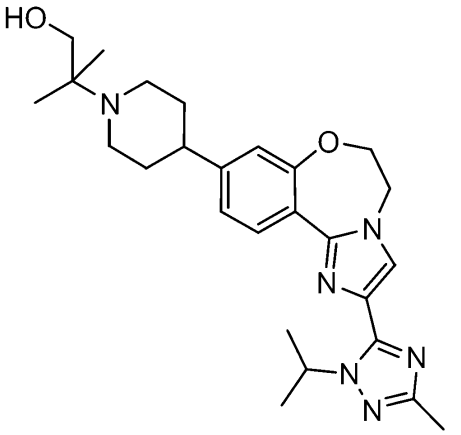
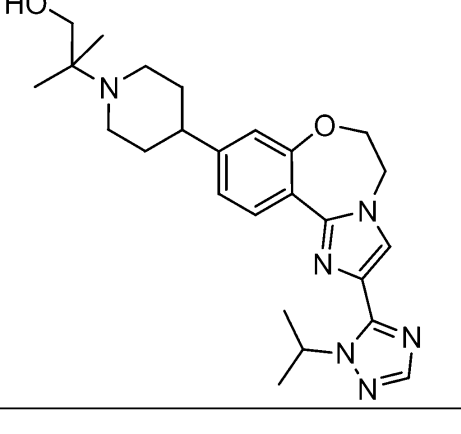
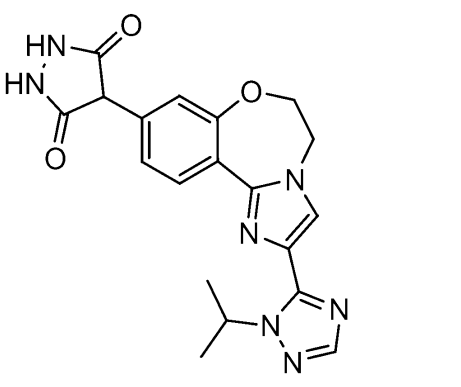
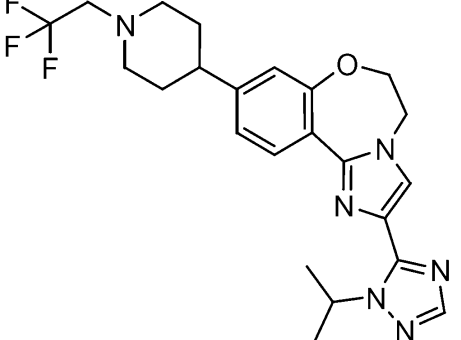
354		1-((2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)尿素
355		(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタンアミン
356		9-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシアミド
357		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

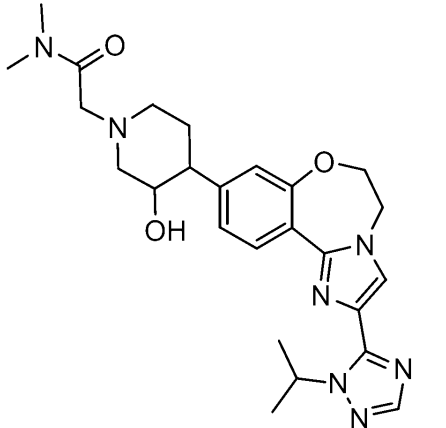
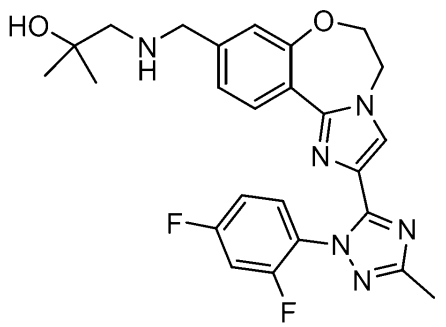
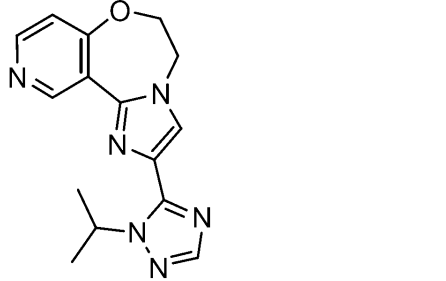
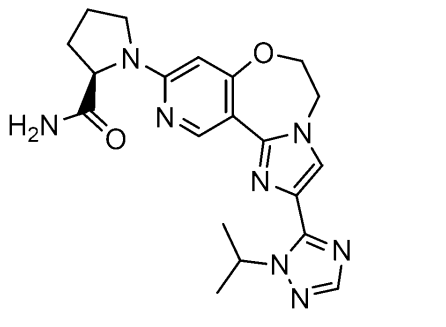
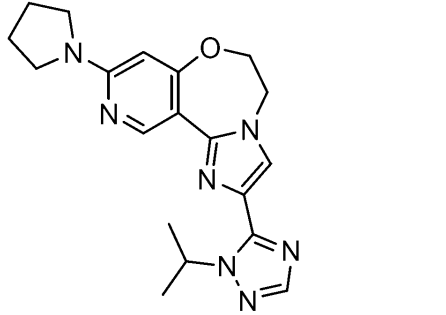
358		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール
359		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール
360		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピラゾリジン-3,5-ジオン
361		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル) ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

362		2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
363		1-((2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール
364		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン
365		(2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
366		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

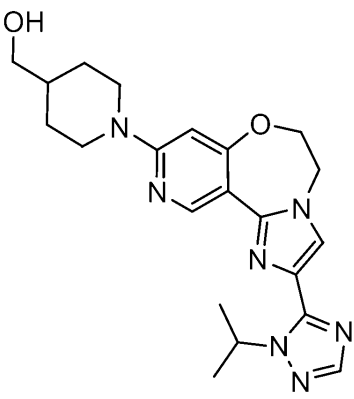
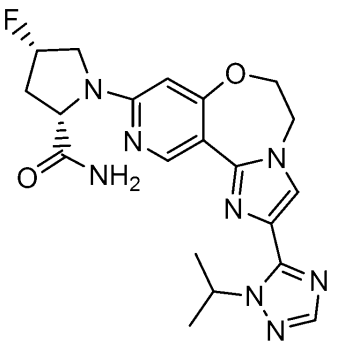
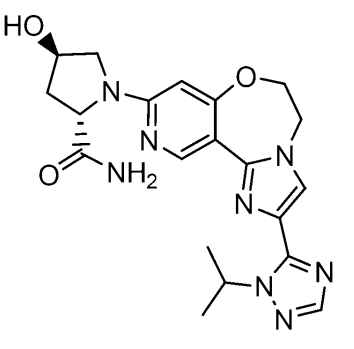
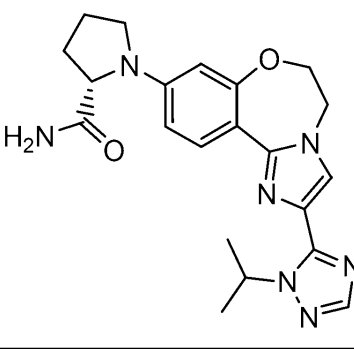
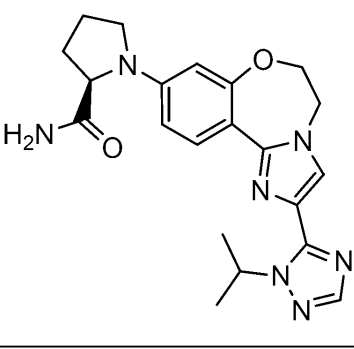
367		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
368		(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
369		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
370		1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-3-オール
371		(3R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-3-オール

10

20

30

40

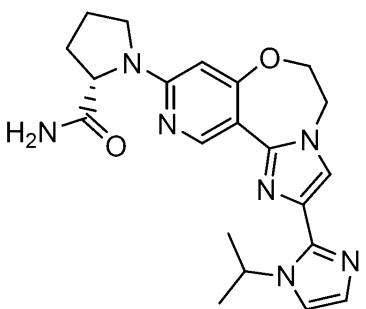
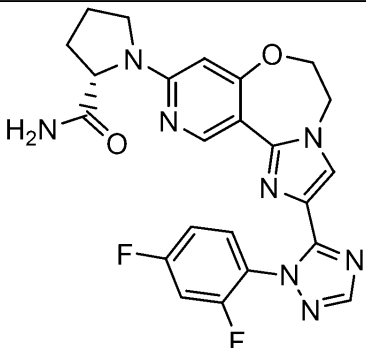
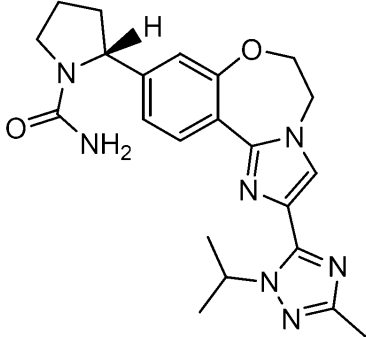
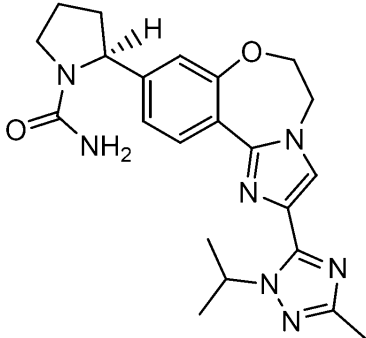
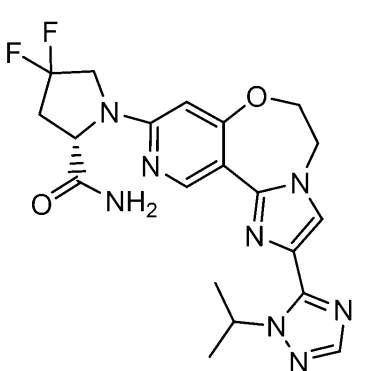
372		(1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール
373		(2S,4S)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
374		(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
375		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
376		(2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

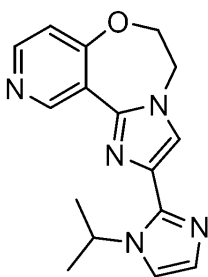
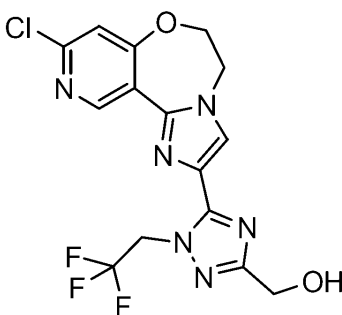
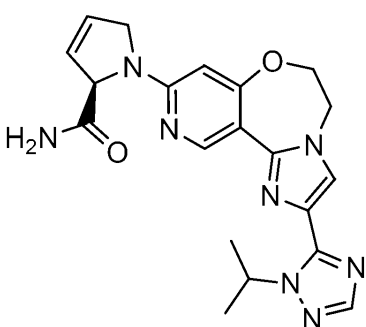
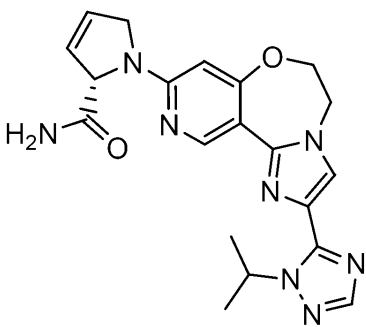
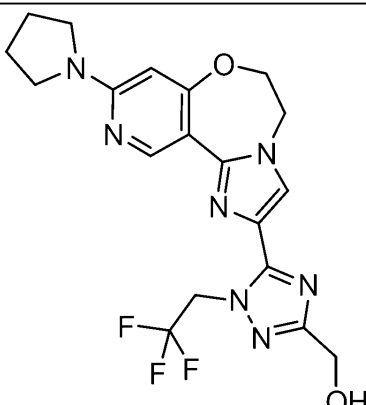
377		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
378		(2S)-1-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
379		(2R)-2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-1-カルボキシアミド
380		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-1-カルボキシアミド
381		(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

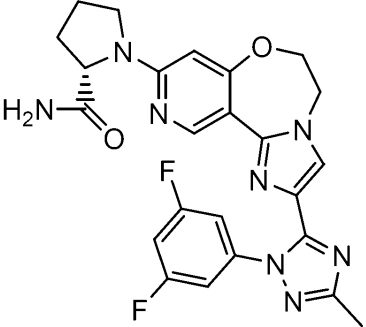
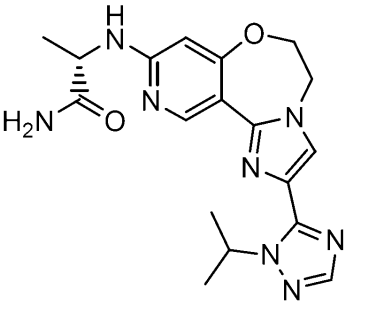
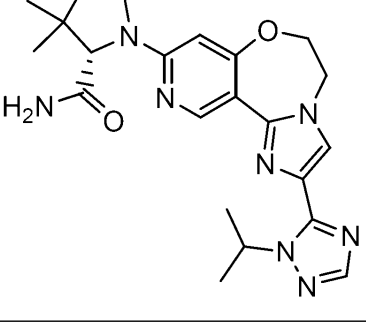
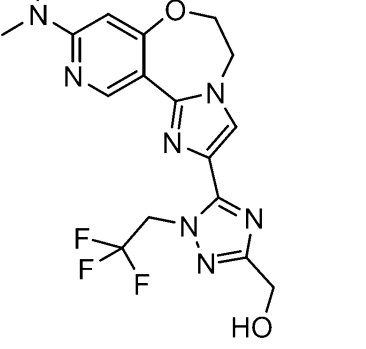
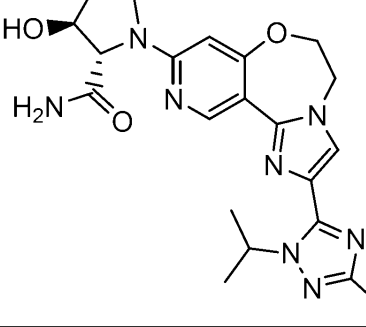
386		2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾ l-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン
387		(5-(9-クロロ-5,6-ジヒドロイミ ダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4] オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2- トリフルオロエチル)-1H-1,2,4- トリアゾール-3-イル)メタノール
388		(2R)-1-(2-(1-イソプロピル -1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン-9-イル)-2,5-ジヒドロ -1H-ピロール-2-カルボキシアミ ド
389		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル -1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン-9-イル)-2,5-ジヒドロ -1H-ピロール-2-カルボキシアミ ド
390		(5-(9-(ピロリジン-1-イル)-5,6- ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イ ル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イ ル)メタノール

10

20

30

40

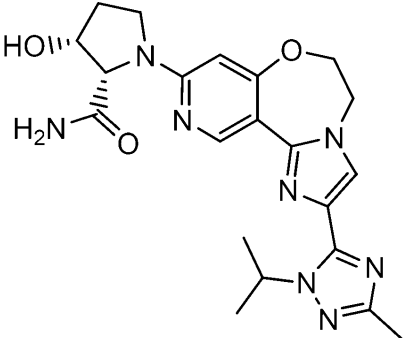
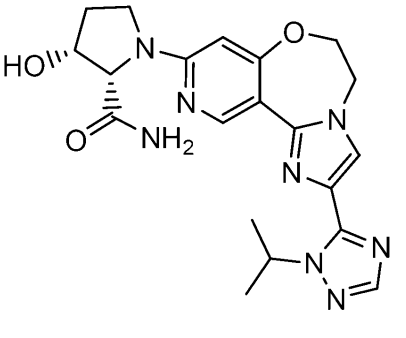
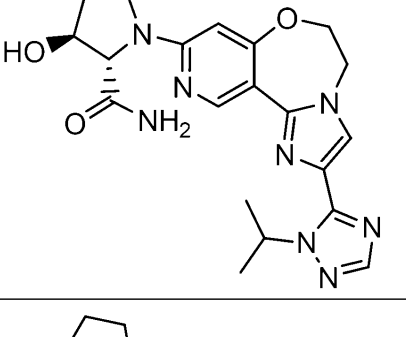
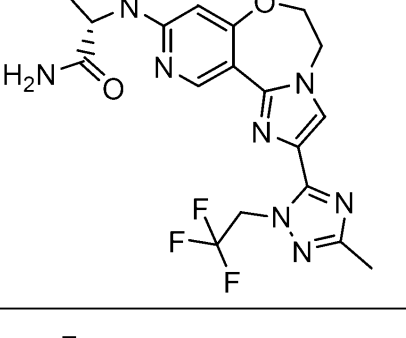
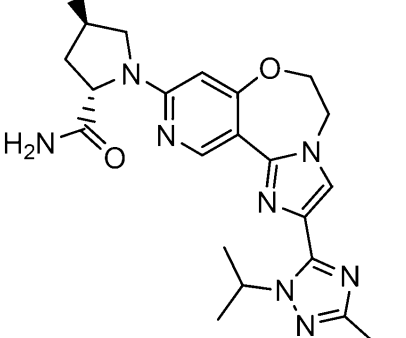
391		(2S)-1-(2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
392		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド
393		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3,3-ジメチルピロリジン-2-カルボキシアミド
394		(5-(9-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール
395		(2S,3S)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

396		(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
397		(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
398		(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
399		(2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
400		(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

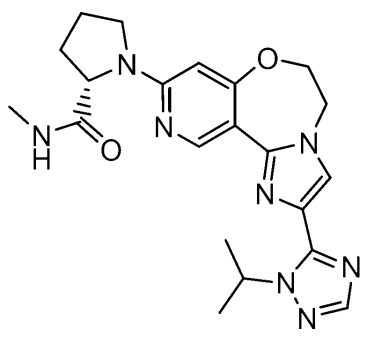
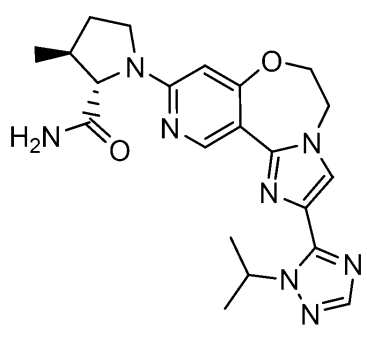
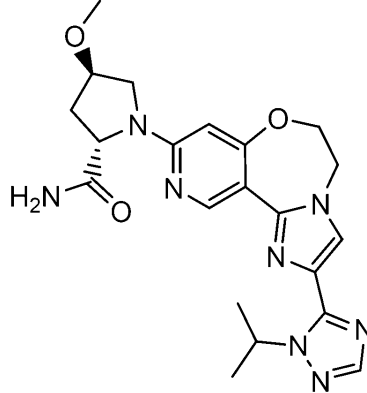
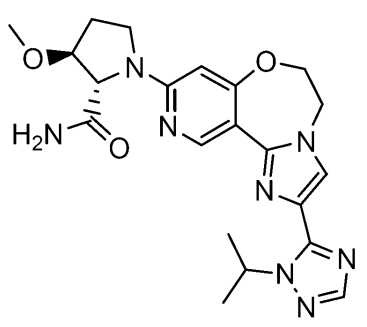
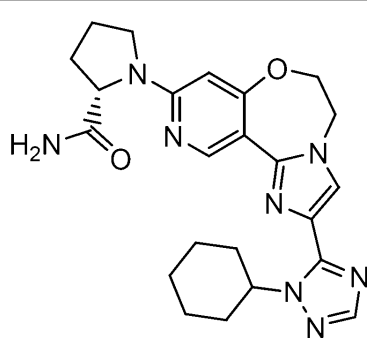
401		(2S, 4R)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
402		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチルピロリジン-2-カルボキシアミド
403		1-イソプロピル-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-3-カルボキシアミド
404		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセトアミド

10

20

30

40

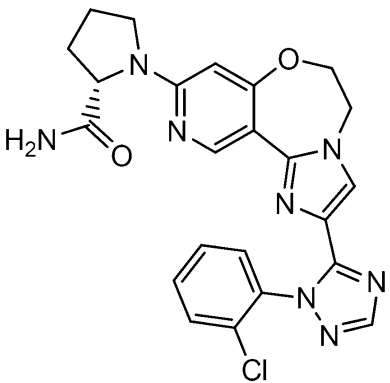
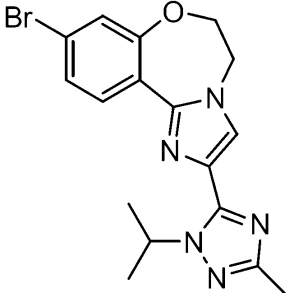
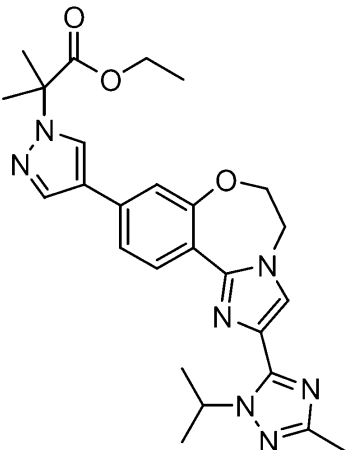
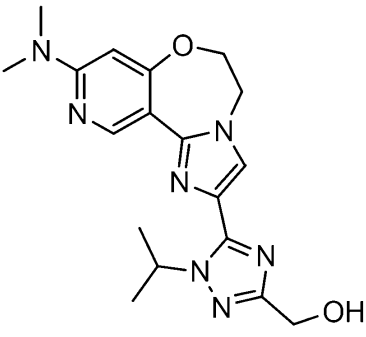
405		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキシアミド
406		(2S,3S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3-メチルピロリジン-2-カルボキシアミド
407		(2S,4R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-4-メトキシピロリジン-2-カルボキシアミド
408		(2S,3S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3-メトキシピロリジン-2-カルボキシアミド
409		(2S)-1-(2-(1-シクロヘキシル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

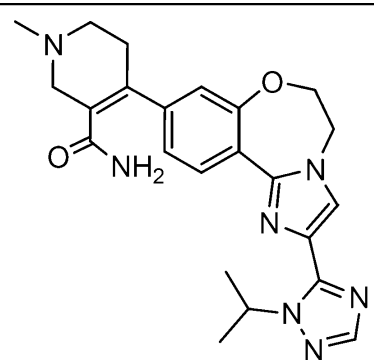
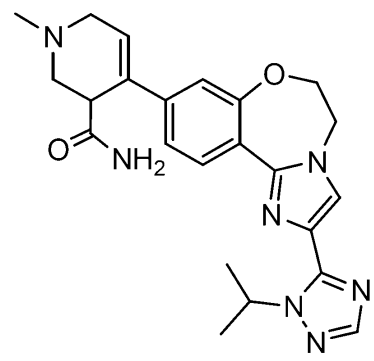
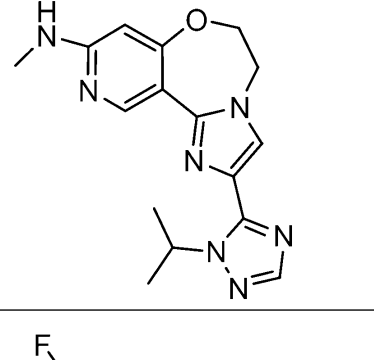
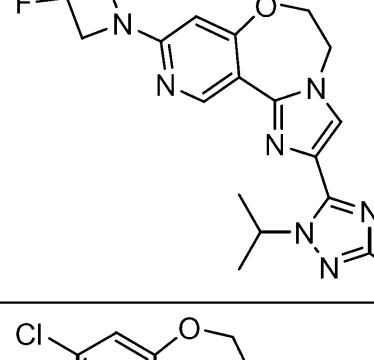
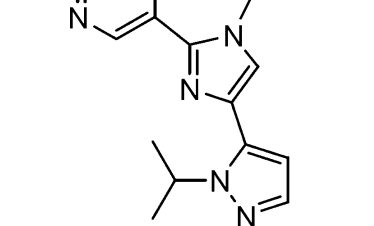
410		(2S)-1-(2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル) ピロリジン-2-カルボキシアミド
411		9-ブromo-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
412		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチル
413		(5-(9-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル) メタノール

10

20

30

40

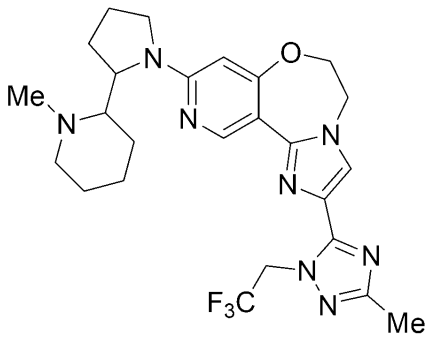
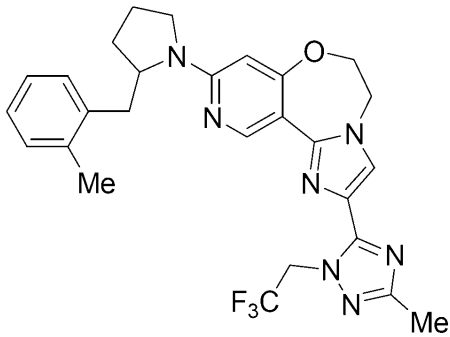
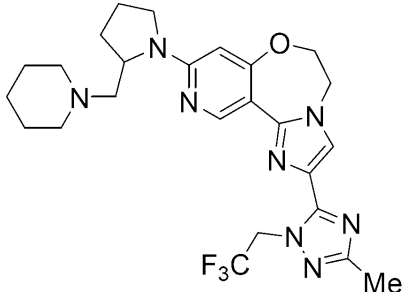
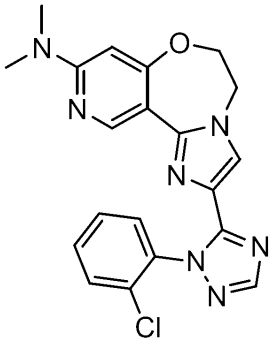
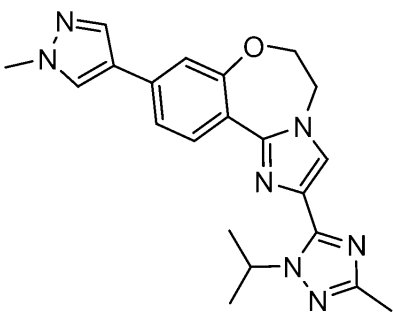
414		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1,2,5,6-テトラヒ ドロピリジン-3-カルボキシアミ ド
415		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒ ドロピリジン-3-カルボキシアミ ド
416		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-イル)-N-メチル -5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピ リド[3,4-f][1,4]オキサゼピン -9-アミン
417		(5-(9-(3,3-ジフルオロアゼチジ ン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダ ゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オ キサゼピン-2-イル)-1-イソプロ ピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イ ル)メタノール
418		9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H- ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

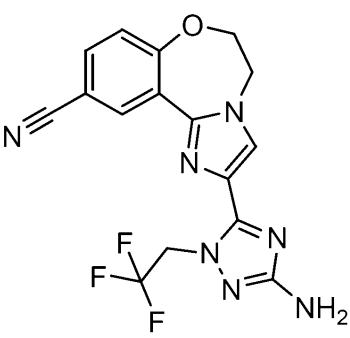
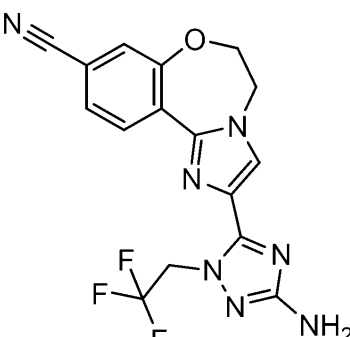
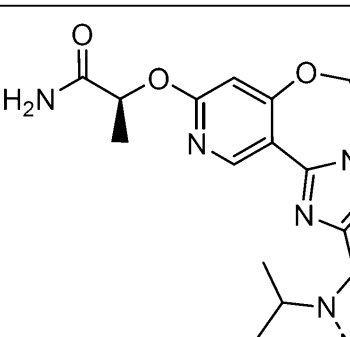
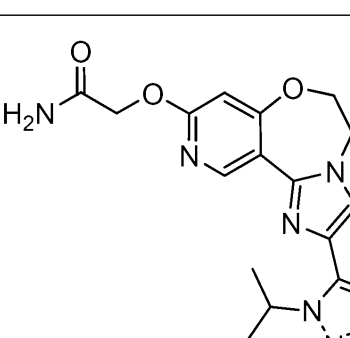
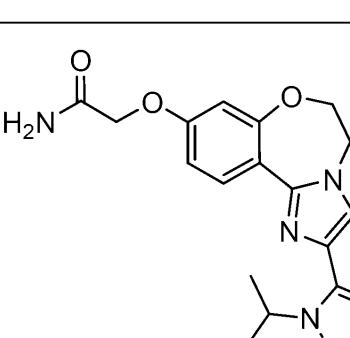
419		2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフル オロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾ ール-5-イル)-9-(2-(1-メチルピペ リジン-2-イル)ピロリジン-1-イ ル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン
420		2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフル オロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾ ール-5-イル)-9-(2-(2-メチルベン ジル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジ ヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン
421		2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフル オロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾ ール-5-イル)-9-(2-(ピペリジン-1- イルメチル)ピロリジン-1-イ ル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン
422		2-(1-(2-クロロフェニ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-N,N-ジメチル-5,6-ジヒドロ イミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-ア ミン
423		2-(1-イソプロピル-3-メチル -1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール -4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f] イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピ ン

10

20

30

40

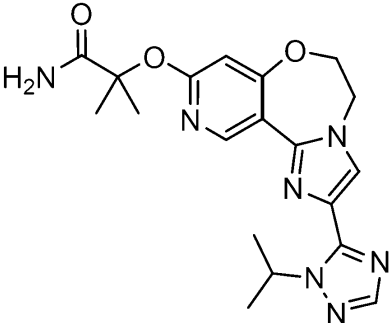
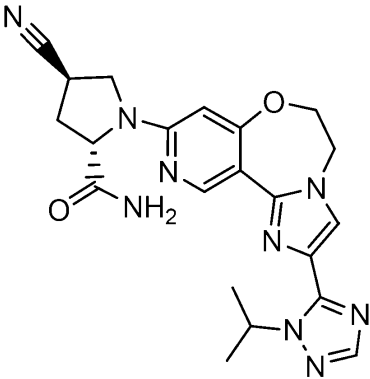
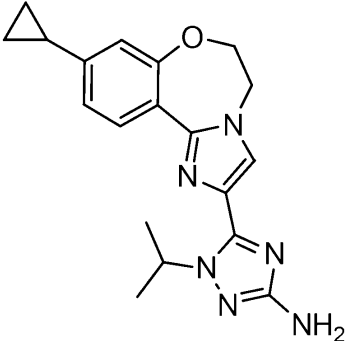
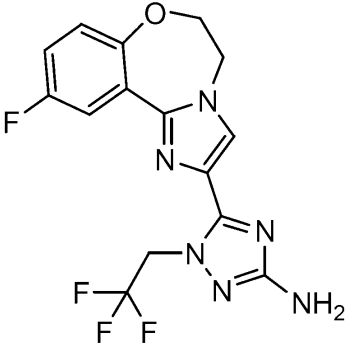
424		2-(3-アミノ-1-(2,2,2-トリフル オロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾ ール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ [f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサ ゼピン-10-カルボニトリル
425		2-(3-アミノ-1-(2,2,2-トリフル オロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾ ール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ [f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサ ゼピン-9-カルボニトリル
426		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル -1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン-9-イルオキシ)プロパン アミド
427		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)アセトアミド
428		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)アセトアミド

10

20

30

40

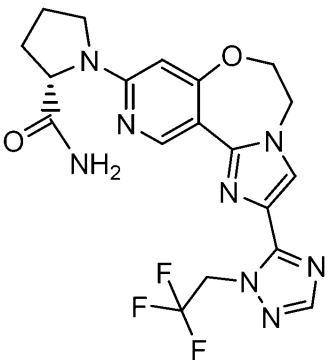
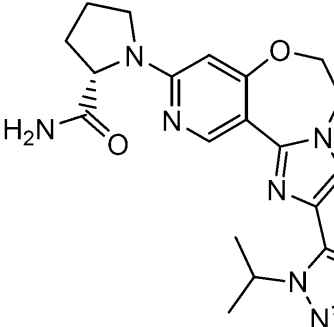
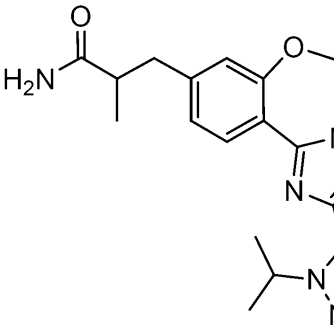
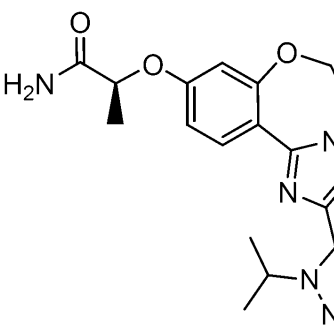
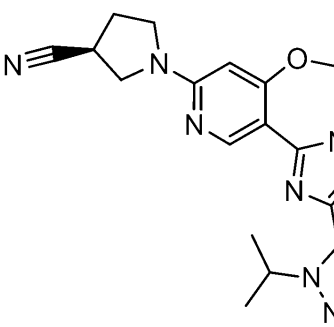
429		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)-2-メチルプロパンアミ ド
430		(2S,4R)-4-シアノ-1-(2-(1-イソ プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール -5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン-9-イル)ピロリジン-2- カルボキシアミド
431		5-(9-シクロプロピル-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イ ル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-ト リアゾール-3-アミン
432		5-(10-フルオロ-5,6-ジヒドロベ ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オ キサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-ト リフルオロエチル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-3-アミン

10

20

30

40

433		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
434		(2S)-1-(2-(1-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
435		3-(2-(1-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチルプロパンアミド
436		(2S)-2-(2-(1-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
437		(3S)-1-(2-(1-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-3-カルボニトリル

10

20

30

40

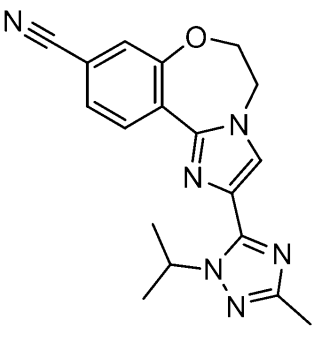
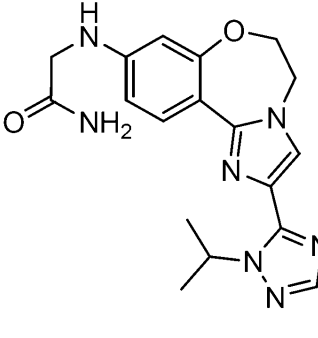
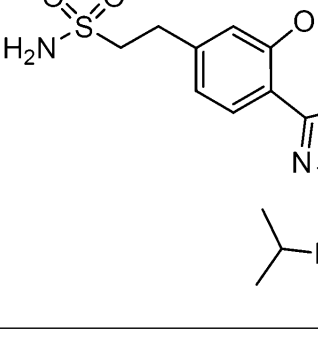
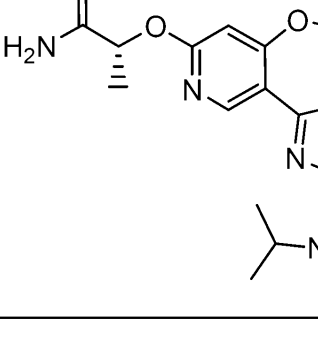
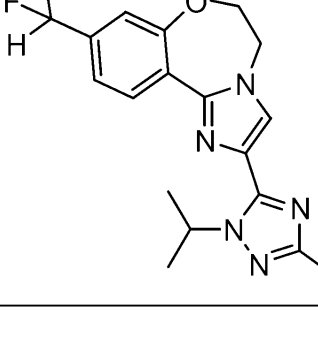
438		N-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
439		2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパン-1-オール
440		2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
441		N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
442		5-(10-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

10

20

30

40

443		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル
444		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセトアミド
445		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)エタンスルホンアミド
446		(R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
447		9-(ジフルオロメチル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

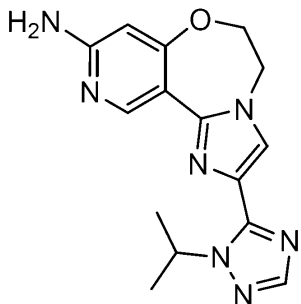
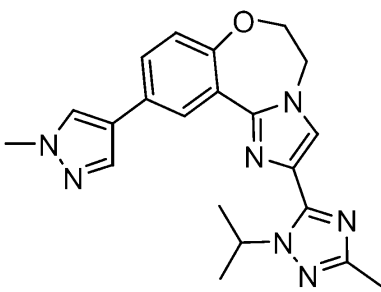
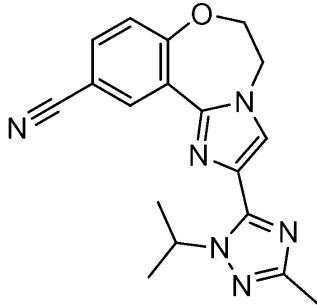
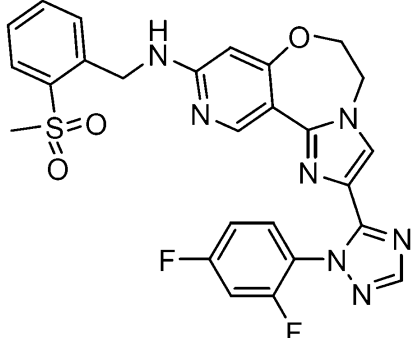
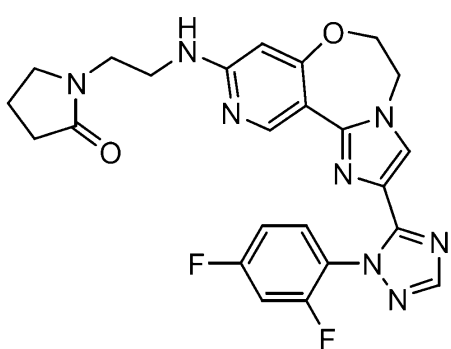
448		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ル)-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒ ドロピリジン-3-カルボキシアミ ド
449		4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ル)-1-メチル-1,2,3,6-テトラヒ ドロピリジン-3-カルボキシアミ ド
450		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イ ルアミノ)-1-(1-メチル-1H-イミ ダゾ1-2-イル)エタノール
451		2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチ ル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-5,6-ジヒドロイミダゾ [1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキ サゼピン-9-アミン
452		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)-3-メチルブタンアミド

10

20

30

40

453		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド [3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
454		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
455		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボニトリル
456		2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)ベンジル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
457		1-(2-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)エチル)ピロリジン-2-オン

10

20

30

40

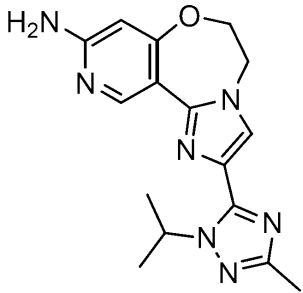
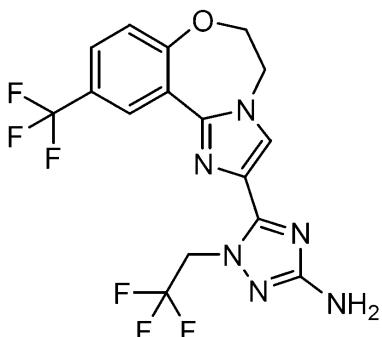
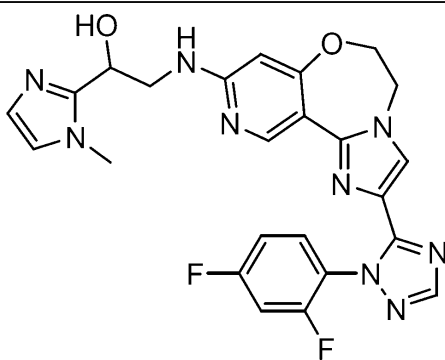
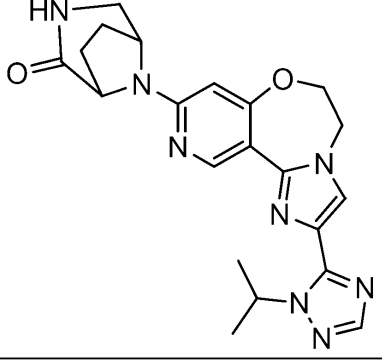
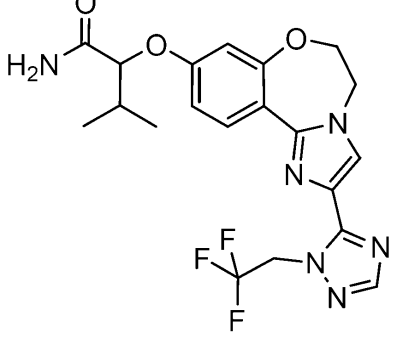
458		2-((2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)アミノ)アセトアミド
459		1-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキシアミド
460		2-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)(メチル)アミノ)アセトアミド
461		N-(3-(1H-イミダゾ[1,2-d]ピリド-5-イル)-2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
462		N-((1H-イミダゾ[1,2-d]ピリド-5-イル)-2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン

10

20

30

40

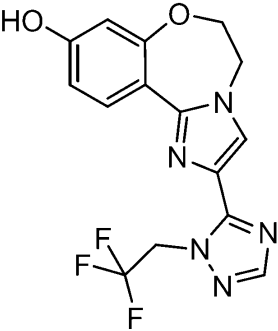
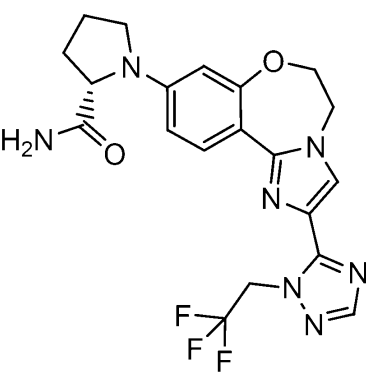
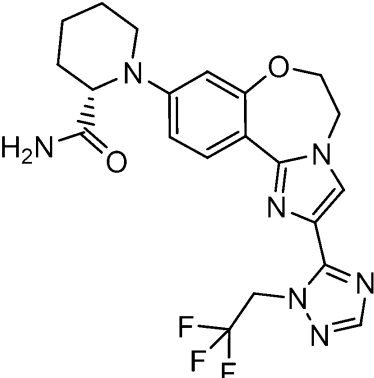
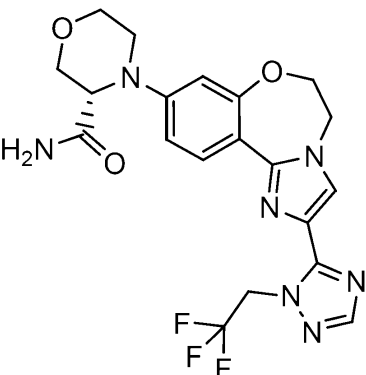
463		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
464		1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(10-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
465		2-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)-1-(1-メチル-1H-イミダゾ[1,2-イル)エタノール
466		8-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン-2-オン
467		3-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド

10

20

30

40

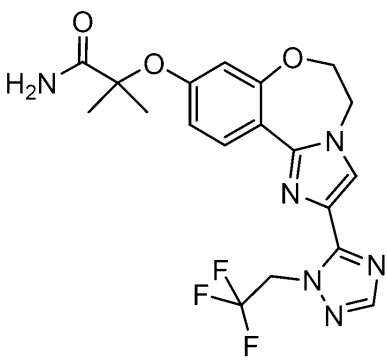
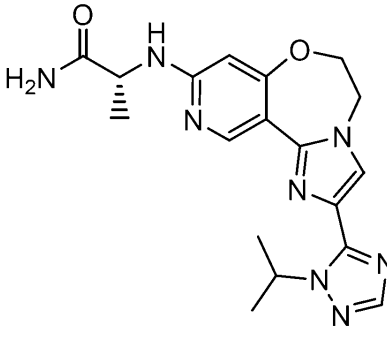
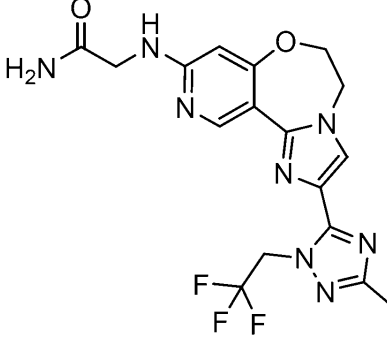
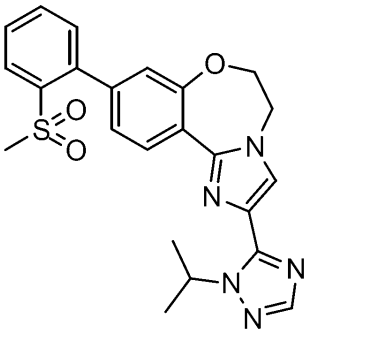
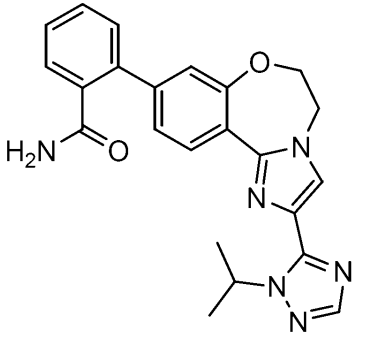
468		2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-オール
469		(2S)-1-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキシアミド
470		(2S)-1-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキシアミド
471		(3S)-4-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)モルホリン-3-カルボキシアミド

10

20

30

40

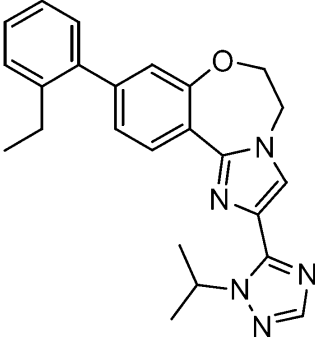
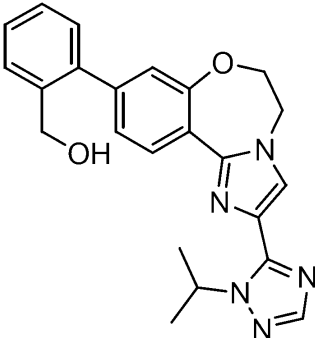
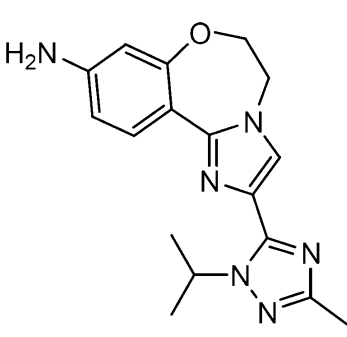
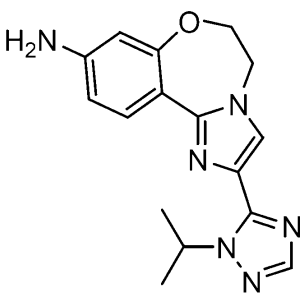
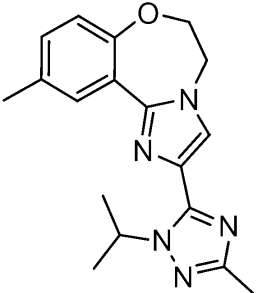
472		2-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
473		(2R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド
474		2-(2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセトアミド
475		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
476		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ベンズアミド

10

20

30

40

477		9-(2-エチルフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
478		(2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)フェニル)メタノール
479		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン
480		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン
481		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

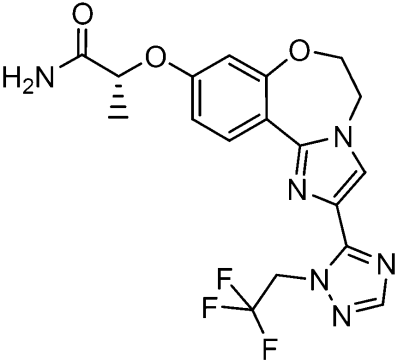
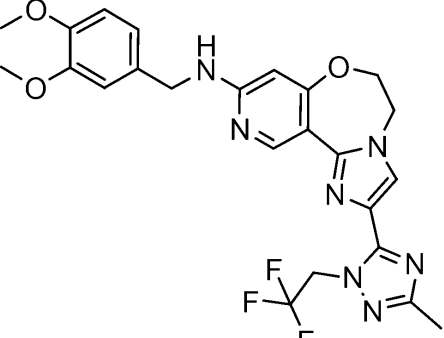
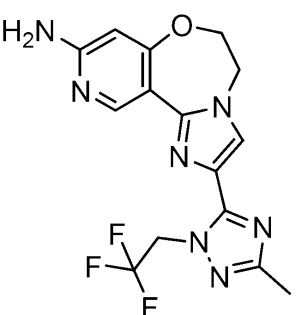
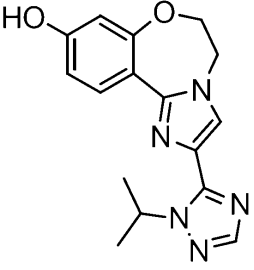
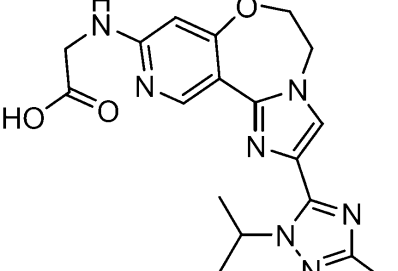
482		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
483		10-(ジフルオロメチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン
484		1-イソプロピル-5-(10-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
485		(2R)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
486		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド

10

20

30

40

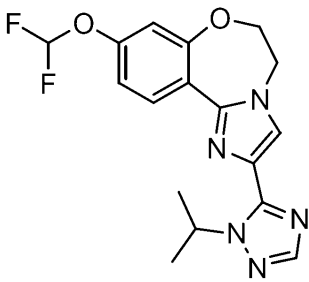
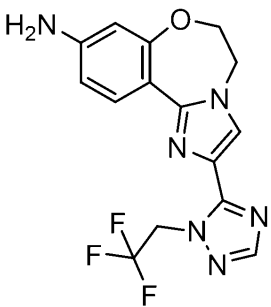
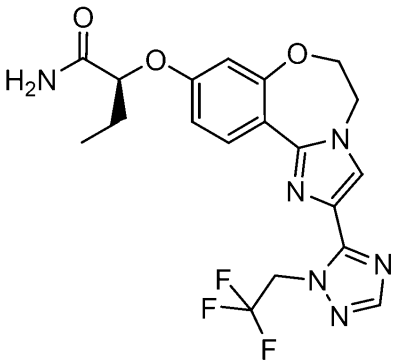
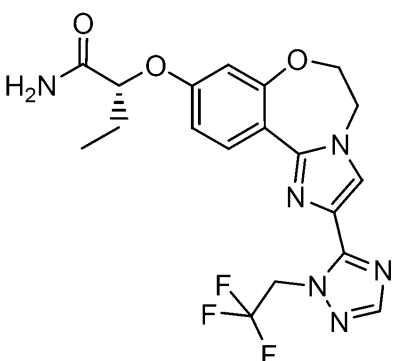
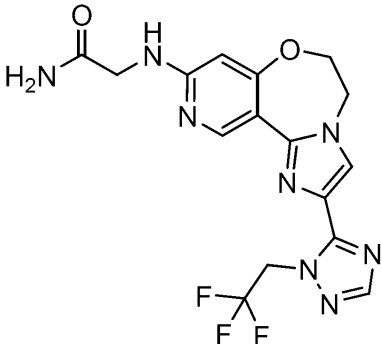
487		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
488		N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
489		2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン
490		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-オール
491		2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)酢酸

10

20

30

40

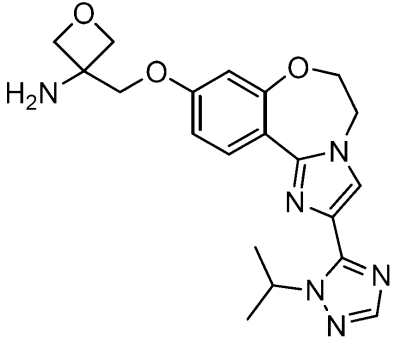
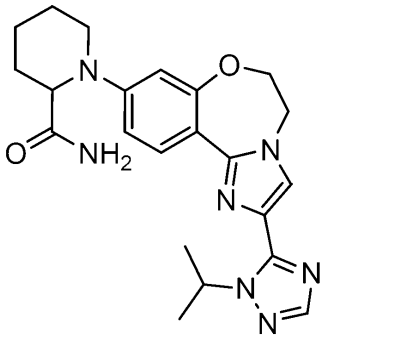
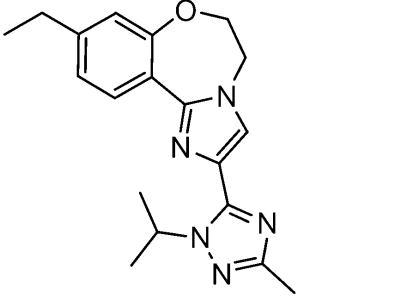
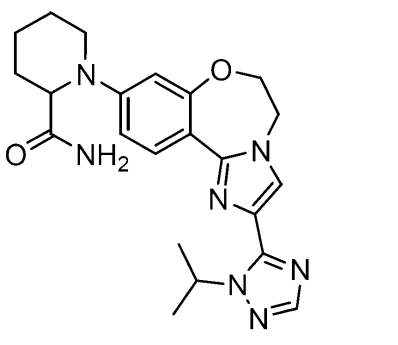
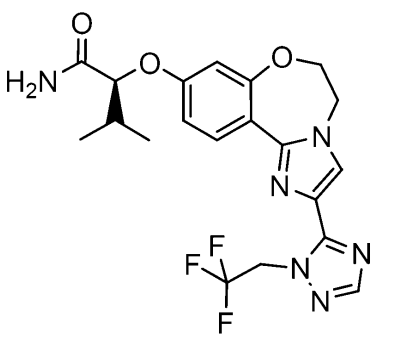
492		9-(ジフルオロメトキシ)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
493		2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン
494		(2S)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド
495		(2R)-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド
496		2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセトアミド

10

20

30

40

497		3-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)メチル)オキセタン-3-アミン
498		1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキシアミド
499		9-エチル-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
500		1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-2-カルボキシアミド
501		(2S)-3-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド

10

20

30

40

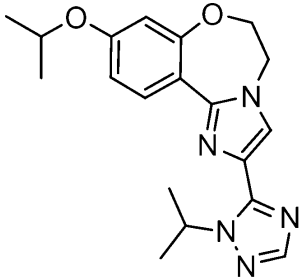
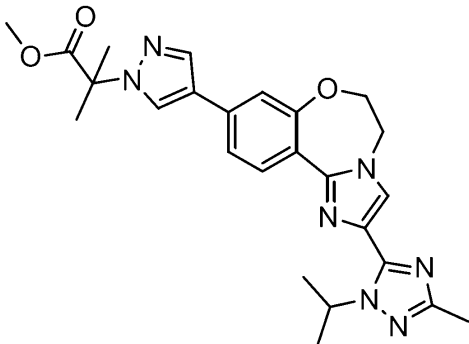
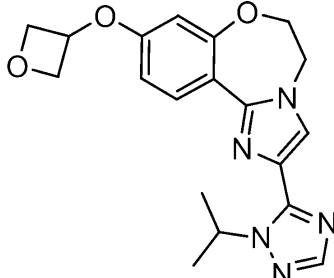
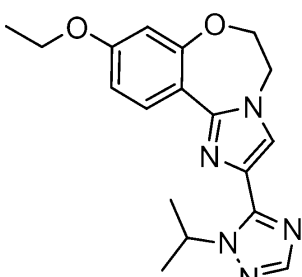
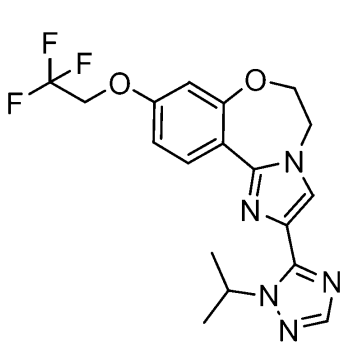
502		(2R)-3-メチル-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド
503		3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチル
504		3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸メチル
505		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
506		3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸

10

20

30

40

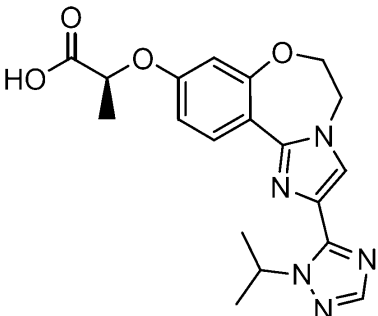
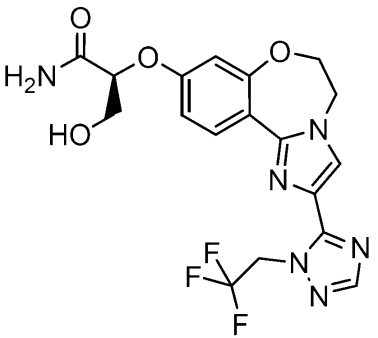
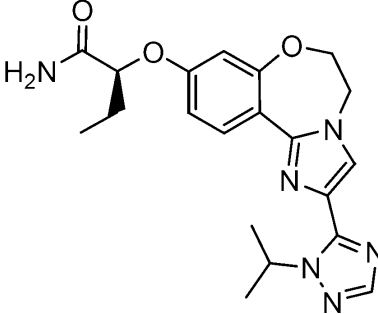
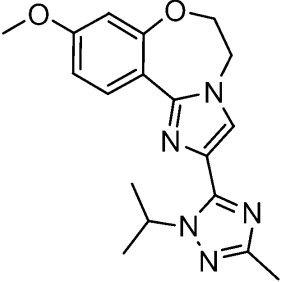
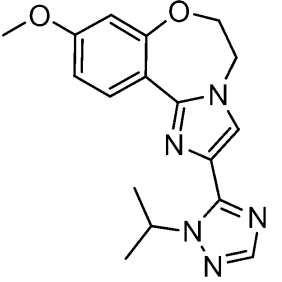
507		9-イソプロポキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
508		2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
509		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イルオキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
510		9-エトキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
511		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

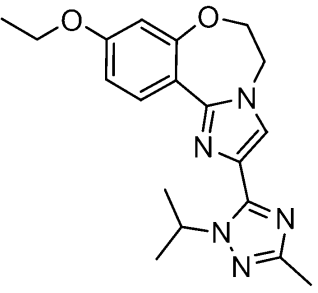
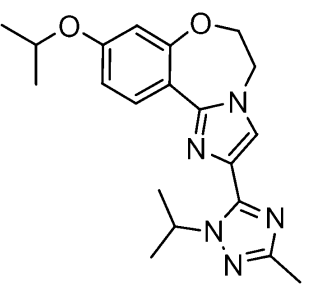
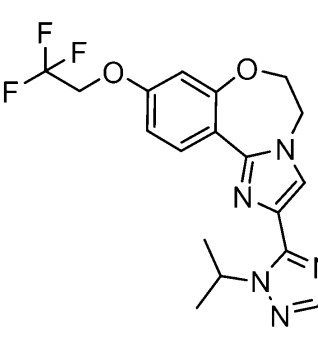
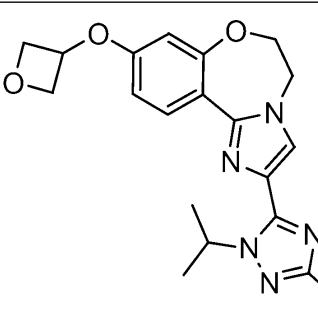
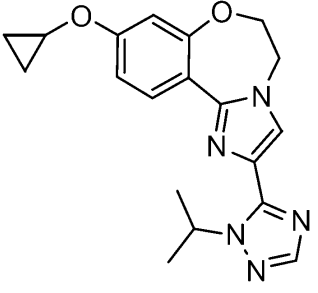
512		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパン酸
513		(2S)-3-ヒドロキシ-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
514		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-11580493,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド
515		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
516		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-メトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

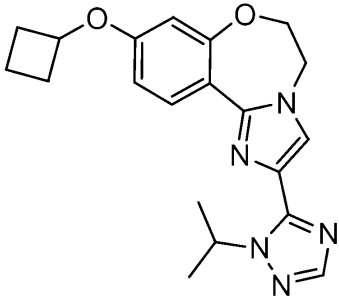
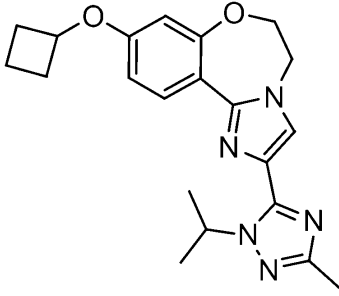
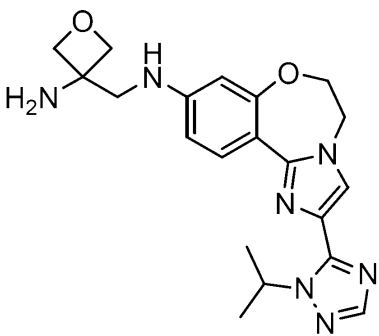
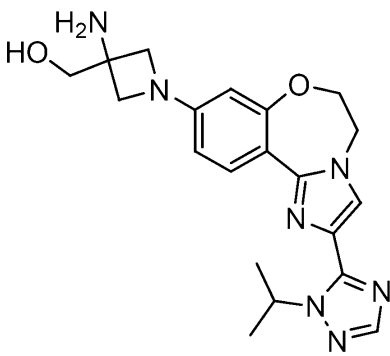
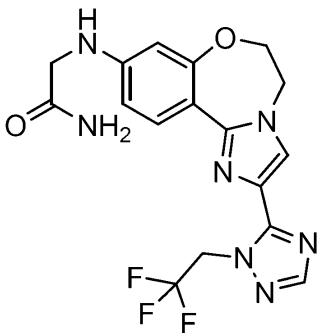
10

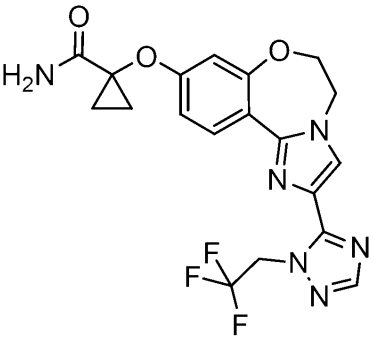
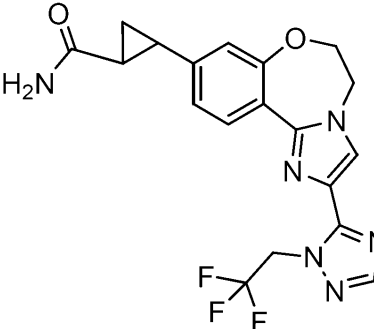
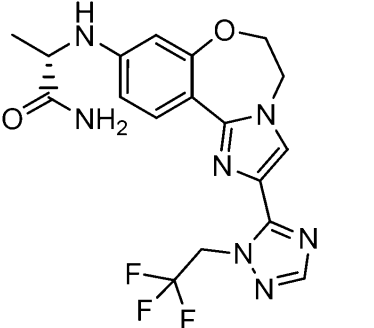
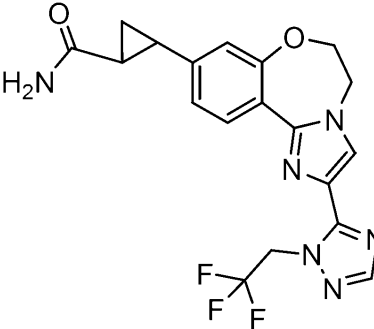
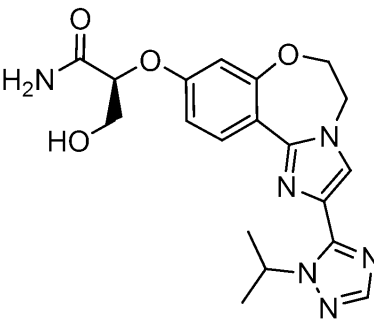
20

30

40

517		9-エトキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン	
518		9-イソプロポキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン	10
519		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン	20
520		2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イルオキシ)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン	30
521		9-シクロプロポキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン	40

522		9-シクロブトキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン	
523		9-シクロブトキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン	10
524		N-((3-アミノオキセタン-3-イル)メチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-アミン	20
525		(3-アミノ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール	30
526		2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)アセトアミド	40

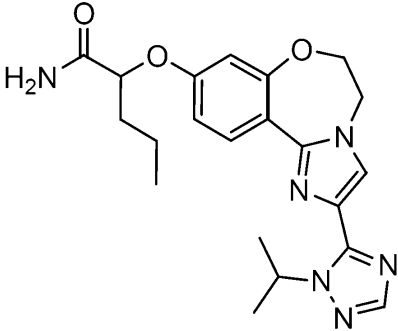
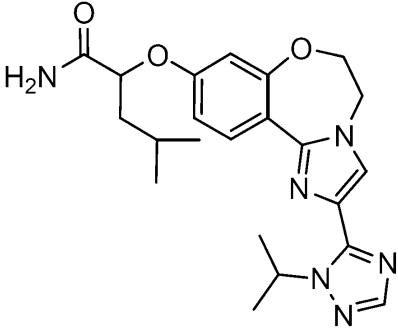
527		1-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イルオキシ)シクロプロパンカルボキシアミド
528		2-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)シクロプロパンカルボキシアミド
529		(2S)-2-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド
530		2-(2-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)シクロプロパンカルボキシアミド
531		(2S)-3-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド

10

20

30

40

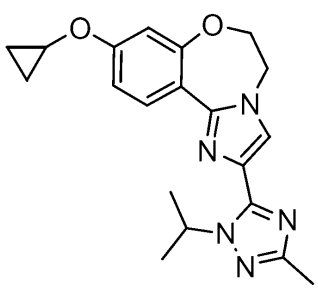
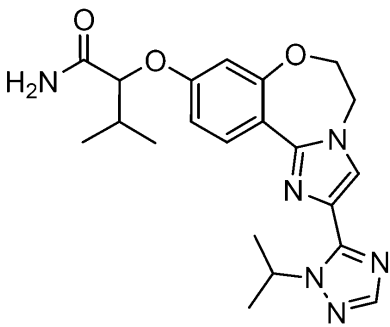
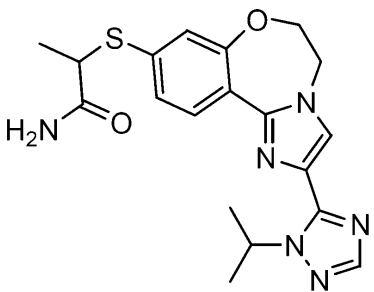
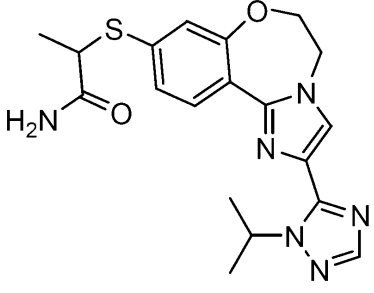
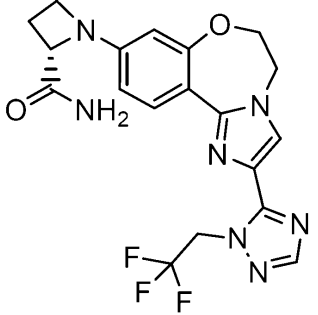
532		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)ペンタンアミド
533		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)-4-メチルペンタンアミ ド

10

20

【 0 1 0 7 】

表 3.

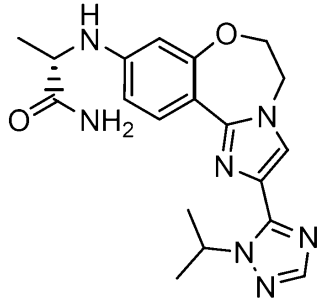
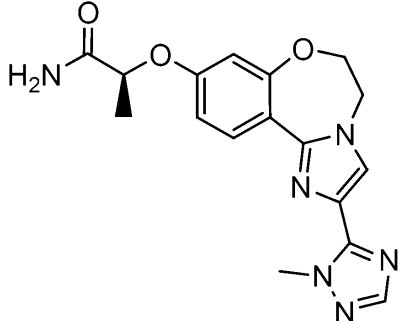
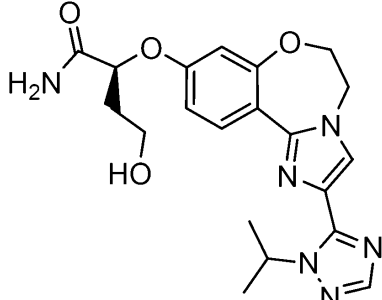
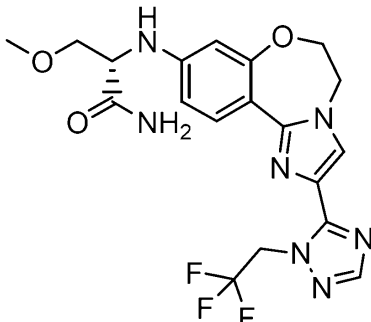
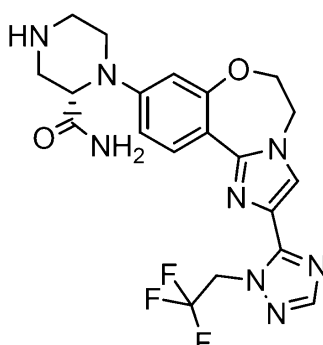
番号	構造式	名称
534		9-シクロプロポキシ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
535		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)-3-メチルブタンアミド
536		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルチオ)プロパンアミド
537		2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルチオ)プロパンアミド
538		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

539		(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド
540		(2S)-2-(2-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
541		(2S)-4-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)ブタンアミド
542		(2S)-3-メトキシ-2-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド
543		(2S)-1-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

544		(2S)-2-(2-(1-エチル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ルオキシ)プロパンアミド
545		(2S)-2-(2-(1-tert-ブチル -1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミ ダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン -9-イルオキシ)プロパンアミド
546		(2S)-2-(2-(1-(2,4-ジフルオロフ ェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール -5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f] イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピ ン-9-イルオキシ)プロパンアミド
547		(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-ト リアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4] オキサゼピン-9-イル)メチル カ ルバメート
548		(2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2,2,2- トリフルオロエチル)-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒド ロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イ ル)ピロリジン-2-カルボキシアミ ド

10

20

30

40

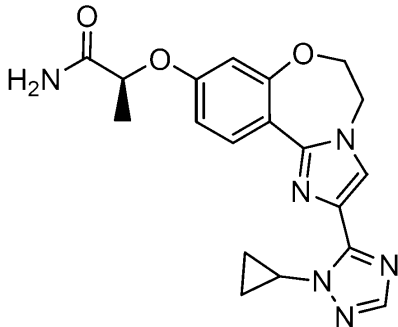
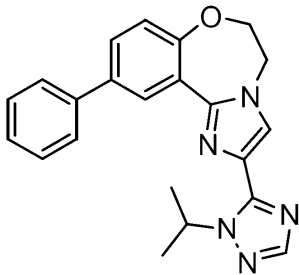
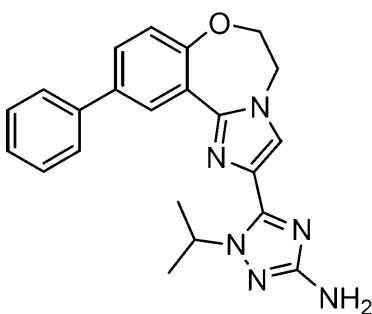
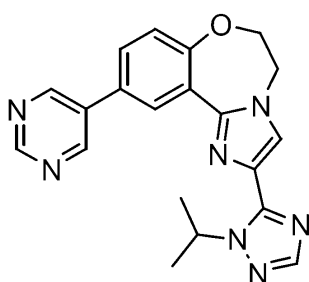
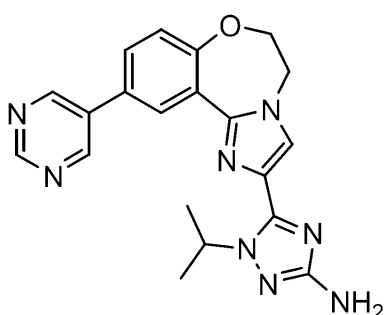
549		2-シクロプロピル-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イルオキシ)アセトアミド
550		(2S)-2-((2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)(メチル)アミノ)プロパンアミド
551		(2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-2-カルボキシアミド
552		1-((2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)メチル)-1-メチル尿素
553		(2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-2-カルボキシアミド

10

20

30

40

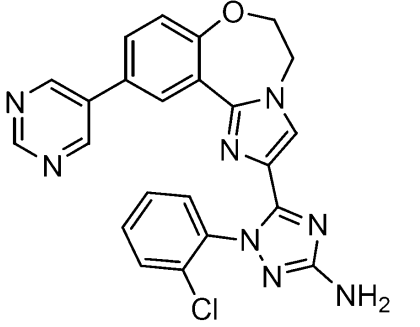
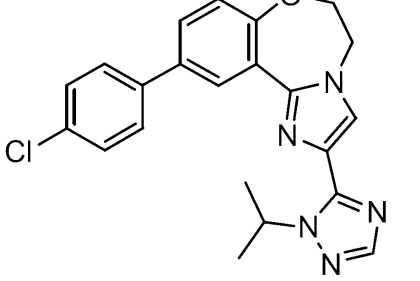
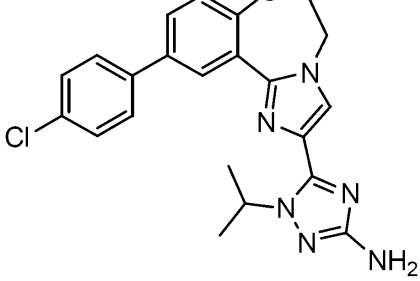
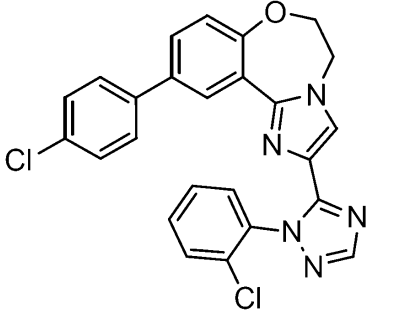
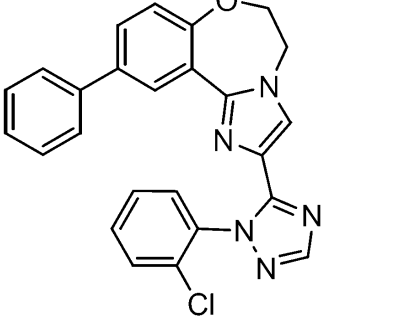
554		(2S)-2-(2-(1-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イルオキシ)プロパンアミド
555		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
556		1-イソプロピル-5-(10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
557		2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
558		1-イソプロピル-5-(10-(ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

10

20

30

40

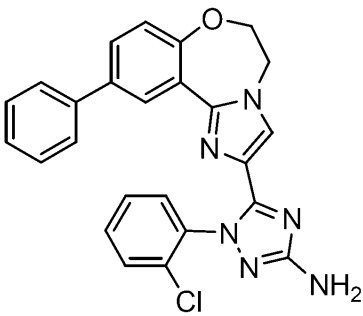
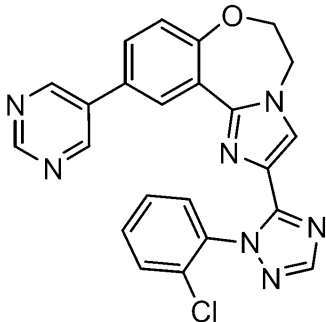
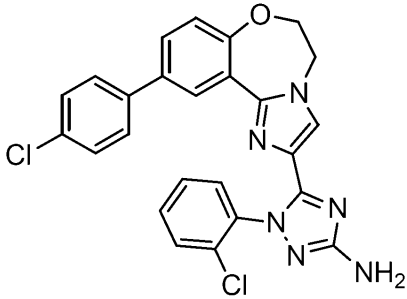
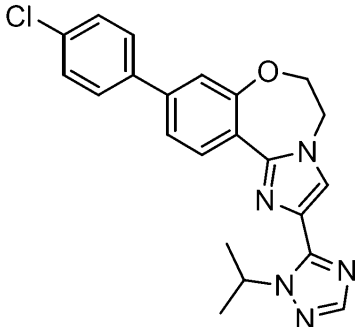
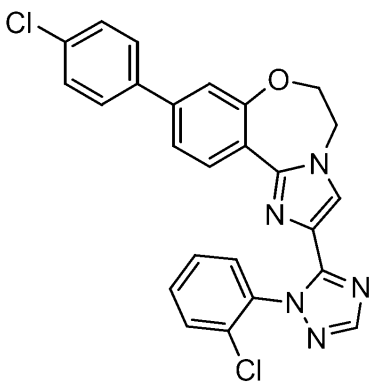
559		1-(2-クロロフェニル)-5-(10-(ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
560		10-(4-クロロフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
561		5-(10-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
562		10-(4-クロロフェニル)-2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
563		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

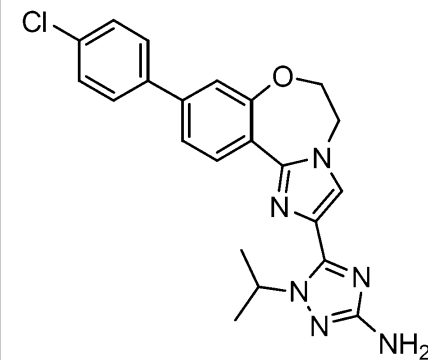
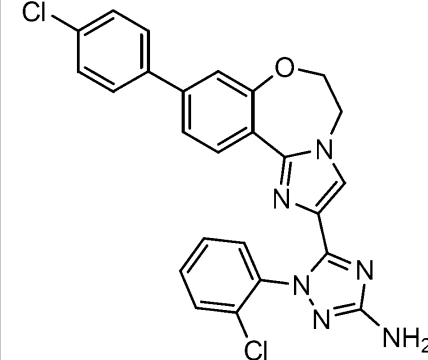
564		1-(2-クロロフェニル)-5-(10-フェニル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
565		2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(ピリジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
566		1-(2-クロロフェニル)-5-(10-(4-クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン
567		9-(4-クロロフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン
568		9-(4-クロロフェニル)-2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

10

20

30

40

569		5-(9-(4-クロロフェニル)-5,6-ジ ヒドロベンゾ[f]イミダゾ [1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イ ル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-ト リアゾール-3-アミン
570		1-(2-クロロフェニル)-5-(9-(4- クロロフェニル)-5,6-ジヒドロベ ンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オ キサゼピン-2-イル)-1H-1,2,4-ト リアゾール-3-アミン

【0108】

本発明の式 I の化合物は、治療される症状に適した任意の経路によって投与されうる。適切な経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内及び硬膜外を含む）、経皮、直腸、局所（頬側及び舌下を含む）、腔内、腹腔内、肺内及び鼻腔内が含まれる。局所的免疫抑制治療に対しては、化合物は、灌流又は移植前に阻害剤に移植組織を接触等させることを含む病巣内投与によって投与されうる。好ましい経路は例えばレシピエントの状態と共に変わりうることは理解される。化合物が経口的に投与される場合、それは丸薬、カプセル剤、錠剤等として薬学的に許容される担体又は賦形剤と共に製剤化されうる。化合物が非経口的に投与される場合、それは、以下に詳細に記載するように、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に単位投薬注射用形態で製剤化することができる。

【0109】

ヒト患者を治療するための用量は約 10 mg から約 1000 mg の式 I 化合物の範囲でありうる。典型的な用量は約 100 mg から約 300 mg の化合物でありうる。用量は、特定の化合物の吸収、分布、代謝、及び排出を含む薬物動態及び薬力学的性質に応じて、一日一回 (QID)、一日二回 (BID)、又はより頻繁に投与されうる。また、毒性因子は用量及び投与計画に影響を及ぼしうる。経口的に投与される場合、丸薬、カプセル、又は錠剤は、毎日又は所定の期間に対してより稀に消化されうる。投与計画は多くの治療サイクルに対して繰り返すことができる。

【0110】

本発明の他の態様は、PI3キナーゼにより調節される過剰増殖疾患又は障害の予防又は治療の方法において、該治療を必要とする哺乳動物に式 I の化合物の有効量を投与することを含む方法を提供する。そのような過剰増殖疾患又は障害の例は、癌に限定されない。

【0111】

本発明の他の態様は、過剰増殖障害の予防又は治療方法において、該治療を必要とする哺乳動物に式 I の化合物の有効量を、単独で又は抗過剰増殖特性を持つ一又は複数の更なる化合物との併用で投与することを含む方法を提供する。

【0112】

更なる態様では、本発明は、哺乳動物における P I 3 キナーゼにより調節される過剰増殖疾患又は症状の治療のためのこの発明の化合物の使用方法を提供する。

【0113】

本発明の更なる態様は、哺乳動物における P I 3 キナーゼにより調節される癌を治療するためのこの発明の化合物の使用である。

【0114】

本発明の式 I の化合物は、限定しないが脂質キナーゼ、例えば P I 3 キナーゼの過剰発現により特徴付けられるものを含む過剰増殖疾患、症状及び／又は障害を治療するのに有用である。従って、この発明の態様は、P I 3 を含む脂質キナーゼを阻害することによって治療され又は予防されうる疾患又は症状の治療又は予防方法を含む。一実施態様では、該方法は、それを必要とする哺乳動物に、治療的有效量の式 I の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。一実施態様では、ヒト患者が式 I の化合物及び薬学的に許容可能な担体、アジュバント、又はビヒクルで治療され、ここで、式 I の該化合物は P I 3 キナーゼ活性を検出可能に阻害する量で存在する。

10

【0115】

式 I の化合物は、リンパ腫及び固形腫瘍発生に係する P I M；遺伝子 P i m-1、P i m-2、及び P i m-3 (Proviral Insertion, Moloney) によってコードされるもののようなプロテインキナーゼの過剰発現によって特徴付けられる過剰増殖疾患を治療するのにまた有用でありうる (Cuypers等(1984) Cell, vol. 37 (1) pp. 141-50; Selten等(1985) EMBO J. vol. 4 (7) pp. 1793-8; van der Lugt等(1995) EMBO J. vol. 14 (11) pp. 2536-44; Mikkers等(2002) Nature Genetics, vol. 32 (1) pp. 153-9; van Lohuizen等(1991) Cell, vol. 65 (5) pp. 737-52)。

20

【0116】

本発明の方法に従って治療できる癌は、限定されないが、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、泌尿生殖器癌、食道癌、喉頭癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌、皮膚癌、角化棘細胞腫、肺癌、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨癌、結腸癌、腺腫、臍癌、腺癌、甲状腺癌、濾胞癌、未分化癌、乳頭癌、セミノーマ、メラノーマ、肉腫、膀胱癌、肝癌及び胆汁道癌、腎癌、骨髄疾患、リンパ性疾患、ヘアリー細胞、頬側口腔及び咽頭 (口腔)、口唇癌、舌癌、口腔癌、咽頭癌、小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、直腸癌、脳腫瘍及び中枢神経、ホジキン病及び白血病を含む。

30

【0117】

式 I の化合物は、哺乳動物細胞、生物、又は関連病理症状、例えば全身性及び局所的炎症、免疫炎症疾患、例えば、関節リウマチ、免疫抑制、臓器移植拒絶反応、アレルギー、潰瘍性大腸炎、クローン病、皮膚炎、喘息、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、強皮症／全身性硬化症、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 血管炎、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、乾癬のインビトロ、インサイツ、及びインビボ診断又は治療のために、また一般的な関節保護効果のために有用でありうる。

【0118】

式 I の化合物は血液脳関門を超える輸送を必要とする脳及び中枢神経系の症状の治療に有効でありうる。所定の式 I 化合物は脳への送達に好ましい性質を有している。式 I 化合物を用いて効果的に治療されうる脳障害は、神経膠芽腫及びメラノーマのような転移性及び原発性脳腫瘍を含む。

40

【0119】

式 I の化合物は目への局在化された送達による眼疾患の治療に有用でありうる。所定の式 I の化合物は目への送達に対して好ましい特性を有している。

【0120】

本発明の他の態様は、疾患又は症状に罹患している哺乳動物、例えばヒトにおけるここに記載の疾患又は症状の治療における使用のための本発明の化合物を提供する。また提供

50

されるのは、疾患に罹患している哺乳動物、例えばヒトのような温血動物におけるここに記載の疾患及び症状の治療のための医薬の製造における本発明の化合物の使用である。

【0121】

ヒトを含む哺乳動物の治療的処置（予防的処置を含む）のために本発明の式 I の化合物を使用するためには、それを通常は標準的な製薬の実務に従って薬学的組成物として製剤化される。本発明のこの態様によれば、薬学的に許容可能な希釈剤又は担体と共に本発明の化合物を含有する薬学的組成物が提供される。

【0122】

本発明の他の態様は、式 I のベンゾオキサゼピン化合物及び薬学的に許容可能な担体を含有する薬学的組成物を提供する。薬学的な組成物は一又は複数の更なる治療剤を更に含有しうる。

10

【0123】

典型的な製剤は、式 I の化合物と担体、希釈剤又は賦形剤を混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤及び賦形剤は当業者によく知られており、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性物質、ゼラチン、油、溶媒、水等のような材料が含まれる。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は一般的には哺乳動物への投与が安全である（GRAS）と当業者により認識される溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、非毒性水性溶媒、例えば水、及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えばPEG400、PEG300）等とその混合物が含まれる。製剤はまた一又は複数のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料剤、香味料及び薬物（つまり、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を上品として提供するためあるいは薬学的製品（つまり医薬）の製造を補助するための他の既知の添加剤を含みうる。

20

【0124】

製剤は一般的な溶解及び混合手順を使用して調製されうる。例えば、原体薬剤物質（つまり、本発明の化合物又は該化合物の安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体又は他の既知の複合体形成剤との複合体）を、上述の賦形剤の一又は複数の存在下で適切な溶媒に溶解させる。本発明の化合物は典型的には容易に制御できる薬剤の用量を提供し処方されたレジメンでの患者の服薬遵守を可能にするように薬学的投薬形態で製剤化される。

30

【0125】

投与のための薬学的組成物（又は製剤）は、薬剤を投与するために使用される方法に応じて様々な形に包装されうる。一般に、流通品は適切な形で薬学的製剤をそこに入れる容器を含む。適切な容器は当業者にはよく知られており、瓶（プラスチック又はガラス）、サッシェ(sachets)、アンプル、プラスチック袋、金属シリンダー等のような材料を含む。容器はまた包装の内容物への軽率なアクセスを防止するために不正開封防止体を含みうる。また、容器には容器の内容物を記述するラベルが付着される。ラベルは適切な注意書きをまた含みうる。

40

【0126】

本発明の化合物の薬学的製剤は、様々な経路及び投与タイプ用に調製されうる。例えば、所望の純度を有する式 I の化合物を薬学的に許容可能な希釈剤、担体、賦形剤又は安定剤と混合し（Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16版, Osol, A.編）、凍結乾燥製剤、粉碎粉剤、又は水溶液にする。製剤化は、生理学的に許容可能な担体、つまり用いられる用量及び濃度でレシピエントに非毒性である担体と、適切なpH、雰囲気温度、所望の純度で混合することによってなされうる。製剤のpHは特定の用途及び化合物の濃度に主に依存するが、約3から約8の範囲でありうる。pH5のアセートバッファー中の製剤が適切な実施態様である。

【0127】

50

ここで使用される本発明の化合物は好ましくは無菌である。特にインビボ投与に使用される製剤は無菌でなければならない。かかる滅菌は滅菌濾過膜を通した濾過によって直ぐに達成される。

【0128】

通常は、化合物は固形組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存されうる。

【0129】

式 I の化合物を含有する本発明の薬学的組成物は良好な医療行為に一致した形、つまり量、濃度、スケジュール、過程、ビヒクル及び投与経路で、処方され、用量が決められ、投与されうる。この点で考慮すべき要因には、治療中の特定の疾患、治療中の特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、並びに医師に知られている他の因子が含まれる。投与される化合物の「治療的に有効な量」はそのような考慮によって左右され、凝固因子媒介疾患を防止し、軽減し又は治療するのに必要な最少の量である。そのような量は好ましくはホストに毒性であるか又はホストを出血に対してより高い感受性にする量以下である。

【0130】

一般的な事項として、非経口投与される式 I 化合物の用量当たりの最初の薬学的に有効な量は、一日当たり約 0.01–100 mg/kg 患者体重の範囲、すなわち一日当たり約 0.1 から 20 mg/kg 患者体重で、使用される化合物の典型的な最初の範囲は 0.3 から 15 mg/kg/日である。

【0131】

許容可能な希釈剤、担体、賦形剤及び安定化剤は、用いられる用量及び濃度でレシピエントに非毒性であり、リン酸塩、クエン酸塩、及び他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸及びメチオニンを含む抗酸化剤；保存料（例えば塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール；ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベン等のアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及び m-クレゾール）；低分子量（約 10 残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリン等のタンパク質；ポリビニルピロリドン等の親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジン等のアミノ酸；グルコース、マンノース、又はデキストリンを含む単糖類、二糖類、及び他の炭水化物；EDTA 等のキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロース又はソルビトールなどの糖；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば Zn-タンパク質錯体）及び／又はトゥイーン（TWEEN）（商標）、プルロニクス（商標）又はポリエチレングリコール（PEG）等の非イオン性界面活性剤を含む。また、活性な薬学的成分は、例えばコアセルベーション技術により又は界面重合により調製されたマイクロカプセル、例えば、各々ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ(メタクリル酸メチル)マイクロカプセル中、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフィア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中、又はマイクロエマルジョン中に包括されていてもよい。このような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16 版, Osol, A. 編(1980)に開示されている。

【0132】

式 I の化合物の徐放性製剤を調製することができる。徐放性製剤の好適な例は、式 I の化合物を含む固体疎水性ポリマーの半透性マトリクスを含み、このマトリクスは成形品、例えば、フィルム、又はマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリクスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)又はポリ(ビニルアルコール)）、ポリラクチド（米国特許第 3773919 号）、L-グルタミン酸と γ -エチル-L-グルタマートのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、LUPRON DEPOTTM（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸リユープロリドからなる注射可能なミクロスフィア）等の分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、ポリ-(D)-3-ヒドロキシブチル酸を含む。

【0133】

製剤はここに詳細が記載される投与経路に適したものを含む。製剤は簡便には単位投与形態で提供され得、薬学の分野でよく知られた方法の何れかによって調製されうる。技術及び製剤化は一般にRemington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。かかる方法は、活性成分を、一又は複数の副成分を構成する担体と組み合わせる工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を、液体担体又は微細に粉碎した固形担体又は双方と均一かつ密に組み合わせ、ついで必要ならば生成物を成形することにより調製される。

【0134】

経口投与に適した式 I の化合物の製剤は、予め定まった量の式 I の化合物を含む丸薬、カプセル剤(capsules)、カプセル(cachet)又は錠剤のような離散単位として調製されうる。

10

【0135】

圧縮錠は、場合によってはバインダー、潤滑剤、不活性希釈剤、保存料、界面活性又は分散剤と混合せしめて、粉末又は顆粒のような自由に流動する形態で活性成分を適切な機械で圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は不活性な液体希釈剤で湿潤させた粉末化活性成分の混合物を適切な機械で成形することによって製造することができる。錠剤は場合によっては被覆し又は切り込み線を入れ、場合によっては活性成分の遅延又は制御放出をもたらすように製剤化される。

【0136】

20

錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性又は油性懸濁液、分散性パウダー又は顆粒、エマルション、硬カプセル又は軟カプセル剤、例えばゼラチンカプセル、シロップ又はエリキシル剤を経口用途のために調製することができる。経口用途のための式 I の化合物の製剤は薬学的組成物の製造のために当該分野で知られている任意の方法に従って調製することができ、そのような組成物は、美味な製剤を提供するために、甘味料、香味料、着色剤及び保存剤を含む一又は複数の薬剤を含みうる。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合せしめられて活性成分を含む錠剤が許容可能である。これらの賦形剤は、例えば不活性な希釈剤、例えば炭酸カルシウム又はナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はナトリウム；顆粒化及び崩壊剤、例えばトウモロコシデンプン、又はアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクでありうる。錠剤は非被覆でも、又は胃腸管中での崩壊と吸着を遅延させるマイクロカプセル化を含む既知の方法によって被覆してもよく、それによって長時間にわたる持続作用をもたらす。例えば、時間遅延物質、例えばモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを単独で又はロウと共に用いることができる。

30

【0137】

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の治療には、製剤は、好ましくは、例えば0.075から20%w/wの量で活性成分を含む局所用軟膏又はクリームとして適用される。軟膏に製剤される場合、活性成分はパラフィン系又は水混和性軟膏基剤と共に用いることができる。あるいは、活性成分は水中油クリーム基剤を用いてクリームに製剤化することができる。

40

【0138】

所望される場合、クリーム基剤の水性相は多価アルコール、すなわち、例えばプロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール(PEG400を含む)及びその混合物のような二又はそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含みうる。局所用製剤は、好ましくは、皮膚又は他の患部領域を通しての活性成分の吸収又は浸透を向上させる化合物を含みうる。そのような皮膚浸透向上剤の例はジメチルスルホキシド及び関連アナログを含む。

【0139】

この発明のエマルションの油性相は知られた方法で既知の成分から構成することができ

50

る。該相は単に乳化剤を含んでいてもよいが、望ましくは脂肪又は油との、あるいは脂肪と油の双方との少なくとも一の乳化剤の混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤が、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含有せしめられる。油と脂肪の双方を含むことがまた好ましい。併せて、安定化剤と共に又は安定化剤を伴わない乳化剤はいわゆる乳化ロウを構成し、油及び脂肪と共にロウはクリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤に使用するのに適した乳化剤及びエマルジョン安定化剤には、トウイーン(Tween(登録商標))60、スパン(Span(登録商標))80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノ-ステアリン酸グリセリル及び라우リル硫酸ナトリウムが含まれる。

【0140】

式Iの化合物の水性懸濁液は水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合せしめられて活性物質を含む。そのような賦形剤には、懸濁剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメローゼ、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム及びアカシアガム、及び分散又は湿潤剤、例えば天然に生じるホスファチド(例えばレシチン)、脂肪酸とのアルキレンオキシドの縮合産物(例えばポリオキシエチレンステアレート)、長鎖脂肪族アルコールとのエチレンオキシドの縮合産物(例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール)、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとのエチレンオキシドの縮合産物(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート)が含まれる。水性懸濁液はまた一又は複数の保存料、例えばエチル又はn-プロピルp-ヒドロキシ-ベンゾエート、一又は複数の着色剤、一又は複数の香味剤及び一又は複数の甘味料、例えばスクロース又はサッカリンを含みうる。

【0141】

式Iの化合物の薬学的組成物は滅菌された注射用製剤の形態、例えば滅菌注射用水性又は油性懸濁液であってもよい。この懸濁液は上に述べた好適な分散又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて公知技術に従って製剤化することができる。滅菌された注射用製剤はまた1,3-ブタン-ジオール溶液又は凍結乾燥粉末として調製したもののようにより、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液又は懸濁液であってもよい。用いることができる許容可能なビヒクル及び溶媒は水、リンガー液及び等張塩化ナトリウム溶液である。また、滅菌固定化油を溶媒又は懸濁媒質として便宜的に用いることができる。この目的に対して、合成のモノ-又はジグリセリドを含む任意のブランドの固定化油を用いることができる。また、オレイン酸のような脂肪酸も同様に注射剤の調製に使用することができる。

【0142】

単位投薬形態をつくるために担体物質と混合されうる活性成分の量は治療される宿主と特定の投与形式に応じて変わる。例えば、ヒトへの経口投与のための時間放出製剤は、全組成物の約5から約95%(重量:重量)と変わりうる適切で簡便な量の担体物質と共に配合されておよそ1から1000mgの活性物質を含みうる。薬学的組成物は投与のために容易に測定可能な量をもたらすように調製することができる。例えば、静脈点滴のための水溶液は、約30mL/hrの割合で適した体積の点滴が生じうるようにするために溶液1ミリリットル当たり約3から500µgの活性成分を含みうる。

【0143】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、バッファー、静菌剤及び意図したレシピエントの血液と製剤を等張にする溶質を含みうる水性及び非水性滅菌注射用溶液;及び懸濁剤及び増粘剤を含みうる水性及び非水性滅菌懸濁液が含まれる。

【0144】

眼への局所投与に適した製剤には、好適な担体、特に活性成分のための水性溶媒に活性成分が溶解又は懸濁させられた点眼液がまた含まれる。活性成分はそのような製剤中に好ましくは0.5から20%w/w、例えば0.5から10%w/w、例えば約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0145】

口への局所投与に適した製剤には、香味基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むロゼンジ；ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアのような不活性基剤に活性成分を含むパスティユ；及び適切な液体担体に活性成分を含むうがい薬が含まれる。

【0146】

直腸投与のための製剤は、例えばココアバター又はサリチラートを含む好適な基剤を用いて座薬として提供することができる。

【0147】

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば0.1から500ミクロン（例えば0.5、1、30ミクロン、35ミクロン等々のような増分ミクロンで0.1から500ミクロンの範囲の粒子径を含む）の範囲の粒子径を有し、これが鼻経路を通る迅速な吸入又は肺胞嚢に達するように口からの吸入によって投与される。好適な製剤には、活性成分の水性又は油性溶液が含まれる。エアゾール又は乾燥粉末投与に適した製剤は常法によって調製することができ、以下に記載されるような疾患の治療又は予防にこれまで使用されている化合物のような他の治療剤と共に送達されうる。

10

【0148】

腔投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当該分野で適切であることが知られているような担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム又はスプレー製剤として提供することができる。

20

【0149】

製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルに包装することができ、使用直前に注射用の滅菌液体担体、例えば水の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保存することができる。即時混合注射溶液及び懸濁液は既に記載された種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製される。好適な単位投薬製剤は、活性成分の、上に記載されたような毎日の投薬又は毎日の部分用量単位、又はその適切な画分を含むものである。

【0150】

本発明は更に獣医学的担体と共に上述の少なくとも一の活性成分を含有する獣医学的組成物を提供する。獣医学的担体は組成物を投与する目的に有用な物質であり、不活性な又は獣医学分野で許容され活性成分と相容性がある固形、液体又は気体物質でありうる。これらの獣医学的な組成物は非経口的、経口的又は任意の他の所望の経路によって投与することができる。

30

【0151】

式Iの化合物は、単独であるいは過剰増殖性疾患（例えば癌）のような、ここに記載された疾患又は障害の治療のための他の治療剤と併用して用いることができる。ある実施態様では、式Iの化合物は、抗過剰増殖性を有するか、過剰増殖性疾患（例えば癌）を治療するのに有用である第二化合物と、薬学的併用製剤において、又は併用療法における投与計画において、併用される。薬学的併用製剤又は投与計画の第二化合物は、好ましくは、それらが互いに悪影響を及ぼさないように式Iの化合物に対して相補的な活性を有している。かかる化合物は、好適には、意図された目的に対して効果的である量で併用されて存在する。一実施態様では、この発明の組成物は、ここに記載された化学療法剤との併用で、式Iの化合物を含有する。

40

【0152】

併用療法剤は同時の又は逐次の投与計画として投与されうる。逐次に投与される場合、併用剤は、二以上の投与で投与されうる。併用投与は、別個の製剤又は単一の薬学的製剤を使用する同時投与と、好ましくは両方の（又は全ての）活性薬剤がその生物学的活性を同時に作用させる期間が存在している、何れかの順の連続投与を含む。

【0153】

上記の同時投与される薬剤の何れかに対して適した投薬量は現在使用されるものであり

50

、新たに同定された薬剤と他の化学療法剤又は治療との組み合わせた作用（相乗作用）のために低くされうる。

【0154】

併用療法により「相乗効果」が生じ得、「相乗的」、すなわち、活性成分が併せて使用された場合に達成される効果が別々に化合物を用いて生じる効果の合計よりも大きいことがありうる。活性成分が、（１）組合わされた単位用量製剤に同時に製剤化され、同時に投与されるか又は送達される場合、（２）別々の製剤として交互に又は平行して送達される場合、又は、（３）幾つかの他の投薬計画によってなされる場合に、相乗効果は達成されうる。交互療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば別個のシリンジでの異なった注射によって逐次的に投与され又は送達されるときに達成されうる。一般に、交互療法の間、各活性成分の有効用量が逐次的、つまり連続的に投与される一方、併用療法では二又はそれ以上の活性成分の有効用量が併せて投与される。

10

【0155】

抗癌治療法の特定の実施態様では、式 I の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、又は薬学的に許容可能な塩又はプロドラッグが、ここに記載されたもののような他の化学療法、ホルモン又は抗体薬剤と併用され得、並びに外科治療法及び放射線療法と併用され得る。よって、本発明に係る併用療法は、式 I の少なくとも一の化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、又は薬学的に許容可能な塩又はプロドラッグの投与と、少なくとも一種の他の癌治療法の使用を含む。式 I の化合物及び他の薬学的に活性な化学療法剤の量と投与の相対的タイミングが、所望の併用治療効果を達成するために選択される。

20

【0156】

また本発明の範囲内に入るのは、ここに記載されている式 I の化合物のインビボ代謝産物である。このような産物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、酵素分解等から生じうる。従って、本発明は、その代謝産物を生じさせるのに十分な期間、本発明の化合物を哺乳動物に接触させる工程を含む方法によって生産される化合物を含む、式 I の化合物の代謝産物を含む。

【0157】

代謝産物は、典型的には本発明の化合物の放射標識（例えば ^{14}C 又は ^3H ）同位体を調製し、それを、例えばラット、マウス、モルモット、サルのような動物、又はヒトに検出可能な用量（例えば約 0.5 mg/kg より多い）で非経口的に投与し、十分な時間かけて代謝を生じさせ（典型的には約 30 秒から 30 時間）、尿、血液又は他の生物学的試料からその転換産物を単離することによって同定される。これらの産物は、標識されているので容易に単離される（他のものは代謝産物中で生存するエピトープに結合可能な抗体の使用によって単離される）。代謝産物の構造は、常套的な方法、例えば MS、LC/MS 又は NMR 分析によって決定される。一般に、代謝産物の分析は当業者によく知られた一般的な薬剤代謝研究と同じ方法でなされる。代謝産物は、それらがインビボで別に見出されない限り、本発明の化合物の治療用投薬の診断アッセイにおいて有用である。

30

【0158】

本発明の他の実施態様では、上述の疾患及び障害の治療に有効な物質を含む製造品、又は「キット」が提供される。キットは式 I の化合物を含む容器を含む。キットは、容器上又は容器に付随して、ラベル又はパッケージ挿入物を更に含む。「パッケージ挿入物」という用語は、適応症、用法、用量、投与法、禁忌及び／又はこのような治療製品の使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の商業的パッケージ中に常套的に含まれる指示書を指すために使用される。適切な容器には、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、プリスターパック等が含まれる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成されうる。容器は、症状を治療するのに効果的な式 I 又は II の化合物又はその製剤を収容し得、無菌のアクセスポートを有し得る（例えば、容器は皮下注射針で貫通可能なストリッパーを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも一種の活性剤は式 I の化合物である。ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物が癌

40

50

のような選択した症状の治療に使用されることを示している。また、ラベル又はパッケージ挿入物は、治療される患者が、過剰増殖障害、神経変性、心肥大、疼痛、偏頭痛又は神経性外傷性疾患又は事象のような障害を有する者であることを示し得る。一実施態様では、ラベル又はパッケージ挿入物は、式 I の化合物を含有する組成物を、異常な細胞増殖から生じる障害を治療するために使用することができることも示している。ラベル又はパッケージ挿入物はまた組成物が他の障害を治療するのに使用されうることも示し得る。あるいは、又は付加的に、製造品は、注射用静菌水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液及びデキストロース溶液等の薬学的に許容可能なバッファーを含む第二の容器を更に含む。それは、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む商業的及び使用者の観点から望ましい他の材料を更に含む。

10

【0159】

キットは、式 I の化合物と、存在する場合は第二の薬学的製剤の投与のための指示書を更に含む。例えば、キットが、式 I の化合物を含む第一の組成物と第二の薬学的製剤を含む場合、キットは、それを必要としている患者への第一及び第二の薬学的組成物の同時、逐次又は別個の投与のための指示書を更に含む。

【0160】

他の実施態様では、キットは、錠剤又はカプセル剤等の式 I 又は式 I I の化合物の固形経口形態の送達に適している。このようなキットは、好ましくは多くの単位投薬量を含む。このようなキットは、それらの意図した使用の順に配された投薬量を有するカードを含む。このようなキットの一例は「ブリスターパック」である。ブリスターパックは、包装産業においてよく知られており、薬学的単位投薬形態の包装に広く使用されている。所望される場合、例えば数字、文字、又は他のマークの形態で、又は該用量が投与される治療スケジュールにおける日を指定するカレンダー挿入物を用いて、記憶補助を提供することができる。

20

【0161】

一実施態様によれば、キットは、（a）その中に式 I の化合物を含む第一の容器と；場合によっては（b）その中に第二の薬学的製剤を含む第二の容器を含んでもよく、ここで、第二の薬学的製剤は、抗過剰増殖活性を有する第二の化合物を含む。あるいは、又は加えて、キットは、注射用静菌水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液及びデキストロース溶液のような薬学的に許容可能なバッファーを含む第三の容器を更に含む。それは、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む、商業的にかつ使用者の観点から望ましい他の材料を更に含む。

30

【0162】

キットが式 I の組成物と第二の治療剤を含む所定の他の実施態様では、キットは、別々の組成物を収容するための容器、例えば分割されたビン又は分割されたホイルパッケージ等を含むが、別々の組成物がまた単一の分割されていない容器に収容されてもよい。典型的には、キットは、別個の成分の投与のための指示書を含む。別々の成分が異なる投薬形態（例えば、経口及び非経口）で好ましくは投与され、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個々の成分の用量設定が処方医師によって望まれる場合に、キット形態は特に有利である。

40

【0163】

本発明の他の態様は、式 I の化合物、容器、及び場合によっては治療を指示するパッケージ挿入物又はラベルを含むキットを含む。

【0164】

式 I のベンゾオキサゼピン化合物は、特にここに含まれる説明に照らして、化学技術分野でよく知られているものに類似した方法を含む合成経路によって合成されうる。出発物質はアルドリッチ・ケミカルズ（Milwaukee, WI）のような市販元から一般に入手でき、又は当業者によく知られている方法を使用して直ぐに調製される（例えば、Louis F. Fieser及びMary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N. Y. (1967-2006版)、又はBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl.版 Spr

50

inger-Verlag, Berlinで補遺版を含むもの（またBeilsteinオンラインデータベースを介して入手可能である）に記載された方法によって調製される）。

【0165】

ある実施態様では、式 I の化合物はベンゾキセピン化合物（Sekhar 等(1989) Sulfur Letters 9(6):271-277；Katsura 等(2000 J. Med. Chem. 43:3315-3321；Rueeger 等(2004) Biorganic & Med. Chem. Letters 14:2451-2457；Reiter 等(2007) Biorganic & Med. Chem. Letters 17:5447-5454；Banaszak 等(2006) tetrahedron Letters 47:6235-6238；）及び、Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997, 例えば、3巻；Liebig's Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985)；Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958)；Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990)に記載される他の複素環の調製のためのよく知られた手順を用いて容易に調製される。

10

【0166】

式 I の化合物は、単独で、又は少なくとも2種、例えば5から1000種の化合物、もしくは10から100種の化合物を含む化合物ライブラリーとして調製することができる。式 I の化合物のライブラリーは、コンビナトリアルな「スプリット及びミックス」アプローチによって、又は溶液相もしくは固相化学の何れかを使用する複数のパラレル合成によって、当業者に知られている手順によって調製することができる。従って、本発明の更なる態様によれば、少なくとも2種の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む化合物ライブラリーが提供される。

20

【0167】

例示を目的として、一般手順は、式 I 化合物並びに重要な中間体の調製に適用されうる一般的方法を示す。スキーム及び実施例セクションは、個々の反応工程のより詳細な記載を含む。当業者であれば、本発明の化合物を合成するために他の合成経路を使用してもよいことは理解されるであろう。所定の出発物質及び経路がスキーム、一般手順及び実施例に示されるが、他の同様の出発物質及び経路も様々な誘導体及び／又は反応条件を提供するために代用しうる。加えて、以下に記載される方法で調製される化合物の多くは、当業者によく知られた常套的化学を使用して、この開示に照らして更に改変することができる。

【0168】

式 I の化合物の調製では、中間体の離れた官能基の保護（例えば、第一級又は第二級アミン）が必要となる場合がある。そのような保護の必要性は、離れている官能基の性質や調製方法の条件に依存して変わるであろう。適当なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル(BOC)、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)及び9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル(Fmoc)を含む。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基とその使用の一般的な記載については、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 3版, 1999を参照のこと。

30

【0169】

この発明の化合物の調製方法において、互いから及び／又は出発材料から反応産物を分離することが有利である場合がある。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当該分野において一般的な技術により、望ましい程度の均質性になるまで分離及び／又は精製（以下、分離とする）される。典型的には、そのような分離は、多相抽出、溶媒もしくは溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーを含む。クロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相；サイズ排除；イオン交換；高、中及び低圧液体クロマトグラフィー方法及び装置；小規模分析；疑似移動床(SMB)及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術を含む多数の方法を含む。

40

【0170】

他のクラスの分離方法は、所望の生成物、未反応出発材料、反応副産物等に結合するか

50

又はそれらを分離等できるように選択される試薬での混合物の処理を含む。かかる試薬は、吸着剤又は吸収剤、例えば活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体等を含む。別法では、試薬は、塩基性材料の場合には酸、酸性材料の場合には塩基、結合試薬、例えば抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤、例えばクラウンエーテル、液／液イオン抽出試薬 (L I X) 等でありうる。

【0171】

適切な分離方法の選択は、関連した物質の性質に依存する。例えば、蒸留及び昇華における沸点及び分子量、クロマトグラフィーにおける極性官能基の存在又は不存在、多相抽出における酸性及び塩基性媒体中での物質の安定性等である。当業者であれば所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を適用するであろう。

10

【0172】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別晶出のような、当業者によく知られた方法によってその物理化学的の差異に基づいてその個々のジアステレオマーに分離できる。エナンチオマーは、適切な光学的に活性な化合物 (例えばキラル補助剤、例えばキラルアルコール又はモッシャー酸塩化物) での反応によりエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に転換させ、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに転換 (例えば加水分解) させることによって分離できる。また、本発明の化合物のあるものは、アトロプ異性体 (例えば置換ピアリール) であり得、本発明の一部としてみなされる。エナンチオマーはまたキラル H P L C カラムを使用して分離することもできる。

20

【0173】

その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体、例えばエナンチオマーは、光学的に活性な分離剤を使用するジアステレオマーの形成のような方法を使用するラセミ混合物の分離によって得ることができる (Eliel, E. 及び Wilen, S. “Stereochemistry of Organic 化合物,” John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、(1) キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成と分別晶出又は他の方法による分離、(2) キラル化合物とのジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への転換、及び (3) キラル条件下での実質的に純粋な又は富化された立体異性体の直接的な分離を含む、任意の適切な方法によって分離し単離することができる。“Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology,” Irving W. Wainer 編, Marcel Dekker, Inc., New York (1993) を参照のこと。

30

【0174】

方法 (1) の下では、ジアステレオマー塩は、鏡像異性的に純粋なキラル塩基、例えばブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン (アンフェタミン) 等を、酸性官能基を担持する非対称化合物、例えばカルボン酸及びスルホン酸と反応させることによって、形成することができる。ジアステレオマー塩は分別晶出又はイオン性クロマトグラフィーによって分離するように誘導されうる。アミノ化合物の光学異性体の分離については、キラルカルボン酸又はスルホン酸、例えばショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸、又は乳酸の添加がジアステレオマー塩の形成を生じうる。

40

【0175】

あるいは、方法 (2) では、分離される基質をキラル化合物の一つのエナンチオマーと反応させてジアステレオマー対を形成する (E. and Wilen, S. “Stereochemistry of Organic 化合物”, John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えばメンチル誘導体と反応させた後、ジアステレオマーを分離し、加水分解して純粋な又は富化エナンチオマーを生成させることによって形成することができる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物の、キラルエステル、例えばメンチルエステル、例えば塩基の存在下での (-) メンチルクロロギ酸エステル、又は Mosher エステル、 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル

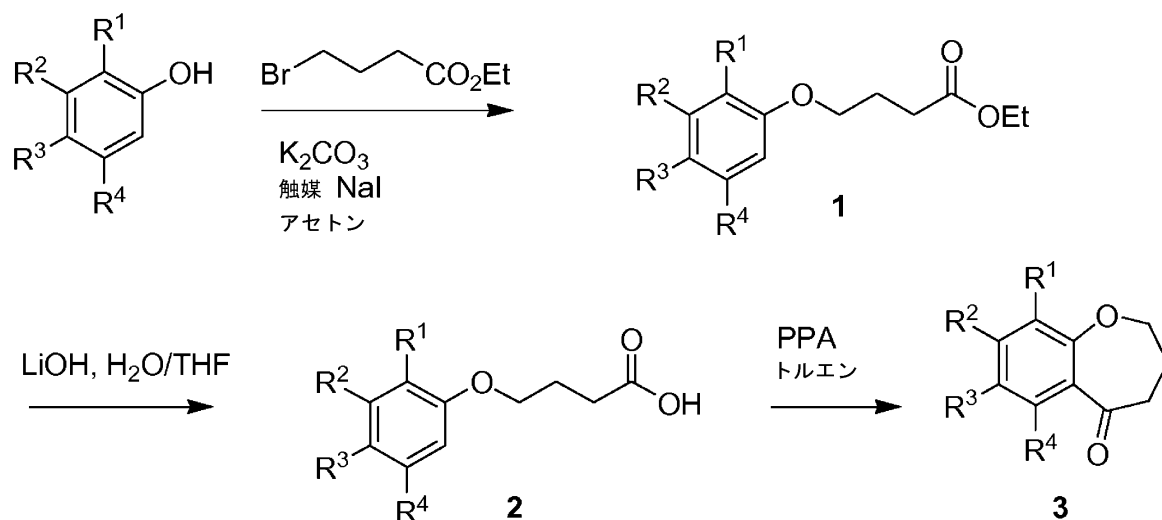
50

)フェニル酢酸エステル (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165) を作製し、アトロプ異性エナンチオマー又はジアステレオマーの存在について ^1H NMR スペクトルを分析することを含む。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性ナフチル-イソキノリンの分離法 (国際公開第 96/15111 号) に従って順相及び逆相クロマトグラフィーによって分離し単離することができる。方法 (3) では、2つのエナンチオマーのラセミ混合物を、キラル固定相を有するクロマトグラフィーによって分離することができる ("キラル液体クロマトグラフィー" ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough 編, Chapman 及び Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。富化又は精製エナンチオマーは、例えば旋光度及び円偏光二色性のよう

10

【0176】

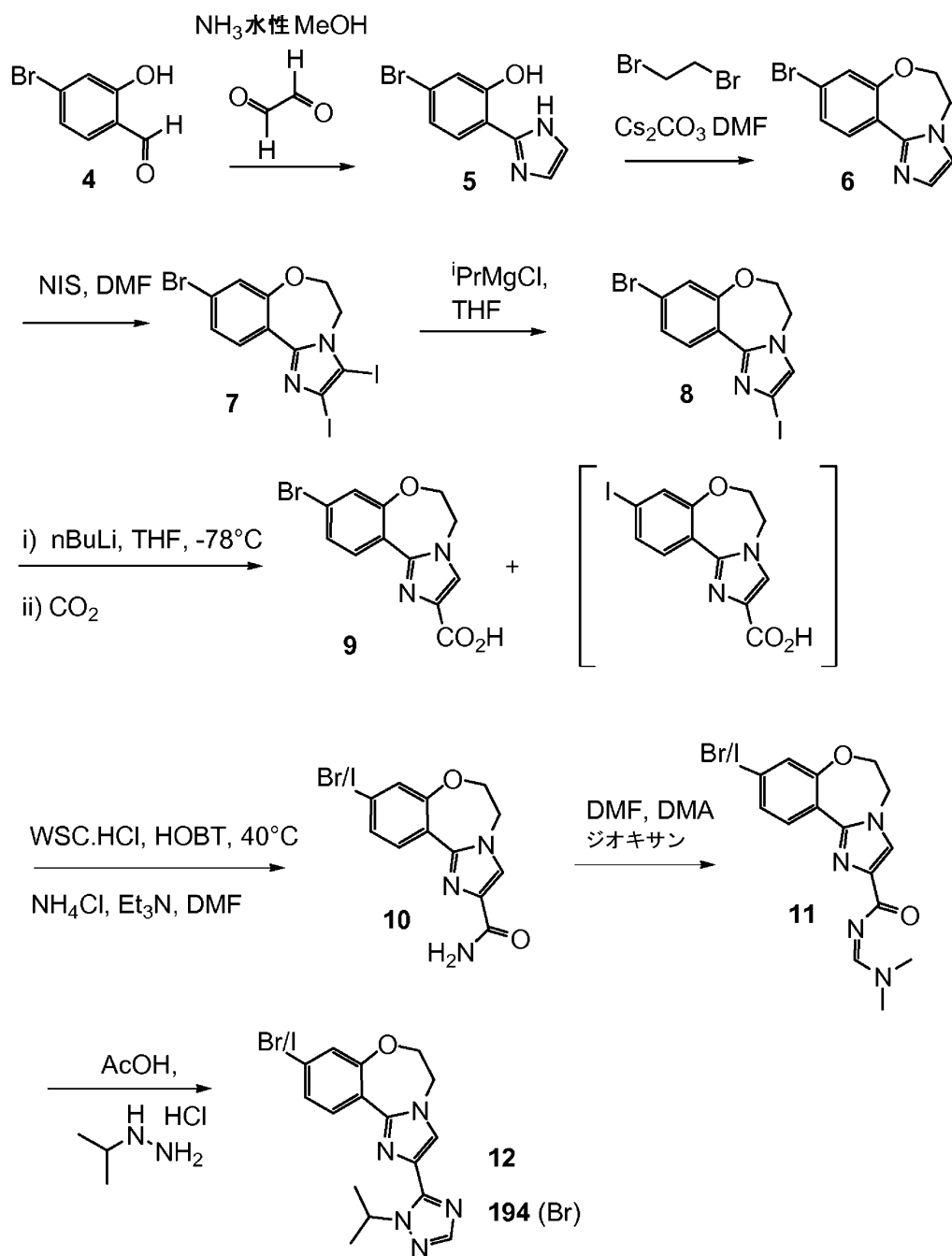
次のスキームは本発明の化合物の製造の可能なルートを例証する。



20

スキーム 1

30

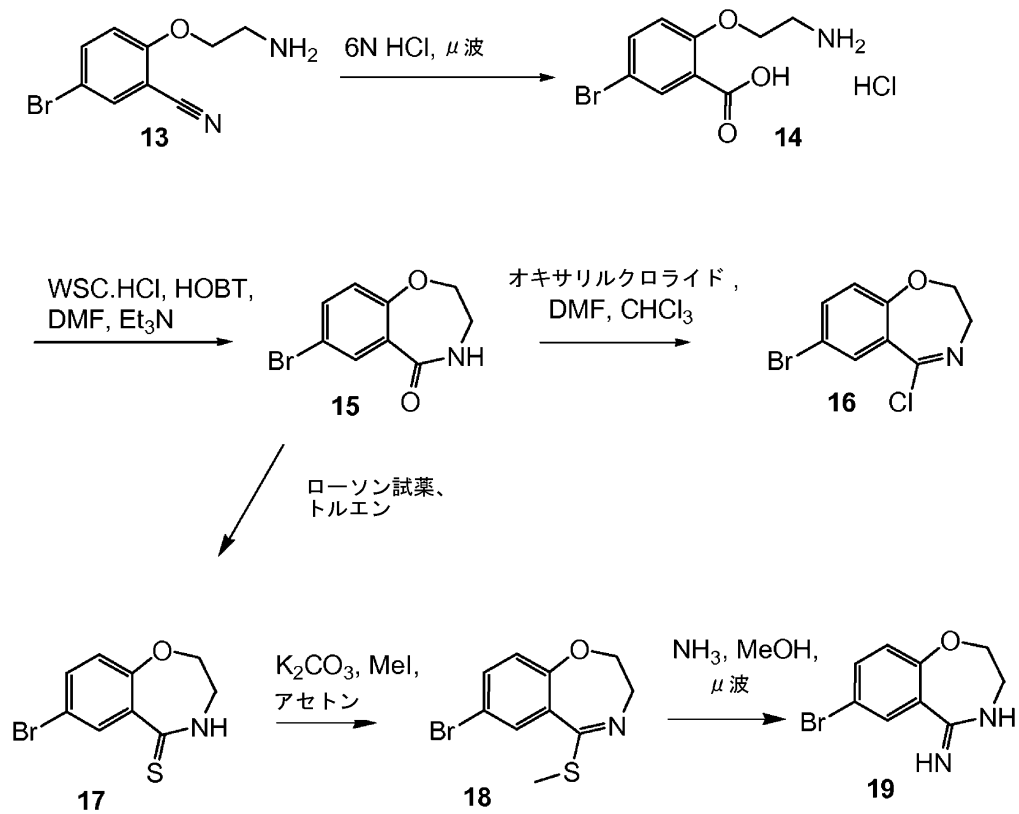


10

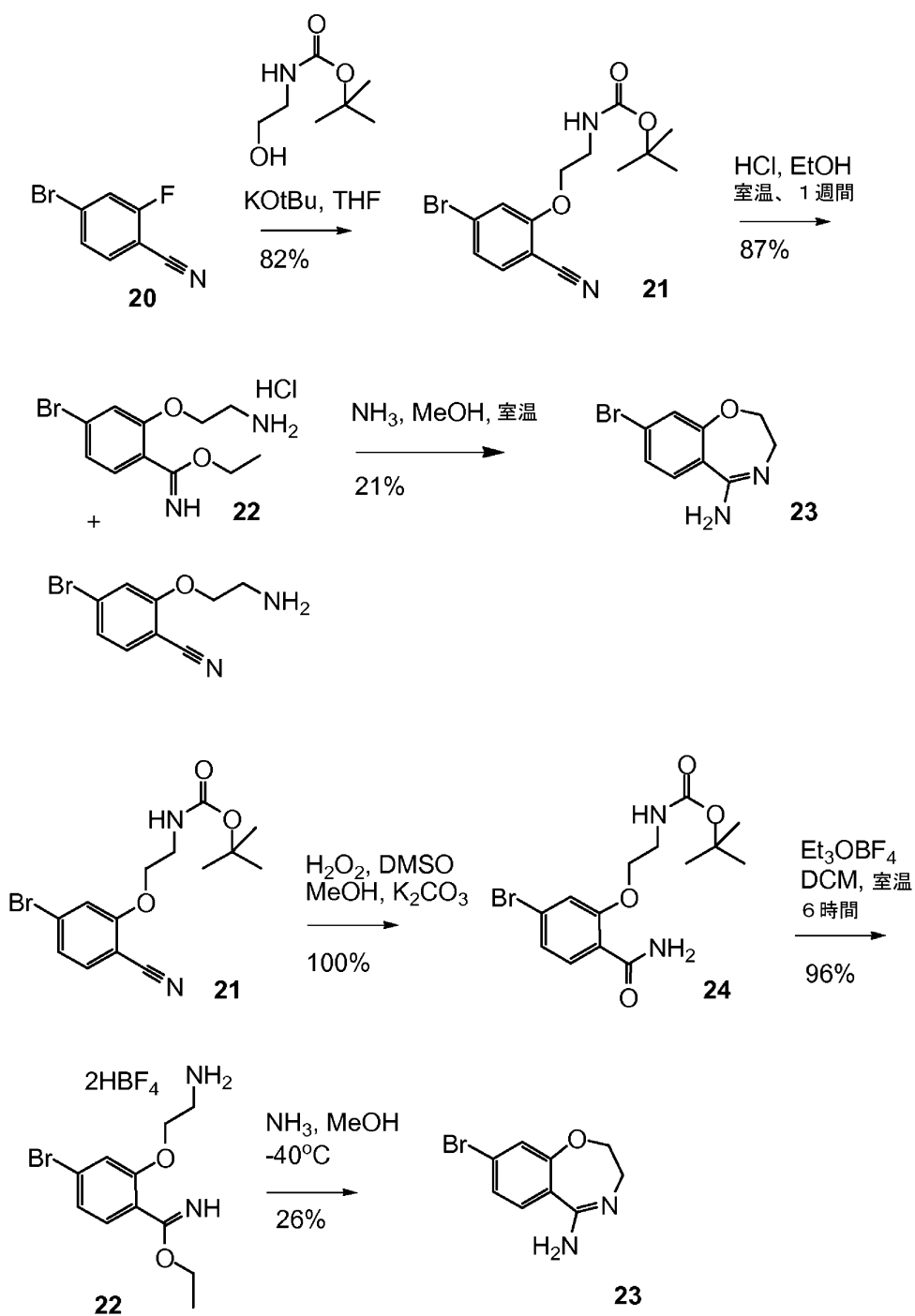
20

30

スキーム 2



スキーム 3



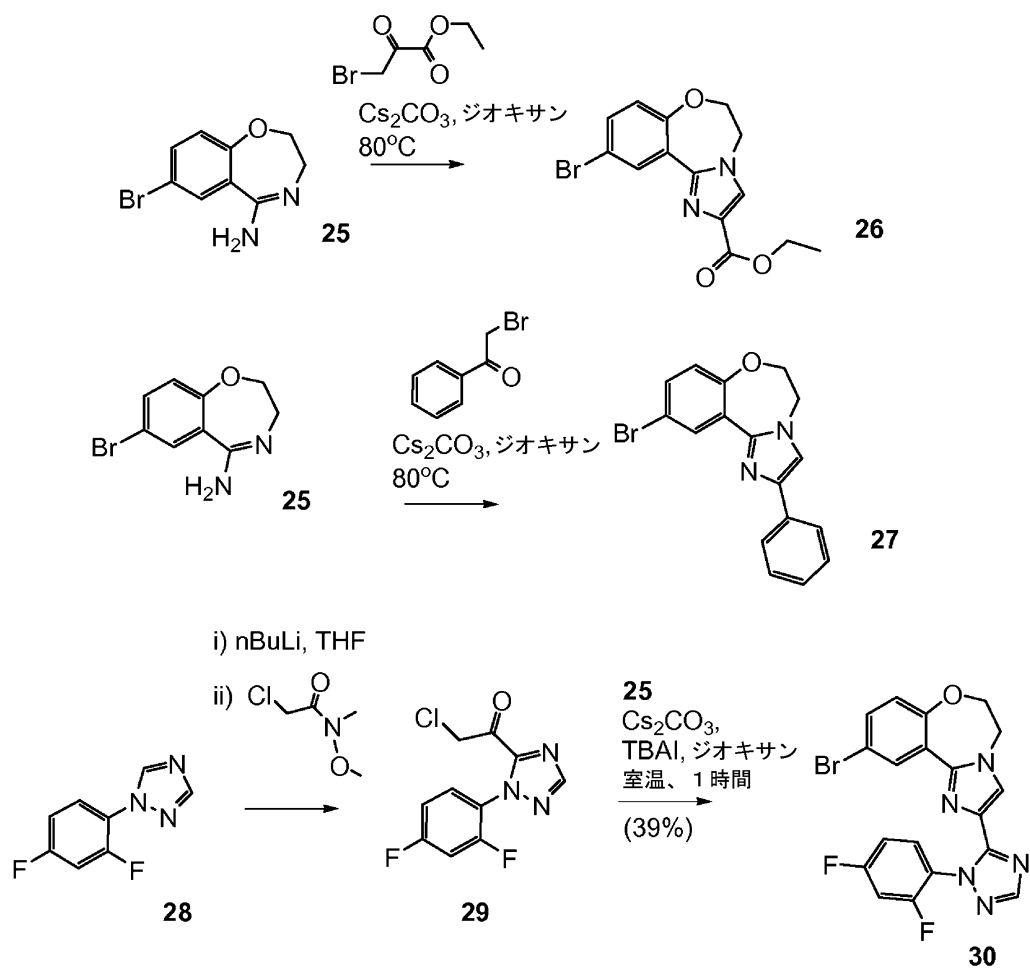
スキーム 4

10

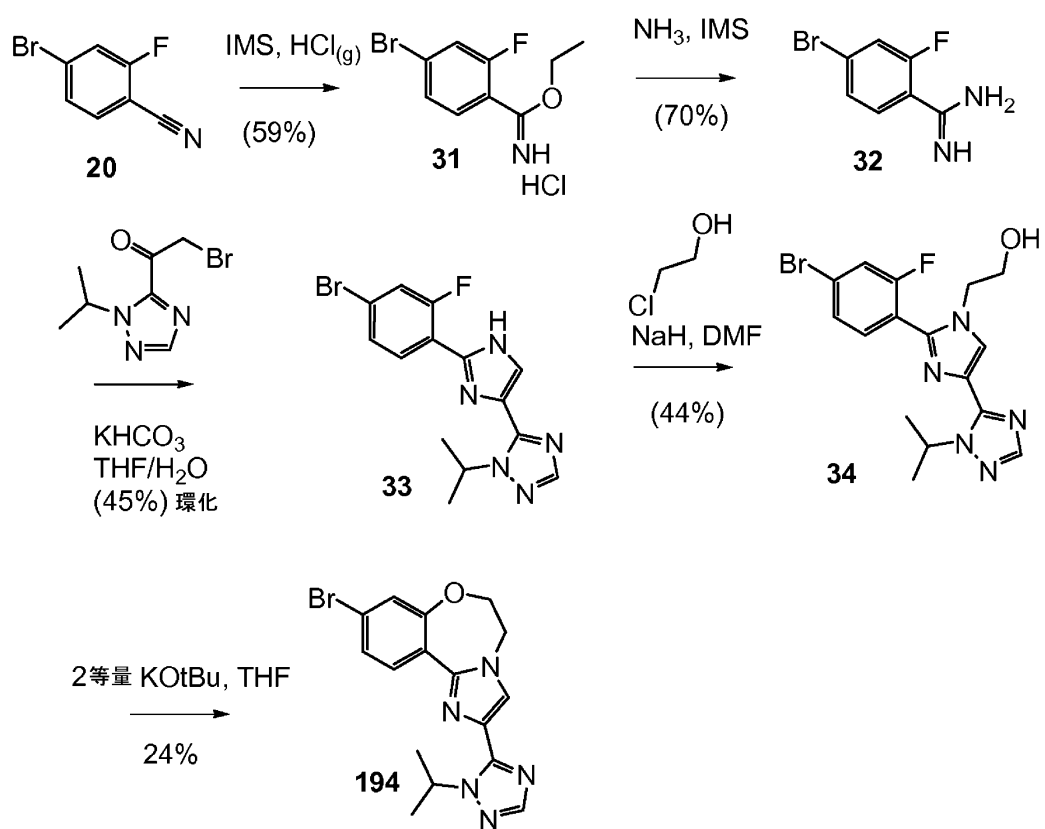
20

30

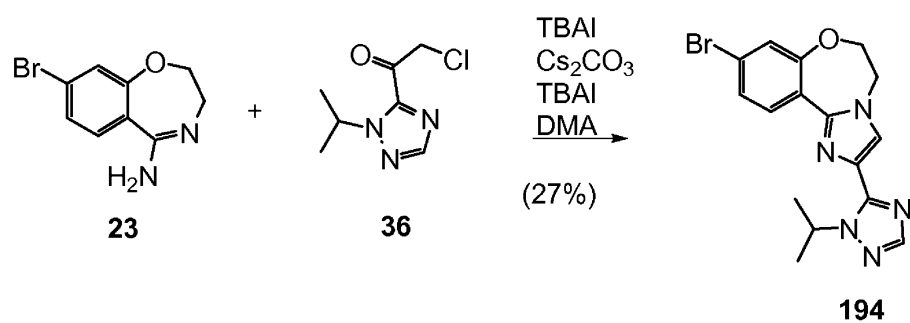
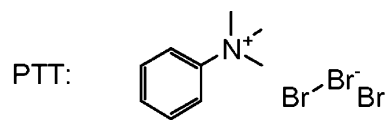
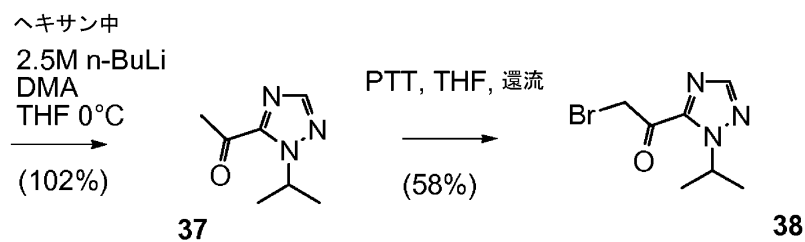
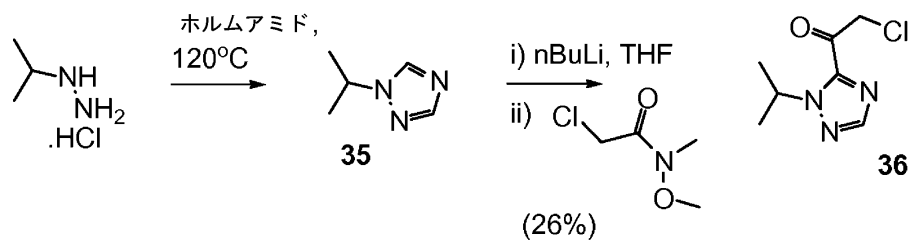
40



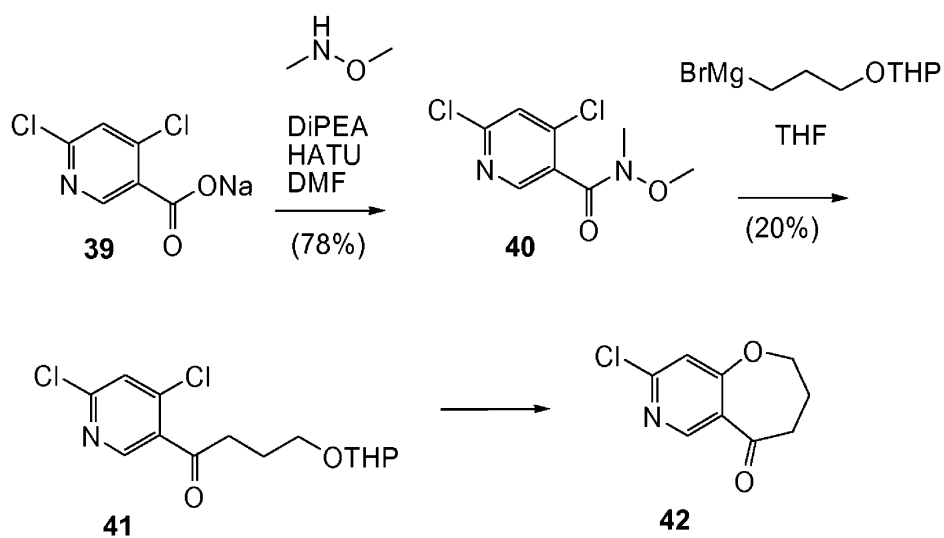
スキーム 5



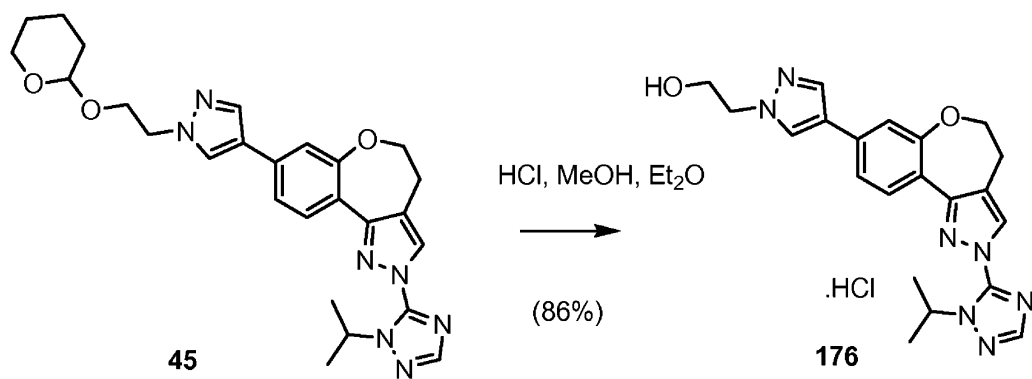
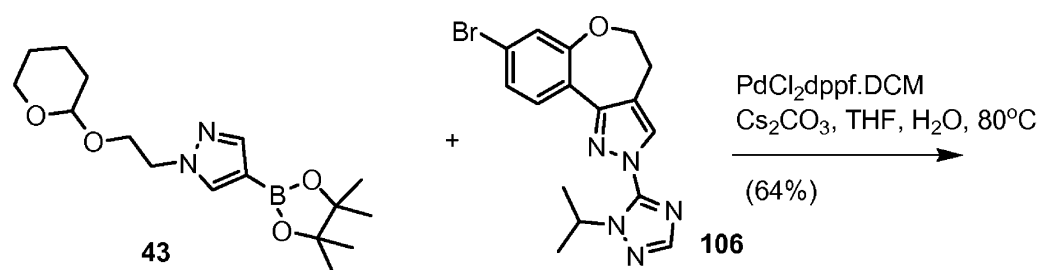
スキーム 6



スキーム 7



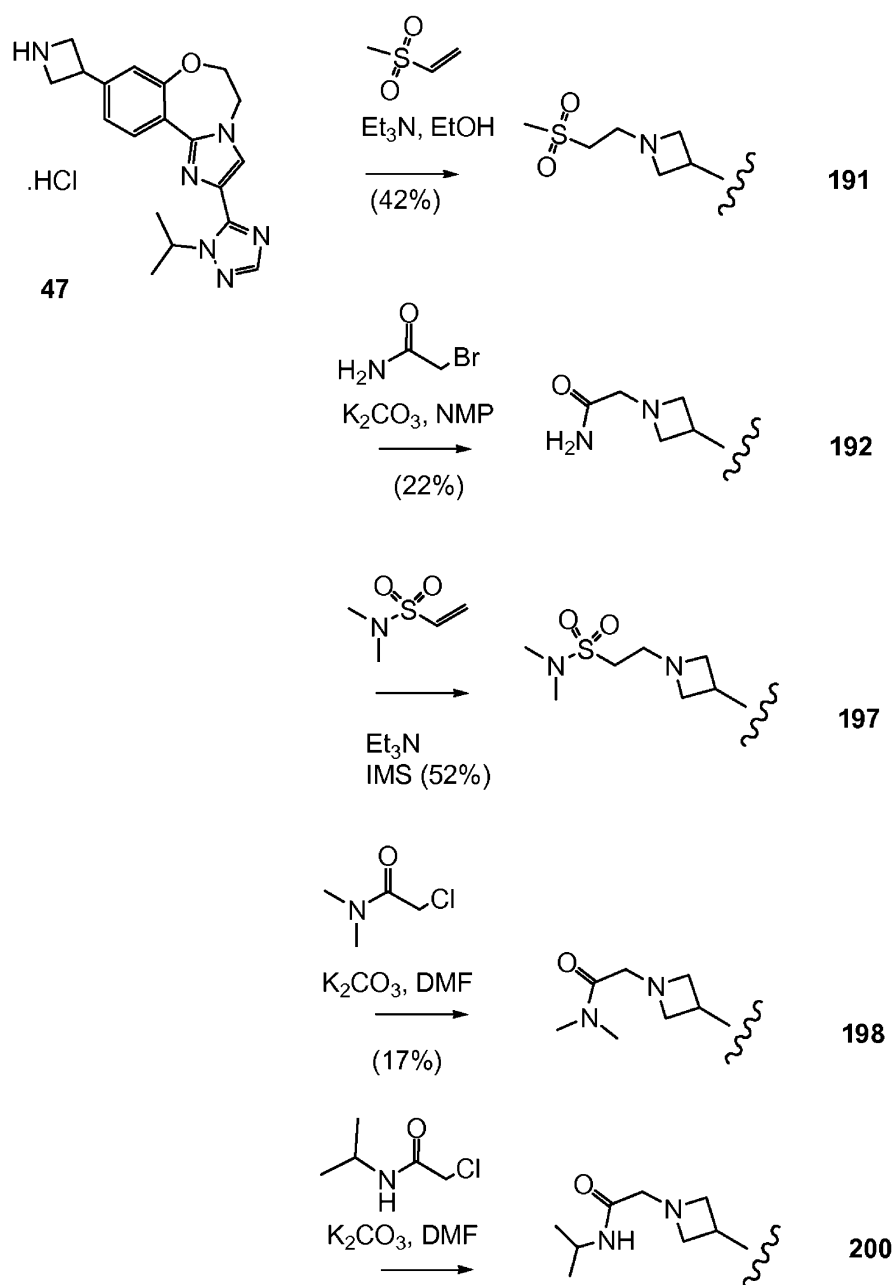
スキーム 8

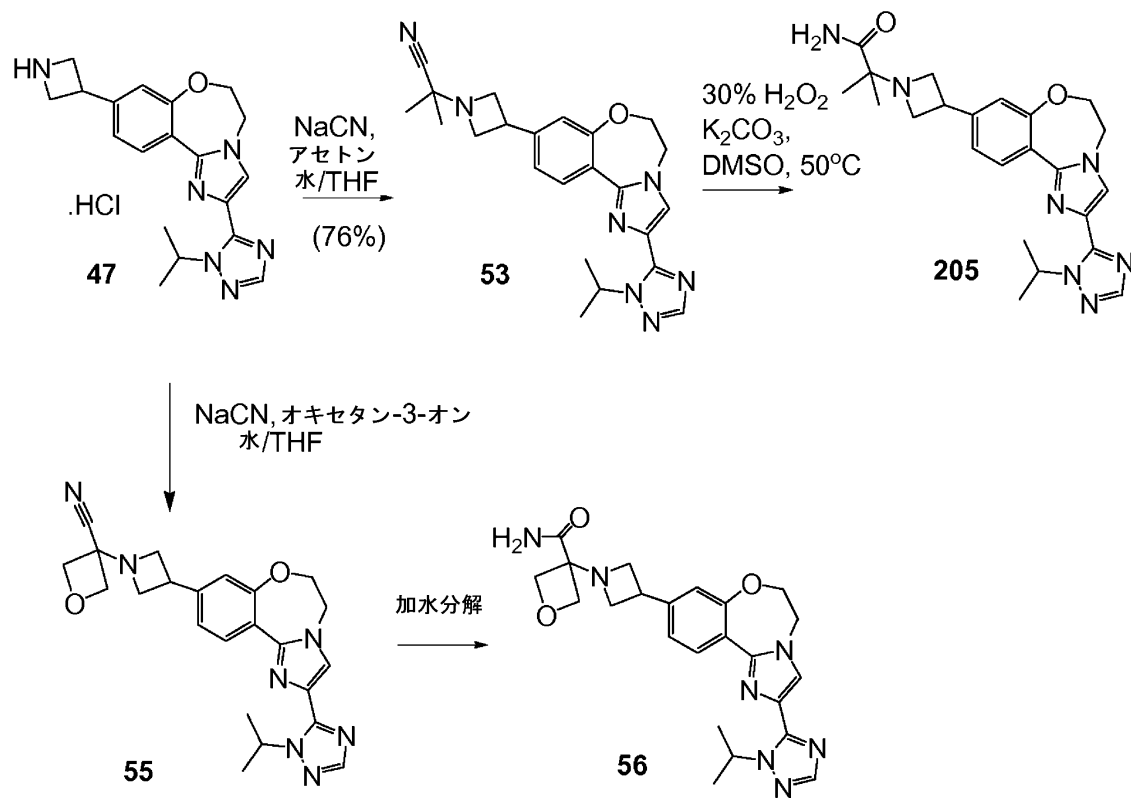


スキーム 9

10

20

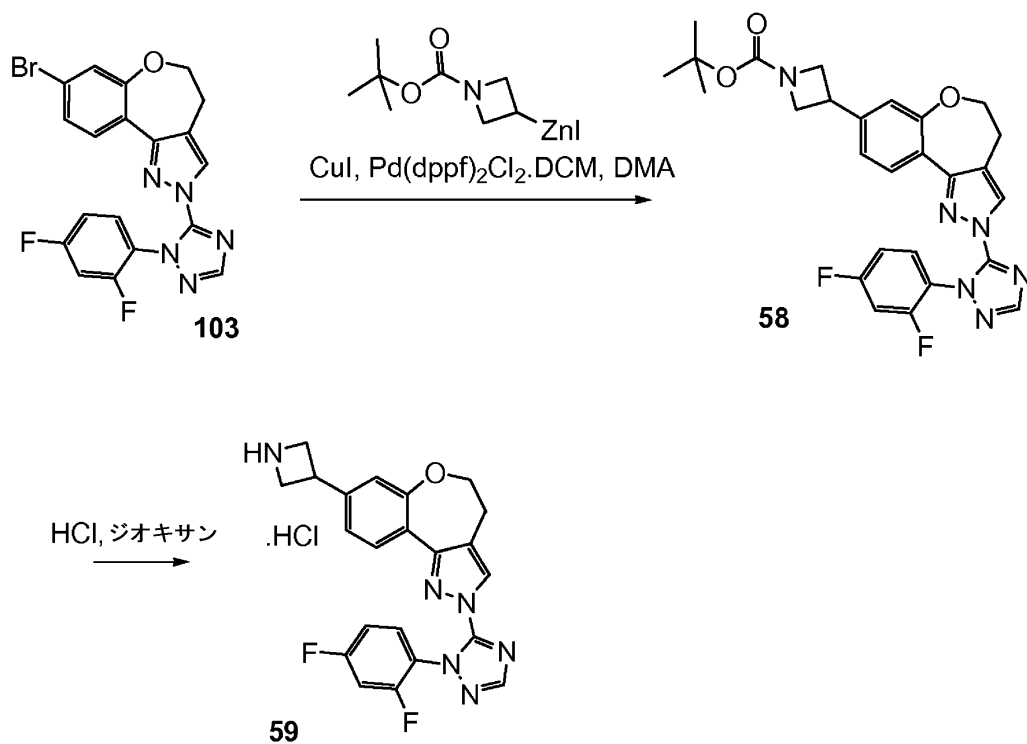




10

20

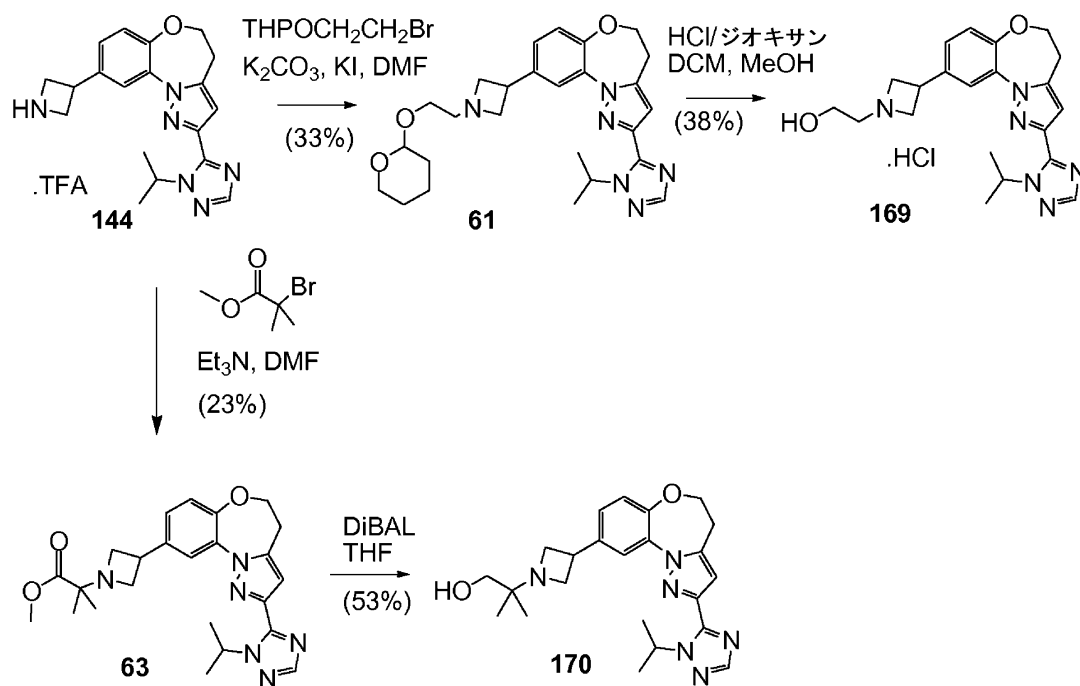
スキーム 1 1



30

40

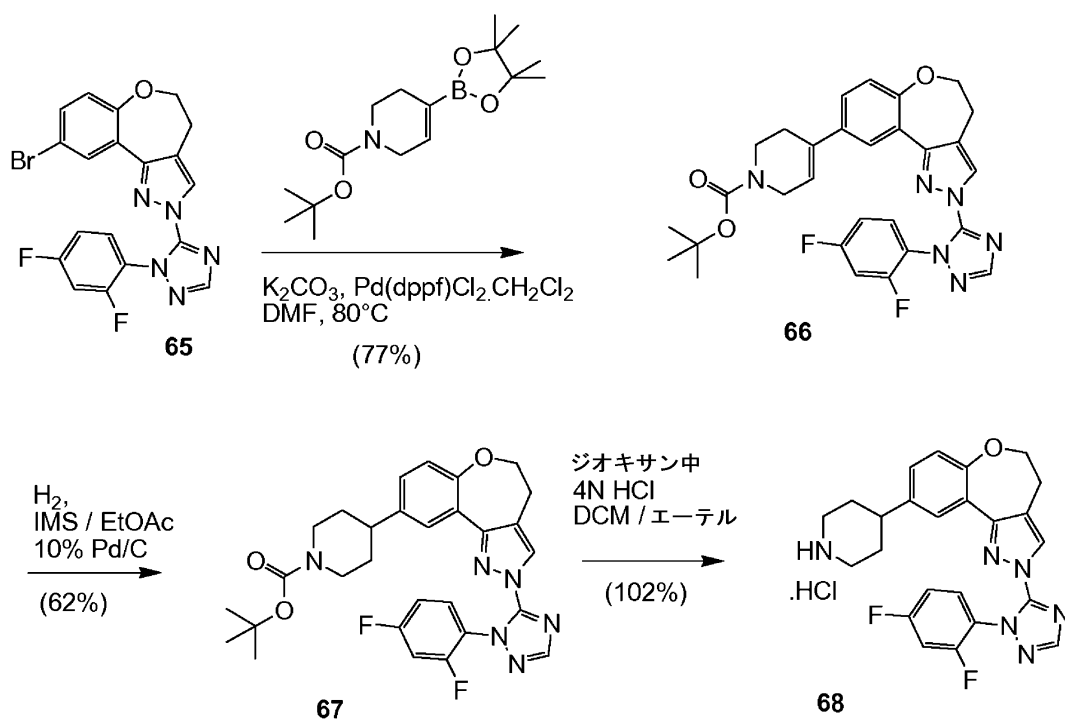
スキーム 1 2



10

スキーム 13

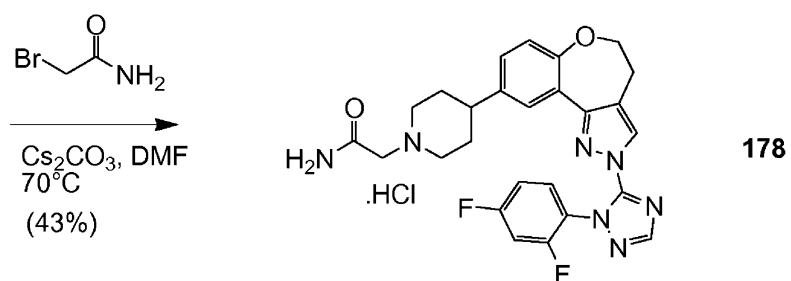
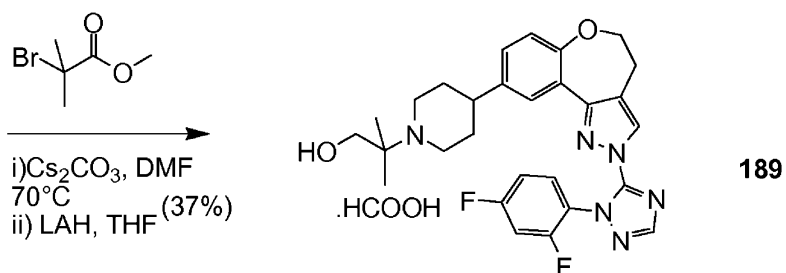
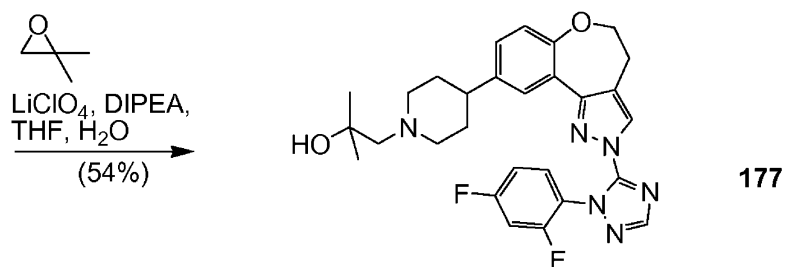
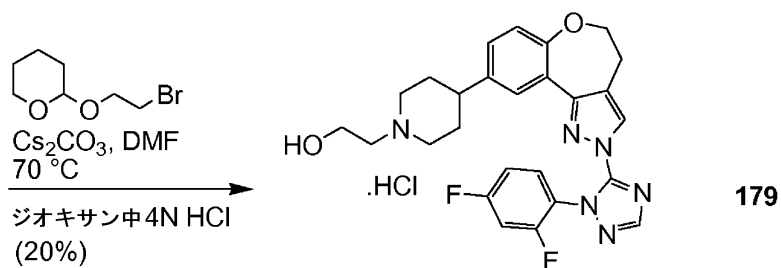
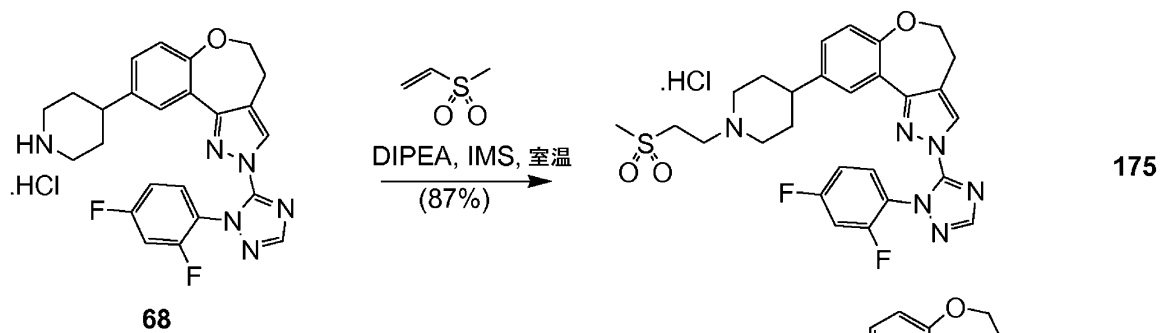
20



30

40

スキーム 14



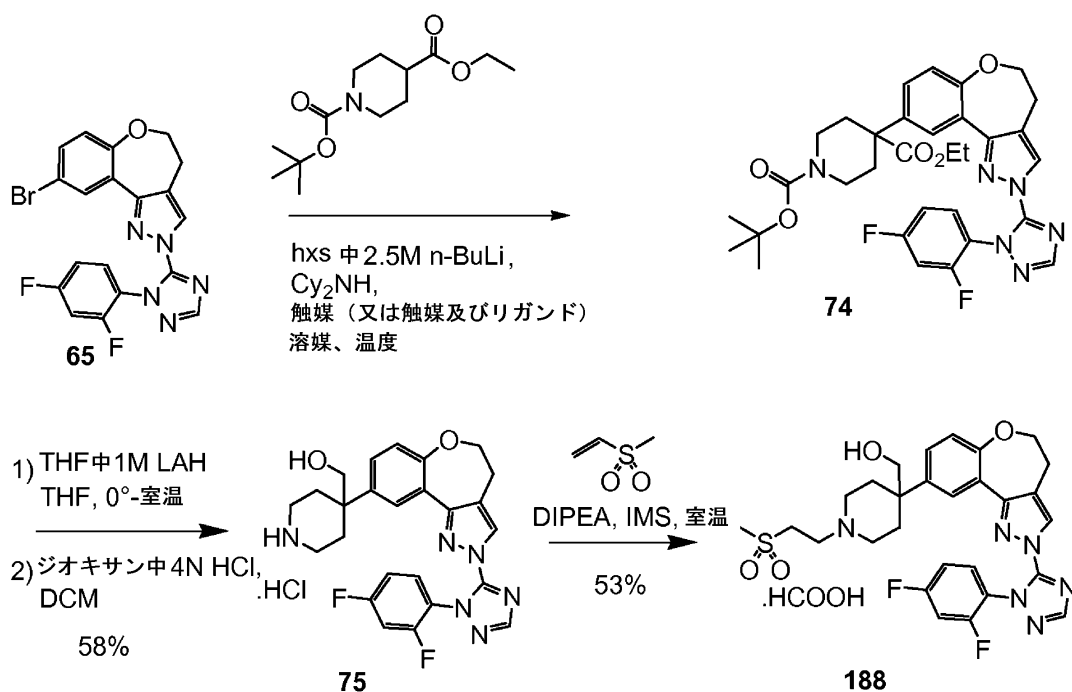
スキーム 15

10

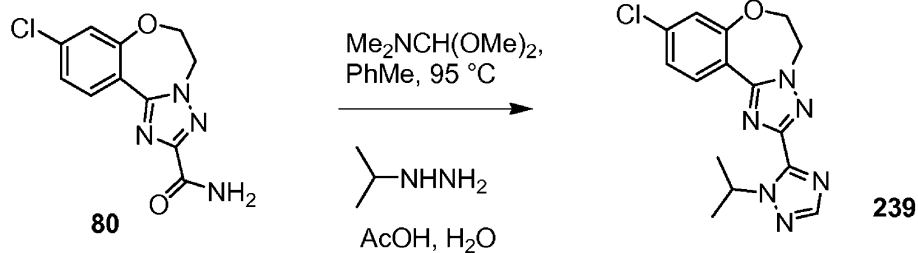
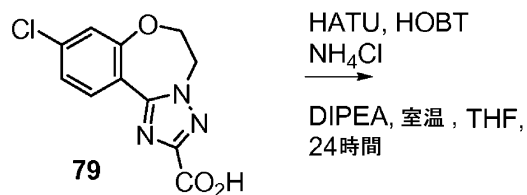
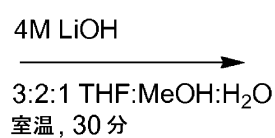
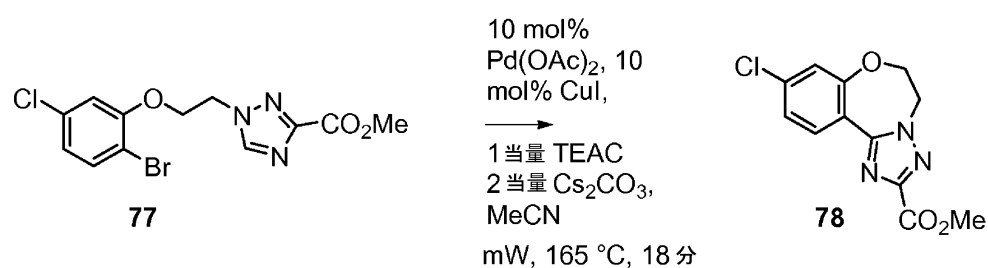
20

30

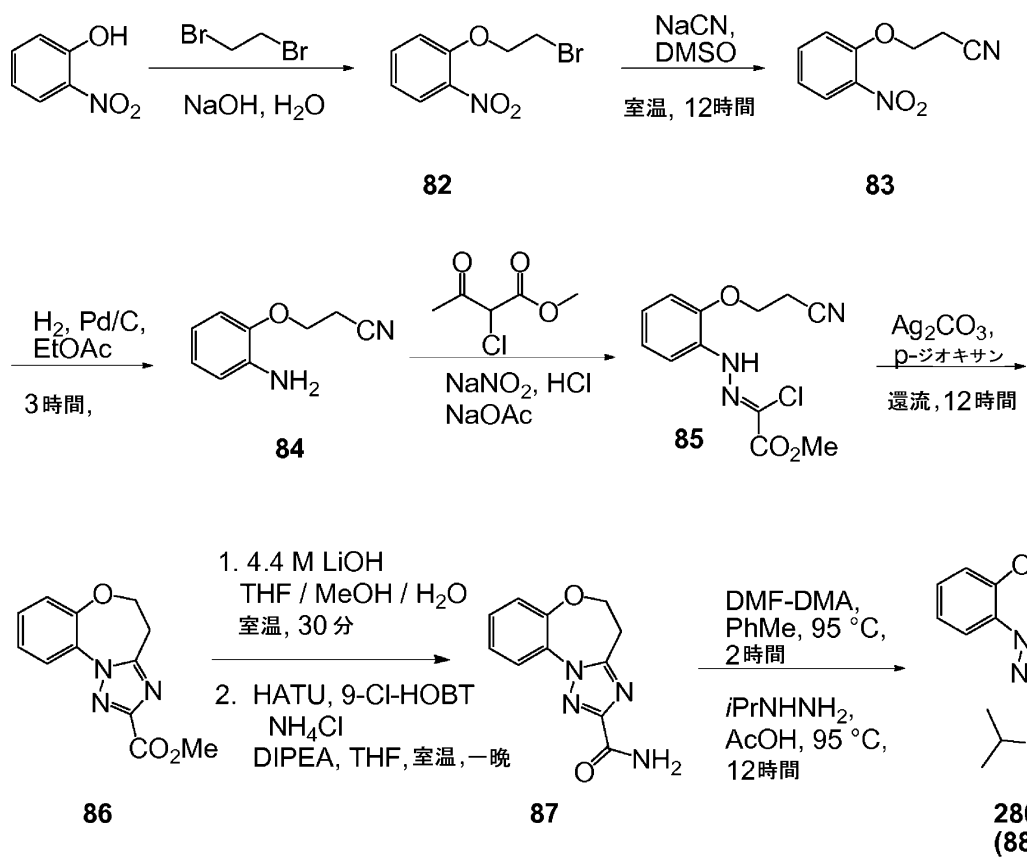
40



スキーム 16



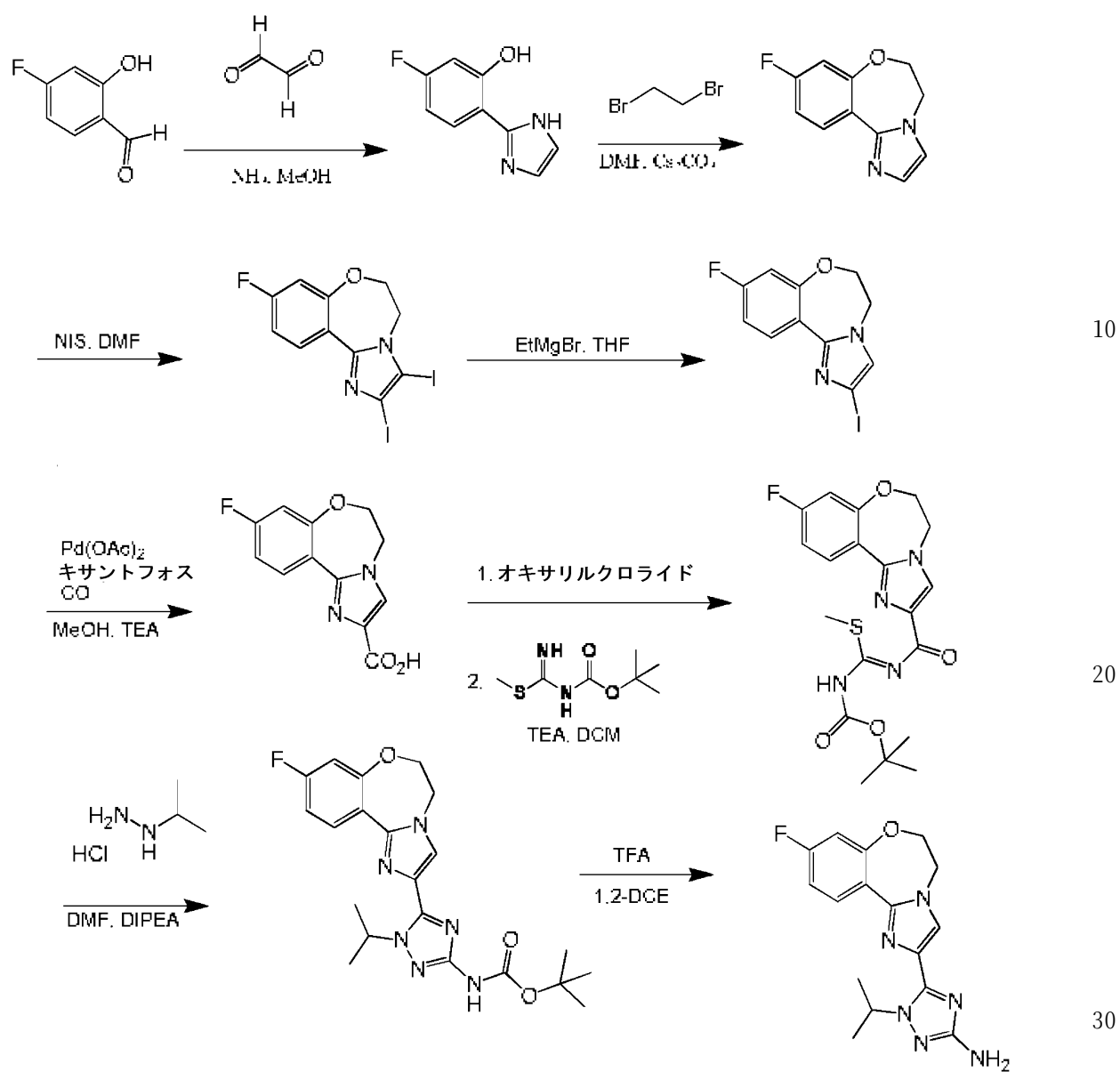
スキーム 17



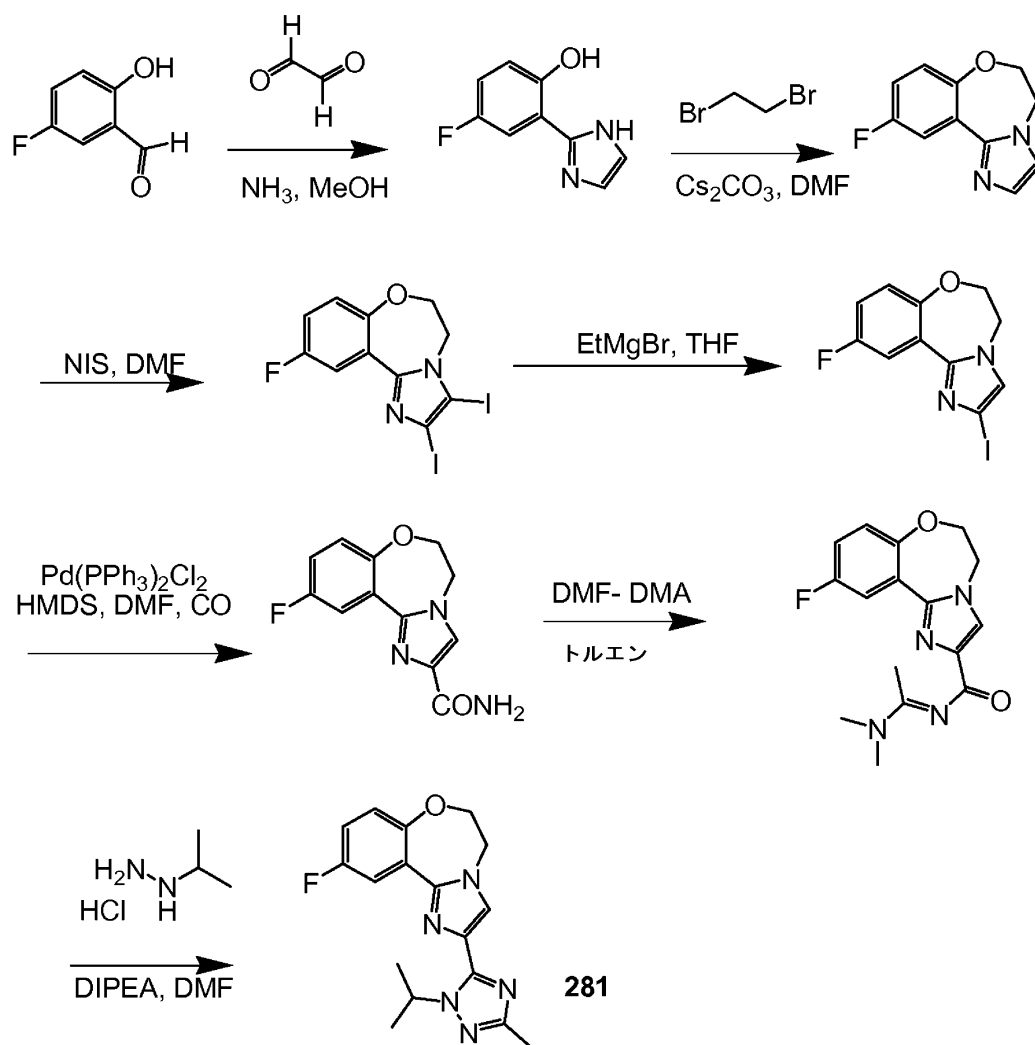
10

20

スキーム 18



スキーム 19



10

20

スキーム 20

30

【0177】

本発明の他の態様は、式 I の化合物の調製方法、分離方法、及び精製方法を含む。

【0178】

本発明の他の態様は、式 I の化合物の調製に有用な新規の中間体を含む。

【実施例】

【0179】

実施例に記載された化学反応は本発明の多くの他の P I 3 K 阻害剤を調製するために直ぐに適合化させることができ、本発明の化合物を調製する別の方法は本発明の範囲内にあるとみなされる。例えば、本発明に係る非例証化合物の合成は当業者には明らかな変更、例えば妨害基を適当に保護し、記載されたもの以外の当該分野で知られている他の適切な試薬を利用し、及び／又は反応条件を常套的に変更することによって、成功裏に実施することができる。あるいは、ここに開示され又は当該技術分野で知られた他の反応が本発明の他の化合物の調製に応用できることが認識されるであろう。

40

【0180】

以下に記載される実施例において、別段の表記がない限り、全ての温度は摂氏で記載する。試薬はシグマ・アルドリッチ・ケミカル社のような商業的サプライヤーから購入し、別段の表記がない限り、更に精製することなく使用した。以下に記載の反応は、窒素又はアルゴンの正圧下で又は無水溶媒中での乾燥管（別段の表記がない場合）を用いて一般的に実施し、反応フラスコに典型的にはシリンジを介しての基質及び試薬の導入のためにゴム膜を装着した。ガラス製品はオープン乾燥させ、及び／又は加熱乾燥させた。カラムク

50

ロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有する B i o t a g e システム（製造メーカー：D y a x 社）又はシリカ S E P P A K（登録商標）カートリッジ（W a t e r s）で実施した。¹ H N M R スペクトルは、重水素化 C D C l₃、d₆-D M S O、C H₃ O D 又は d₆-アセトン溶液（p p m で報告）中で、クロロホルムを参照標準（7. 2 5 p p m）として使用して得られた。ピーク多重度が報告される場合、次の略語が使用される：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、m（多重線）、b r（広幅化）、d d（二重線の二重線）、d t（三重線の二重線）。カップリング定数は、与えられる場合は、ヘルツ（H z）で報告される。

【0181】

保持時間（R T）と関連する質量イオンを決定するための液体クロマトグラフィー質量分析（L C M S）実験は、有機化合物の分析方法の技術分野の当業者にはよく知られた様々な方法を使用して実施した。

【0182】

化学構造は、売り主の命名法；I U P A C 法；C h e m D r a w U l t r a，バージョン 9. 0. 1，C a m b r i d g e S o f t 社，C a m b r i d g e M A；又は A u t o n o m 2 0 0 0 名，M D L 社に従って名前を付した。化合物は異なる命名法によって一つを超える名前を有していることがあることは当業者には理解される。

【0183】

次の略語を使用した：D C M：ジクロロメタン又は塩化メチレン；D M F：N,N-ジメチルホルムアミド；D M S O：ジメチルスルホキシド；E t O A c：酢酸エチル；H A T U：N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロフォスフェート；h r：時間；I P A：イソプロピルアルコール；m i n：分；N I S：N-ヨード-スクシンイミド；P d(P P h₃)₄：テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（0）；P P A：ポリリン酸；R T：室温；T E A：トリエチルアミン；T F A：トリフルオロ酢酸；T H F：テトラヒドロフラン；I M S：工業用メチル化酒精

【0184】

実施例 1：8-ブロモ-3,4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン 1

工程 1：4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸エチル

固体の 3-ブロモフェノール（10. 0 g、58 mmol）をアセトン（100 mL）中の K₂CO₃ の攪拌懸濁液に室温で少しずつ加えた。ヨウ化ナトリウム（NaI、1. 0 g）を加え、続いてエチル-4-ブロモブチレート（9. 2 mL、64 mmol）を加えた。反応混合物を 80℃で一晩加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸エチル 6 を得た。

【0185】

工程 2：4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸

4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸エチル 6 を 100 mL の T H F 及び 50 mL 水中に取り上げ、水酸化リチウム L i O H（水和物、4. 9 g）で処理した。全体を 50℃で 2 日間加熱した。混合物を室温まで冷やし、2 N の H C l で pH 1 まで酸性化させた。酢酸エチルで水性物を抽出した。組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗 4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸を粘着性固形物として得た。¹ H N M R（D M S O-d₆，500 M H z）7. 24（m，1 H），7. 13（m，1 H），7. 11（m，1 H），6. 95（m，1 H），3. 99（m，2 H），2. 37（m，2 H），1. 94（m，2 H）。

【0186】

工程 3：

100 mL のトルエン中の P P A（約 60 g）及びセライト（登録商標）（約 40 g）の攪拌懸濁液に粗 4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸 7（約 58 mmol）を一度に加え、10 mL のトルエンですすいだ。得られた懸濁液を 110℃で 5 時間加熱した。トルエンをセライト（登録商標）のプラグを通してデカントし、残存するスラリーをトルエン

10

20

30

40

50

と酢酸エチルで繰り返し洗浄した。溶離液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（４：１のhex：EtOAc）で精製して１を得た（７g、約５０％）。¹H NMR（DMSO-d₆，５００MHz）７．５５（d，J＝８．５Hz，１H），７．３７（d，J＝１．５Hz，１H），７．３５（dd，J＝８．５，１．５Hz，１H），４．２４（t，J＝６．５Hz，２H），２．７９（t，J＝７．０Hz，２H），２．１４（m，２H）。

【０１８７】

実施例２：（Z）-８-ブロモ-５-クロロ-２，３-ジヒドロベンゾ[*b*]オキセピン-４-カルバルデヒド 2

オキシ塩化リンPOCl₃（１．８８mL、２０．８mmol）を０℃でDMF（５mL）に滴下した加えた。３０分後８mLのDMF中の１８（２．０g、８．３mmol）（実施例１）の溶液を滴下して加えた。反応混合物を室温にさせ、２時間攪拌し、ついで素速く攪拌している氷水中にゆっくりと注いだ。水性相を酢酸エチルで抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して２を得た。

【０１８８】

実施例３：７-ブロモ-３，４-ジヒドロベンゾ[*b*]オキセピン-５（２H）-オン 3

THF（～５０mL）中のNaH（鉱油中６０％の分散液）（１．４８g、３７．１mmol）のスラリーに室温で１-（５-ブロモ-２-（２-ブロモエトキシ）フェニル）エタノン（８．０７g、２５．１mmol）を加えた。反応混合物をゆっくりと還流まで加熱し、２０分間攪拌させた。溶媒を真空圧下で除去し、濃縮した残留物をシリカゲルに吸収させて、カラムクロマトグラフィー（４：１のEtOAc／石油エーテル）で精製した。溶媒を除去した後、生成物を黄色の油として得て、４．２２g（７０％）の３を得た。¹H NMR（CDCl₃）δ ７．８７（d，J＝２．６Hz，１H），７．５０（dd，J＝２．６，８．１Hz，１H），６．９７（d，J＝８．８Hz，２H），４．２４（t，J＝６．６Hz，２H），２．８９（t，J＝７．０Hz，２H），２．１５－２．２９（m，２H）。

【０１８９】

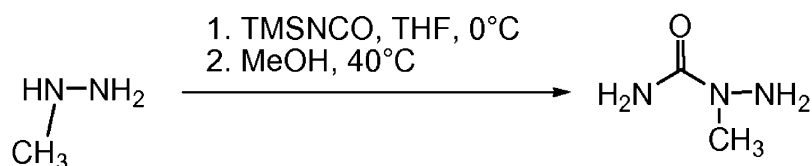
実施例４：４，７-ジブロモ-３，４-ジヒドロベンゾ[*b*]オキセピン-５（２H）-オン 4

エーテル（１１０mL）中の３（３g、１２mmol）に臭素（０．７mL、１４mmol）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ISCOクロマトグラフィー（４５分かけてEtOAc中のヘキサンから２０％ヘキサン）を介して精製した。画分を集め、濃縮して４を得た（３．５３g、８９％）。¹H NMR（５００MHz，CDCl₃）δ ７．８６（d，J＝２．５，１H），７．５２（dt，J＝２８．５，１４．２，１H），６．９７（d，J＝８．７，１H），４．９５（dd，J＝７．６，６．８，１H），４．５３－４．３６（m，１H），４．１７（ddd，J＝１２．８，９．９，４．４，１H），３．０４－２．８４（m，１H），２．５２（ddt，J＝１４．７，７．８，４．５，１H）

【０１９０】

実施例５：３-イソプロピル-１-メチル-１H-１，２，４-トリアゾール-５（４H）-オン 5

工程１：１-メチルヒドラジンカルボキサミド



メチルヒドラジン及びトリメチルシリルイソシアネートをTHF中、０℃で反応させ、ついでクエンチし、メタノールで加水分解して、１-メチルヒドラジンカルボキサミドを得た。

【０１９１】

10

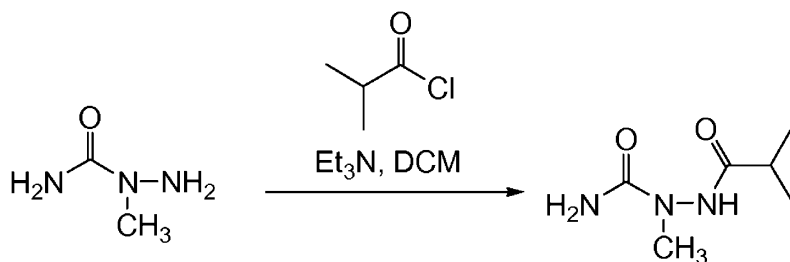
20

30

40

50

工程 2 : 2-イソブチリル-1-メチルヒドラジンカルボキサミド

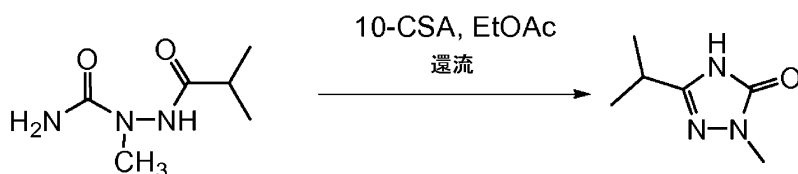


1-メチルヒドラジンカルボキサミドをT E A及びD C M中の塩化イソブチリルでアシル化し、2-イソブチリル-1-メチルヒドラジンカルボキサミドを得た。

10

【0192】

工程 3 :

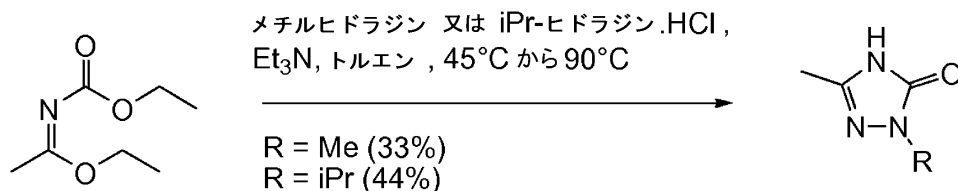


2-イソブチリル-1-メチルヒドラジンカルボキサミドを10-カンファースルホン酸を用いて酢酸エチル中での還流下で環化させて、5を得た。

20

【0193】

実施例 6 : 1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン 6a及び1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン 6b

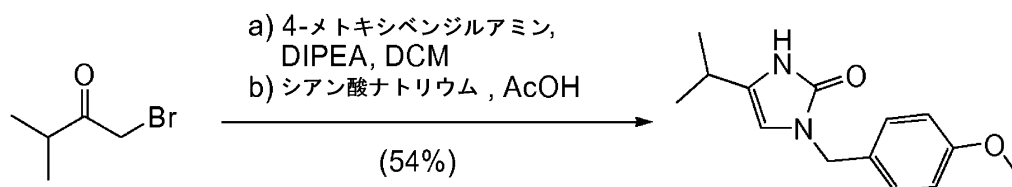


アセトアミド及びクロロギ酸エチルを45°Cで混合し、エチルアセトイミデートの塩酸塩を得、これを更にクロロギ酸エチル、ジイソプロピルエチルアミン、及びD C Mと0°Cで反応させてエチルN-エトキシカルボニルアセトイミデートを得、これをT E A及びトルエン中のメチルヒドラジン又はイソプロピルヒドラジン塩酸塩と反応させて、6a及び6bをそれぞれ得た。

30

【0194】

実施例 7 : 4-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン 7



40

3-メチルブタン-2-オンをメタノール中の臭素で臭素化して1-ブロモ-3-メチルブタン-2-オンを得、これを4-メトキシベンジルアミンと反応させ、シアン酸ナトリウムを用いて環化させて7を得た。

【0195】

実施例 8 : 6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸メチル 8

工程 1 : 2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール

50

トリフェニルメチルクロライド (16.0 g、57.5 mmol) を 20 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の 2-メチルイミダゾール (4.10 g、50.0 mmol) 及び TEA (9.02 mL、64.7 mmol) の溶液に少しずつ加えた。混合物を 18 時間攪拌し、300 mL の水と混合し、1000 mL の EtOAc で抽出した。有機抽出物を 1 L の水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空で 50 mL 体積まで濃縮した。沈殿物を集め、EtOAc で洗浄し、高真空で 18 時間乾燥させた。重量 15.0 g (92.5%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.29 (m, 9H), 7.16-7.11 (m, 6H), 6.90 (d, J=1.5, 1H), 6.71 (d, J=1.5, 1H), 1.65 (s, 3H)。

【0196】

10

工程 2: 2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトアルデヒド

ヘキサン (7.5 mL) 中 1.6 M の n-ブチルリチウムを THF (100.0 mL、1233 mmol) 中の 2-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール (3.244 g、10.00 mmol) の溶液に -76 °C で滴下して加えた。暗褐色の混合物を 45 分間攪拌した。ギ酸エチル (4.039 mL、50.00 mmol) を速やかに加え、混合物 (黄色に変色した) を 20 分間攪拌した。6 mL の 5% 水性クエン酸を加え、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。淡黄色の半固形物質 (2.025 g、57.5%) を更なる精製なしに次の工程に使用した。

【0197】

20

工程 3: 2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール

粗 2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)アセトアルデヒド (2.025 g、5.75 mmol) を MeOH/THF (1:1、40 mL) に溶解させ、NaBH₄ (0.435 g、11.5 mmol) を上記混合物に少しずつ加えた。混合物を 18 時間攪拌し、100 mL の水で希釈し、2×DCM で抽出した。組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空で濃縮した。残留物の重量 1.915 g (94%)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.31 (m, 9H), 7.12 (dd, J=6.7, 2.7, 6H), 6.93 (d, J=1.0, 1H), 6.74 (d, J=1.0, 1H), 5.04 (br, 1H), 3.46 (t, J=5.4, 2H), 2.00 (t, J=5.4, 2H)。

【0198】

30

工程 4: 6-ヨード-5-(2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ニコチン酸メチル

アゾジカルボン酸ジイソプロピル (1160 µL、5.90 mmol) を THF (45.0 mL、555 mmol) 中の 2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタノール (1900 mg、5.4 mmol)、5-ヒドロキシ-6-ヨードニコチン酸メチル (1570 mg、5.63 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1550 mg、5.90 mmol) の混合物に 0 °C で滴下して加えた。3 時間攪拌した後、混合物を水と混合し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残留物を DCM 中 50% の EtOAc で溶出する 40 g のシリカカラムで精製して、1.45 g (44%) の 6-ヨード-5-(2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ニコチン酸メチルを得た。MS (ESI⁺): 616.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J=1.9, 1H), 7.40-7.28 (m, 10H), 7.20-7.16 (m, 6H), 6.99 (d, J=1.5, 1H), 6.81 (d, J=1.5, 1H), 3.98-3.91 (m, 5H), 2.46 (t, J=7.3, 2H)。

40

【0199】

工程 5: 5-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-6-ヨードニコチン酸メチル

トリエチルシラン (0.160 mL、1.00 mmol) を、TFA (30.0 mL、389 mmol) 中の 1.45 g (2.36 mmol) の 6-ヨード-5-(2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)ニコチン酸メチルの溶液を加えた。混合物を 4

50

時間攪拌し、真空下で濃縮し、50 mLの無水エチルエーテルで粉碎した。固形物質を集め、数回のエーテルで洗浄し、1 Mの炭酸ナトリウム水溶液とEtOAcで分配した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、残留物(0.55 g、62%)の5-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-6-ヨードニコチン酸メチルを得た。MS (ESI+) : 374.0

【0200】

工程6:

DMSO (10.0 mL) 中の5-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-6-ヨードニコチン酸メチル (373 mg、1.00 mmol)、酸化銅(I) (14.3 mg、0.10 mmol)、ニンヒドリン (35.6 mg、0.20 mmol) 及び炭酸カリウム (290 mg、2.10 mmol) の混合物を110℃で2時間加熱した。混合物を20 mLの水に注ぎ、EtOAcで抽出した(3×15 mL)。有機抽出物を水で洗浄し(3×15 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物(0.220 g、90%)を更に精製することなく次の工程に用いた。MS (ESI+) : 246.0。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.77 (d, J=1.9, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J=1.9, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.47 (t, J=5.1, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (t, J=5.1, 2H)。

【0201】

実施例9: 9,10-ジヨード-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸メチル9

N-ヨードスクシンイミド (394 mg、1.75 mmol) をDMF (8.0 mL、100 mmol) 中の5-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)エトキシ)-6-ヨードニコチン酸メチル (220 mg、0.90 mmol) の溶液に加えた。混合物を6時間室温で攪拌し、60℃で18時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAcと1 Mの水性Na₂CO₃間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をヘプタン中40%のEtOAcで溶出する4 gシリカカラムで精製した。重量130 mg。MS (ESI+) : 497.9。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J=1.9, 1H), 8.21 (d, J=1.9, 1H), 4.65 (t, J=6.4, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.14 (t, J=6.4, 2H)。

【0202】

実施例10: 10-ヨード-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸メチル10

エチルエーテル (3.0 M、0.104 mL) 中の臭化エチルマグネシウムをTHF (5.0 mL、62 mmol) 中の9 (130 mg、0.26 mmol) の懸濁液に-15℃で滴下して加えた。混合物を15-20分間攪拌し(完了をLCMSでモニターした)、20 mLの飽和水性NH₄Clに注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水(2×20 mL)、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。重量92 mg (94%)。MS (ESI+) : 372.0。

【0203】

実施例11: 9-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸メチル11

1,2-ジメトキシエタン (5.0 mL、48 mmol) 中の1-イソプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (117.1 mg、0.4958 mmol)、10 (92.0 mg、0.248 mmol)、DCM (1:1) との[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体 (20.24 mg、0.02479 mmol)、水 (0.49 mL) 中の1.0 Mの酢酸カリウムの混合物を脱気した。反応物を200ワットで140℃40分間マイクロ波処理した。反応混合物を濾過し、DMEで洗浄し、水と混合し、EtOAcで抽出

した。組み合わせた有機抽出物を1%の水性NaOHで洗浄してフェノール性副産物を取り除き、ついで5%の水性クエン酸、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。残留物を4gのシリカカラムで、ヘプタン中60–70%のEtOAcで溶出させて精製した。収量21mg。MS (ESI+) : 354. 2。

【0204】

実施例12 : 9-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-カルボン酸12

4mlのメタノール及び4mlのTHF中の21mg (0.06mmol)の11及び1.0mLの1N水性LiOHの混合物を6時間攪拌した。混合物を、1NのHClを加えてpH3まで酸性化し、真空下で濃縮した。残留物をEtOAcと水の間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。収量17mg。MS (ESI+) : 340. 1

10

【0205】

実施例13 : 2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル13

アセトニトリル (12mL、230mmol) 中の26 (370.1mg、1.000mmol)、1-イソプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (354mg、1.50mmol)、DCM (1:1) との[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)錯体 (40.8mg、0.0500mmol)、水中 (1.00mL) の2.0Mの酢酸カリウムの混合物を脱気した。反応物を200ワット、140℃で30分間マイクロ波処理した。反応混合物を水とEtOAcの間で分配し、濾過し、有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中35から40%のEtOAcで溶出する12gのシリカカラムで精製した。収量119mg (34%)。MS : (ESI+) : 353. 1。

20

【0206】

実施例14 : 2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸14

実施例10の手順に従って、13を加水分解して14を得た。MS (ESI+) : 339. 4。

30

【0207】

実施例15 : 2-(4-シアノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル15

工程1 : 5-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

ナトリウムメトキシド (2.139g、39.60mmol) をエタノール (50mL、800mmol) 中のエトキシメチレンマロニトリル (2.198g、18.00mmol) 及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (2.212g、20.00mmol) の溶液に加えた。混合物を還流下で18時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残留物をEtOAcと水の間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、ヘプタン中25–30%のEtOAcで抽出する25gのシリカカラムで精製し、5-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを得た (収量1.77g、65%)。MS (ESI+) : 151. 2。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, J=6.4, 1H), 4.23 (ddd, J=19.8, 16.6, 9.8, 3H), 1.46 (d, J=6.6, 7H)。

40

【0208】

工程2 : 5-ヨード-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル

亜硝酸アミル (13.00g、111.0mmol) をジヨードメタン (56.0mL、695mmol) 中の5-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (1.77g、11.8mmol) の懸濁液に–10℃で30分間に加えた。混合物を30分間室温で攪拌し、ついで100℃で2時間加熱した。混合物をついで冷却し、高真

50

空下で濃縮して残留物を得、これをEtOAc及び5%Na₂S₂O₅の間で分配した。有機層を水、0.1%の水性HCl、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をヘプタン中20-30%のEtOAcで溶出するシリカカラムで精製した。収量1.68g(55%)。MS(ESI+):262.2

【0209】

工程3:2-(トリブチルスタンニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル

THF(2.0M、1.5mL、3.00mmol)中の塩化イソプロピルマグネシウムをTHF(12mL、150mmol)中の40(740mg、2.00mmol)の溶液に室温で滴下して加えた。混合物を2.5時間攪拌した。塩化トリブチルスズ(0.8138mL、3.000mmol)を加え、混合物を18時間攪拌した。混合物を飽和水性NH₄Clと混合し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ヘプタン中15-20%EtOAcで溶出する25gシリカカラムで精製した。収量160mg(15%)。MS(ESI+):535.2

【0210】

工程4:

トルエン(6.0mL、56mmol)中の2-(トリブチルスタンニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル(155mg、0.291mmol)、5-アミノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(133mg、0.509mmol)及びPd(PPh₃)₄(16.8mg、0.0145mmol)の混合物を18時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をヘプタン中30%のEtOAcで溶出する4gシリカカラムで精製した。収量65mg(59%)。MS(ESI+):378.2

【0211】

実施例16:2-(4-シアノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸16

実施例10の手順に従って、15を加水分解して16を得た。MS(ESI+):364.3

【0212】

実施例17:10-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン17

工程1:2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

水素化ナトリウム、鈹物油中60%の分散液(3:2、水素化ナトリウム:鈹物油、2.32g)をTHF(10.0mL、123mmol)及びDMF(20.0mL、258mmol)の混合液中の6-クロロ-ピリジン-3-オール(5.00g、38.6mmol)の溶液に少しずつ加えた。形成した混合物を15分間攪拌し、クロロメチルメチルエーテル(3.66mL、48.2mmol)を滴下して加えた。上記混合物を6時間攪拌し(LCMSでモニターした)、水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空で濃縮した。ヘプタン中10-40%のEtOAcで溶出する40gのシリカカラムで精製して、6.33gの2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジンを得た。

【0213】

工程2:2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)イソニコチンアルデヒド

ペンタン(1.7M、19.0mL)中のtert-ブチルリチウムを100mLのエチルエーテル中の2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)ピリジン(4.880g、28.11mmol)の溶液に-76℃で滴下して加えた。沈殿物が幾らか析出した。混合物を-76℃に20分間保ち、ついでDMF(2.938mL、37.95mmol)を滴下して加えた。混合物を10分間-76℃で攪拌し、ついで0℃まで1時間かけて温めた。10%の水性NH₄Clを加え、混合物をEtOAcで抽出した。有機溶液を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。真空下で濃縮した後、粗2-クロロ-5-(メトキシ

メトキシ)イソニコチンアルデヒドの収量は5.49 gであった。MS: 202.0、172.0。更に精製することなく次の工程に用いた。

【0214】

工程3: 2-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-(メトキシメトキシ)ピリジン

粗2-クロロ-5-(メトキシメトキシ)イソニコチンアルデヒド(5.20 g、25.87 mmol)を60 mlのメタノールに懸濁化させ、40%の水性エタングァール(16.31 g、112.4 mmol)及び水性アンモニア(19.15 g、337.3 mmol)と混合した。混合物を3時間攪拌し、真空下で濃縮し、60 mlの1Nの水性HClでpH<1まで酸性化させた。水溶液をEtOAcで抽出した(3×30 mL)。有機抽出物を捨て、水性相を、飽和NaHCO₃を加えて塩基性化した。混合物をEtOAcで抽出し(3×30 mL)、組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物(粗4.185 g)を、ヘプタン中60-70%のEtOAcで溶出する40 gシリカカラムで精製した。収量2.06 g(33%)。MS(ESI+): 208(HOMeの消失)。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 10.56(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.30(s, 1H), 7.22(s, 1H), 5.43(s, 2H), 3.54(d, J=14.0, 3H)。

10

【0215】

工程4: 6-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-オール

ジオキサン(4M、40 mL)中の塩化水素をDCM(40 mL、600 mmol)中の2.06 g(8.60 mmol)の2-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-(メトキシメトキシ)ピリジンの溶液に滴下して加えた。懸濁液を2時間攪拌し、濾過した。固形物をDCM、エーテルで洗浄し、真空で乾燥させた。6-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-オール二塩酸塩の収量は2.31 g(100%)であった。MS(ESI+): 196.2。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 13.20(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.42(s, 2H)。

20

【0216】

工程5:

120 mLのDMF中の2.30 g(8.55 mmol)の6-クロロ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-3-オール二塩酸塩、1,2-ジブロモエタン(1.842 mL、21.37 mmol)及び炭酸セシウム(19.46 g、59.74 mmol)の混合物を90℃で3時間加熱した。混合物を濾過し、高真空下で濃縮して17を得た。重量1.88 g(99%) MS(ESI+): 222.2。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.37(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.24(d, J=1.0, 1H), 7.10(d, J=0.9, 1H), 4.51-4.45(m, 4H)。

30

【0217】

実施例18: 10-クロロ-2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン18

NIS(5.771 g、25.65 mmol)をDMF(28 mL、360 mmol)中の1.89 g(8.55 mmol)の17に加え、混合物を80℃で48時間加熱した。沈殿物を集め、DMF、エチルエーテルで洗浄し、空気中で乾燥させ、その後高真空下で乾燥させた。重量2.85 g(70%)。MS: 473.9。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 8.33(s, 1H), 8.19(s, 1H), 4.53-4.46(m, 2H), 4.45-4.38(m, 2H)。

40

【0218】

実施例19: 10-クロロ-2-ヨード-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン19

THF(2.0M、3.311 mL)中の塩化イソプロピルマグネシウムを110 mLのTHF中の18の溶液(2.850 g、6.020 mmol)に-10℃で滴下して加

50

えた。混合物を45分かけて10℃にまで温め、250mlの冷10%NH₄Clと混合した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。真空下で濃縮して2.06g(98.5%)を得た。MS:348.0。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 8.33(d, J=10.1, 1H), 8.18(s, 1H), 7.18(s, 1H), 4.46(q, J=5.8, 4H)。

【0219】

実施例20:10-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド20

60mlのDMF中の19(2056mg、5.916mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.00210mg、0.300mmol)及びヘキサメチルジシラザン(7.488mL、35.50mmol)の混合物を1atmでバルーンからのCOでカルボニル化した。反応混合物を70℃で1時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAc及び1Mの水性炭酸ナトリウム間で分配した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、DCM中の0-5%MeOHで溶出する12gシリカカラムで精製して、1300mg(83%)を得た。MS(ESI+):265.0。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 8.37(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.25(s, 1H), 4.56(s, 4H)。

【0220】

実施例21:10-クロロ-N-((ジメチルアミノ)メチレン)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド21

70mlのトルエン中の20(1.290g、4.875mmol)及び1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(3.238mL、24.37mmol)の混合物を1時間還流下で加熱した。反応混合物から沈殿した生成物を冷却し、集め、エチルエーテルで洗浄し、空気乾燥させた。重量0.705g(85%)。MS(ESI+):320.1

【0221】

実施例22:10-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン22

44mlの酢酸中の660mg(2.06mmol)の21及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩(0.332g、3.00mmol)の混合物を85℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、濾過し、15mlの水と混合した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。上記固形物を10mlのEtOAcで粉碎し、濾過し、EtOAc、エチルエーテルで洗浄し、空気乾燥させた。収量0.710g。MS:331.2。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 8.26(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.96(s, 1H), 5.76(dt, J=13.1, 6.6, 1H), 4.62(q, J=5.6, 4H), 1.50(d, J=6.6, 6H)。

【0222】

実施例23:4-ヒドロキシ-3-(1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル23

実施例22の手順に従って、3-ホルミル-4-ヒドロキシ安息香酸メチルをエタナール及びアンモニアとカップリングさせて23を得た。収率78%。MS(ESI+):219.1

【0223】

実施例24:5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル24

実施例17の手順に従って、23を1,2-ジブロモエタンと反応させて24を得た。収率76%。MS(ESI+):245.0。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.21(d, J=2.2, 1H), 7.91(dd, J=8.6, 2.2, 1H), 7.20(t, J=4.8, 1H), 7.05(d, J=8.6, 1H), 7.00(d, J=0.8, 1H), 4.53-4.48(m, 2H), 4.43-4.39(m, 2

H), 3.91 (d, J = 5.9, 3H)。

【0224】

実施例25: 2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル25

100mlのDMF中の24 (2670mg、9.29mmol) 及びNIS (5230mg、23.2mmol) の混合物を80℃で3時間加熱した。混合物を300mlの水と混合し、3×120mLのDCMで抽出した。組み合わせた有機抽出物を5%水性炭酸水素ナトリウム、2×50mLの10%水性チオ硫酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、体積を小さくした。沈殿物を濾過し、DCMで洗浄し、真空下で乾燥させた。収量3.86g (84%)。MS 497.0。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 9.12 (d, J = 2.0, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 2.1, 1H), 7.05 (d, J = 8.6, 1H), 4.55–4.46 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 5.0, 2.9, 2H), 3.92 (s, 3H)。

【0225】

実施例26: 2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル26

実施例19の手順に従って、25を26に転換させた。収率95%。MS (ESI+) : 370.9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.15 (d, J = 2.1, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 2.2, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.9, 1H), 4.48 (dd, J = 9.5, 5.5, 2H), 4.40 (dd, J = 9.4, 5.5, 2H), 3.92 (s, 3H)。

【0226】

実施例27: 2-シアノ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル27

2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキシレート (370.1mg、1.0mmol) 及びシアン化銅 (268.6mg、3.000mmol) を8mLのDMFに混合した。反応を200ワット150℃で40分間マイクロ波処理した。反応混合物を水中25mlの5%アンモニアと25mlのEtOAc間で分配した。水性層を更に3×20mlのEtOAcで抽出し、組み合わせた抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して、225mgの27を得た。収率81%。(MS: 270.0)。

【0227】

実施例28: 2-カルバモイル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル28

27 (220mg、0.82mmol) を4.0mlのDMSOに溶解させ、水 (1.60mL、88.8mmol) 中の炭酸カリウム (136mg、0.980mmol) の溶液で処理した。0℃で冷却後、過酸化水素 (0.751mL、9.80mmol) をゆっくりと加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を20mlの水で希釈し、EtOAcで抽出した (3×20mL)。有機抽出物を5%のチオ硫酸ナトリウム、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、180mg (77%) の粗28を得た。MS (ESI+) : 288.0。

【0228】

実施例29: 2-((ジメチルアミノ)メチレンカルバモイル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル29

実施例21の手順に従って、28を29に変換した。収率82%。MS (ESI+) : 343.1

【0229】

実施例30: 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル3

10

20

30

40

50

0

実施例 22 の手順に従って、29 を 2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩とカップリングさせて、30 を得た。収率 59%。MS (ESI+) : 422.1

【0230】

実施例 31 : 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸 31

実施例 12 の手順に従って、30 を加水分解して 31 を得た。収率 75%。MS (ESI+) : 408.1

【0231】

実施例 33 : 9-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルバルデヒド 33

10

エチルエーテル (3.0 M、3.472 mL) 中の臭化エチルマグネシウムを 20 mL の THF 中の 9-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (1173 mg、3.000 mmol) に -30℃ で滴下して加えた。混合物をこの温度において 20 分間攪拌し、15℃ になるまで温めた。混合物を -25℃ にまで再び冷却し、DMF (929.2 μL、12.00 mmol) を加えた。混合物を 18 時間静置した。混合物を飽和水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。収量 0.92 g。MS : 293.1

【0232】

20

実施例 34 : 9-ブロモ-2-(4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 34

アンモニア水 (16.0 M、0.819 mL) をメタノール (17 mL、420 mmol) 及び THF (6 mL、70 mmol) 中の 33 (640 mg、2.2 mmol) 及びピルブアルデヒド (0.787 g、4.37 mmol) の溶液に加えた。1 時間後、同量のピルブアルデヒド及び水中 16.0 M のアンモニアを再び加えた。混合物を 2 時間攪拌し、真空下で濃縮し、残留物を EtOAc 及び水で分配した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。残留物を DCM 中 EtOAc の勾配を使用する 4 g シリカカラムで精製した。重量 0.417 g。MS : 344.9。

【0233】

30

実施例 35 : 9-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 35

エタングァール (0.689 mL、6.01 mmol) 及び 16.0 M のアンモニア水 (1.50 mL) をメタノール (30.0 mL、742 mmol) 中の 33 (550 mg、1.5 mmol) に加えた。1 時間後、更なる量のエタングァール及びアンモニアを加え、混合物を 4 時間攪拌した。混合物をついで真空下で濃縮し、0.5 N の HCl と EtOAc 間で分配した。有機抽出物を捨て、酸性水溶液を、飽和 NaHCO₃ を注意深く加えることで塩基性にした。混合物を EtOAc で抽出し、有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残留物を DCM で粉砕して沈殿物を形成させ、これを集め、冷 DCM で洗浄し、乾燥させて 35 を得た。MS : (ESI+) = 331.2

40

【0234】

実施例 36 : 9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 36

DMF (4.74 mL、61.2 mmol) 中の 35 (0.237 g、0.716 mmol) 及び炭酸セシウム (0.280 g、0.859 mmol) の溶液にヨウ化イソプロピル (0.0859 mL、0.859 mmol) を加えた。反応物を 18 時間 50℃ で攪拌した。反応物を水でクエンチし、ついで EtOAc で 2×抽出した。粗生成物を精製して 36 を得た。MS : (ESI+) = 373.1

【0235】

実施例 37 : 3-ヒドロキシ-4-(1H-イミダゾール-2-イル)安息香酸メチル 37

50

メタノール（70 mL）中に4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸（5 g、30 mmol）を懸濁させ、塩化チオニル（3.29 mL 45 mmol）を滴下して処理した。混合物を一晩還流まで加熱した。濃縮乾固させ、50 mLのトルエンを加え、再び濃縮した。残留物をEtOAc-ヘキサンから再結晶化させた。総量4.8 g（85%）の4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチルを得た。

メタノール（50 mL）中の4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸メチル（4.8 g、27 mmol）、エタンジアル（11.6 g、79.93 mmol）の40%水溶液及び50%の水性アンモニア（6.8 g、399 mmol）の混合物を2時間又はそれ以上、反応が終わるまで攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターで取り除き、残留物をEtOAcと水の間で分配した。混合物を濾過して沈殿物を除去した。1 NのHClを注意深く加えてpHを5-6に調整した。水性層をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製して、37を黄色固形物として得た（4 g、71%）。

【0236】

実施例38：5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル38

DMF（100 mL）中の37（2.2 g、10 mmol）、1,2-ジブromoエタン（3.12 mL、36 mmol）及び炭酸セシウム（13.14 g、40 mmol）の混合物を12時間90℃で加熱した。混合物を濾過し、母液を真空下で濃縮し、残留物を水とEtOAc間で分配した。懸濁液を濾過したところ、固形物は純粋な副産物であった。有機層を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して粗38を得た（2 g、80%）。

【0237】

実施例38a：10-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン38a

THF（40 mL）中の10-ブromo-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン（9 g、20 mmol）の溶液にエチルエーテル（22 mL）中の臭化エチルマグネシウムを-20℃で加えた。混合物を室温まで温め、1.5時間内に完了がLCMSにより示された。反応混合物を10%のNH₄Cl中に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をIscoクロマトグラフィーで精製して38aを得た。LC/MS（ESI⁺）：m/z 265（M+H）。

【0238】

実施例38b：10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン38b

DMF（20 mL）及び水（2 mL）中の38a（140 mg、0.53 mmol）に2-フルオロピリジン-3-ボロン酸（89 mg、0.632 mmol）、酢酸カリウム（207 mg、2.11 mmol）及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（30 mg、0.0264 mmol）を加えた。反応混合物を5分間脱気し、100℃で一晩加熱した。LCMSは所望の生成物のピークを示した。反応物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、セライト（登録商標）の薄いパッドで濾過した。濾過物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をPrepHPLCで精製して38bを得た。LC/MS（ESI⁺）：m/z 282（M+H）

【0239】

実施例38c：3-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン38c

DME（4 mL）中の38b（100 mg、0.4 mmol）の溶液に10%の水性HCl（4 mL）を加えた。反応物を攪拌し、80℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質をPrepHPLCで精製して38cを得た。LC/MS（ESI⁺）：m/z 280（M+H）。¹H NMR（500 MHz, DMSO）δ

10

20

30

40

50

11.73 (s, 1H), 8.71 (d, $J=2.3$, 1H), 7.72–7.50 (m, 1H), 7.47–7.21 (m, 1H), 7.15–6.86 (m, 2H), 6.29 (t, $J=6.6$, 1H), 4.44 (d, $J=6.1$, 4H)。

【0240】

実施例38d：4-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン38d

実施例38a–cの手順に従って、38dを調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 280 (M+H)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.70 (d, $J=2.5$, 1H), 7.59 (dd, $J=8.5, 2.5$, 1H), 7.45 (d, $J=6.8$, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.09 (dd, $J=16.9, 4.7$, 2H), 6.57–6.36 (m, 2H), 4.47 (dd, $J=11.6, 5.6$, 4H)。

10

【0241】

実施例38e：5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン38e

実施例38a–cの手順に従って、38eを調製した。LC/MS (ESI+) : m/z 280 (M+H)。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, $J=10.8$, 1H), 7.77 (d, $J=8.7$, 1H), 7.21 (d, $J=8.7$, 2H), 6.46 (d, $J=9.8$, 1H), 4.65 (dd, $J=24.3, 4.8$, 4H)。

20

【0242】

実施例39：2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル39

DMF中の38 (2 g, 8 mmol) 及びNIS (9.2 g, 41 mmol) の混合物を80℃で一晩加熱した。混合物をEtOAc及び水で希釈した。濃い懸濁液をガラスフィルターを通して濾過した。固形物をEtOAcで洗浄し、ついで更にTHFで希釈し、 MgSO_4 で乾燥させた。LCMSは、この溶液が純粋な生成物を含んでいることを示した。褐色溶液を10%のチオ硫酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、体積が小さくなるまで濃縮した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、39を得た (3.4 g、収率81%)。

【0243】

30

実施例40：2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル40

エチルエーテル (3.0 M、1.1 mL) 中の新鮮な臭化エチルマグネシウムをTHF中の39 (1.1 g, 2.2 mmol) の懸濁液に−15℃で滴下して加えた。混合物を攪拌し、LC/MSを用いてモニターした。1時間後、出発物質がなくなり、反応物を飽和 NH_4Cl に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。この過程の最後に、0.7 g (80%) の40を得た。

【0244】

実施例41：2-シアノ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル41

40

40 (740, 2.3 mmol) 及びシアニ化銅 (537 mg, 6.9 mmol) をDMF (8 mL) に混合させた。反応を200ワット、150℃で40分間マイクロ波処理した。反応混合物を水中15%のアンモニアとEtOAcの間で分配した。水性層をEtOAcで三回抽出し、組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、0.46 g (74%収率) の41を得た。

【0245】

実施例42：2-カルバモイル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル42

41 (0.46 g, 1.7 mmol) をDMSO (7 mL) 中の炭酸カリウム (469 mg, 3.4 mmol)、水 (1.2 mL) 及び過酸化水素 (408 mg, 6 mmol)

50

）と共に4時間攪拌した。混合物を70 mLの水で希釈し、EtOAcで抽出した。EtOAc溶液を水、5%の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して42を得た(0.37 g)。

【0246】

実施例43：9-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド43

工程1：5-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノール

メタノール(20 mL)中の4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(1.0 g、5 mmol)、エタングアール(3.6 g、24.87 mmol)の40%水溶液及び50%のアンモニア水溶液(2.5 g)を2時間又はそれ以上反応が完了するまで攪拌した。溶媒をロータリーエバポレーターによって濃縮し、残留物をEtOAc及び水の間で分配した。混合物を濾過して沈殿物を取り除いた。pHを1NのHClを注意深く加えて5-6に調整した。水性層をEtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。ISCOクロマトグラフィー(30% EtOAc/DCM)で精製して、5-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノールを黄色固形物0.9 gとして得た。

【0247】

工程2：9-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

DMF(20 mL)中の5-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノール(0.9 g、4 mmol)、1,2-ジブromoエタン(1.3 mL、15 mmol)及び炭酸セシウム(4.9 g、15 mmol)の混合物を90℃で12時間加熱した。混合物を水とEtOAc間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して、9-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(0.8 g)を得た。

【0248】

工程3：9-ブロモ-2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

DMF中の9-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(0.8 g、3 mmol)及びNIS(1.87 g、8.3 mmol)の混合物を室温で48時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、5%の炭酸水素ナトリウム、10%のチオ硫酸ナトリウム、水及びブラインで洗浄し、有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して固形残留物を得た。ISCOクロマトグラフィー(30% EtOAc/ヘプタン)で精製して、9-ブロモ-2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン1.2 gを得た。

【0249】

工程4：9-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

エチルエーテル(1.1 mL)中の臭化エチルマグネシウムの3.0 M溶液を、THF中の9-ブロモ-2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(1.1 g、2.2 mmol)の懸濁液に-15℃で滴下して加えた。混合物を攪拌し、LC/MSを施した。1時間後、出発物質がなくなり、反応物を飽和 NH_4Cl に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、9-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを白色固形物として得た(0.7 g)。

【0250】

工程5：

9-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(1.5 g、3.8 mmol)及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(142 mg、0.202 mmol)、DMF(45 mL)及びヘキサメチル

10

20

30

40

50

ジシラザン（４．３４ｍＬ、２０．６ｍｍｏｌ）を混合した。全溶液にＣＯバルーンをパージし、取り付けたＣＯバルーンで密封した。反応フラスコを７０℃で２時間加熱した。ＬＣ／ＭＳは綺麗な転換を示した。室温まで冷却し、１ＮのＨＣｌ（３０ｍＬ）に注いだ。５分間攪拌し、飽和ＮａＨＣＯ₃水溶液で中和した。ＥｔＯＡｃで３回抽出し、ＭｇＳＯ₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。ＩＰＡで粉碎して、濾過及びＥｔＯＡｃでの洗浄後に固形物を集めた。これにより７３４ｍｇ（６２％収率）の４３を黄褐色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ⁺）：ｍ／ｚ ３１０（Ｍ＋Ｈ）。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ８．３６（ｄ，Ｊ＝８．５，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．２，１Ｈ），７．０９－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３６（ｍ，４Ｈ）。

10

【０２５１】

実施例４４：９-ブロモ-N-ホルミル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド４４

９-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン（１０ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）をＣＯバルーン下でＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ₂（０．９４ｇ、１．２８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（３．１３ｇ、２５．６ｍｍｏｌ）を含むホルムアミド（２００ｍＬ）中で７０℃で２．５時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、濾過した。得られた沈殿物を乾燥させて４４を得た（６．７ｇ、７８％）。¹Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ-*d*₆，４００ＭＨｚ）：δ １１．１０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），９．２１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．３４-７．２８（ｍ，２Ｈ），４．５３-４．５０（ｍ，４Ｈ）。ＬＣ-ＭＳ：（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）＝３３６〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

20

【０２５２】

実施例４６：８-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸[1-ジメチルアミノ-エタ-(E)-イリデン]-アミド４６

トルエン（５ｍＬ）中の５１（０．２８０ｇ、０．０００９０９ｍｏｌ）の溶液にジメチルアセトアミド-ジメチルアセタール（０．４０５ｍＬ、０．００２７３ｍｏｌ）を加えた。溶液を９５℃で４時間攪拌した。トルエンを真空下で除去して４６を得た。ＭＳ（ＥＳＩ⁺）３７７．１／３７９．１。

【０２５３】

30

実施例４７：[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル４７

工程１：８-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチルエステル

８-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン（６．０００ｇ、０．０１５３４ｍｏｌ）と、続いて酢酸パラジウム（０．１７２２ｇ、０．０００７６７２ｍｏｌ）及び４,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン（０．８８７９ｇ、０．００１５３４ｍｏｌ）を、乾燥窒素を満たしたフラスコに順次加えた。脱気したＴＥＡ（１８０ｍＬ、１．３ｍｏｌ）及びメタノール（６０ｍＬ）を加え、反応混合物に一酸化炭素バルーンを約３分間十分にパージした。２つの一酸化炭素バルーンをフラスコに固定し、反応を５０℃で３時間加熱した。反応に窒素をパージし、真空下で濃縮し、シリカゲルに乾燥充填した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中４０－１００％のＥｔＯＡｃと、続くＤＣＭ中５－１５％のＭｅＯＨ）で精製して８-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチルエステル（４．２４２ｇ）を薄茶色の固形物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ⁺）３２３．０／３２５．０

40

【０２５４】

工程２：８-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸

50

THF (7.50 mL) 及び水 (4.5 mL) 中の 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチルエステル (1.000 g、0.003095 mol) の溶液に水酸化リチウム (0.2964 g、0.01238 mol) を加えた。反応物を 45℃ で 2 時間攪拌した。混合物を pH=1 に 2 N の HCl で調整した。得られた沈殿物を濾過し、冷水ですすいで 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (860 mg) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI+) 309.0 / 311.0

【0255】

あるいは、THF (120 mL) 中の 8-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-エンゾ[e]アズレン (10 g、25.6 mmol) の -78℃ の溶液に nBuLi (19.2 mL、ヘキサン中 1.6 M、30.7 mmol) を $T_{max} < -73^\circ\text{C}$ の速度で加えた。添加中に紫色が消え、黄褐色の沈殿物が生じた。反応混合物を -78℃ で 20 分間攪拌した。ドライアイスから発生させ、乾燥シリカを通過させた CO₂ を、30 分間反応物を通してバブリングさせた。温度を -55℃ まで上昇した後、-78℃ に戻った。CO₂ の添加中に速やかに濃厚な沈殿物が形成した。反応物を -78℃ で 1 時間攪拌した。反応物を 20 mL の水に注ぐことによりクエンチした (突沸に注意)。混合物を室温まで温めた。混合物の pH を、飽和水性 NaHCO₃ を加えて ~pH 8 に調整し、水性層を EtOAc で洗浄した。水性画分を集め、pH を AcOH の添加により ~pH 4 に調整した。形成した沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸をベージュ色の固形物として得た (4.38 g、55%)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) 8.31 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.98 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.5, 2.2 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.2 Hz), 4.51-4.47 (4H, m)。LCMS: R_T=3.67 分, M+H⁺=309 / 311 (40%), M+Na⁺=323 / 325 (100%)。¹H NMR は生成物が ~5% の 8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸を含むことを示した。

【0256】

工程 3: {[(E)-8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニルイミノ]-メチルチオメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル DCM (16.70 mL) 中の 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (0.839 g、0.00271 mol) 及び塩化オキサリル (DCM 中 2 M、1.36 mL、0.002714 mol) の溶液に窒素雰囲気下で DMF の一滴を加えた。溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、酸塩化物物を DCM (9.0 mL) に再び溶解させた。溶液を DCM (9.0 mL) 中の N-tertブトキシカルボニル-S-メチルイソチオ尿素 (0.5164 g、0.002714 mol) 及び TEA (1.173 mL、0.008414 mol) の溶液に滴下して加えた。反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。DCM 及び水を加え、混合物を 3×DCM で抽出した。飽和炭酸ナトリウムをついで加え、混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を組み合わせて、濃縮した。生成物を DCM 及びメタノールに再溶解させ、濾過物を集め、濃縮し、シリカゲルに乾燥充填し、フラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 0-15% の MeOH) で精製して {[(E)-8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニルイミノ]-メチルチオメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (658 mg) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI+) 481.0 / 483.0

【0257】

工程 4:

DMF (7.50 mL) 中の {[(E)-8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニルイミノ]-メチルチオメチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.658 g、0.00137 mol) の溶液に N,N-ジイソブ

ロピルエチルアミン (0.9524 mL、0.005468 mol) と、ついでイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.2267 g、0.002050 mol) を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。水及びDCMを加え、混合物を3×DCMで抽出した。有機層を混合し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (DCM中0-10%のMeOH) で精製して、47 (642 mg) を粘性の黄色固形物として得た。物質を更に精製することなく先に用いた。MS (ESI+) 489.1/491.1

【0258】

実施例48: 8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン48

10

酢酸 (3.0 mL、0.053 mol) 中の46 (0.340 g、0.000901 mol) の溶液にイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.1196 g、0.001082 mol) を加えた。反応を95℃に3時間加熱した。酢酸を真空下で取り除き、生成物を固形物としてシリカに充填し、フラッシュクロマトグラフィー (DCM中0-10%のMeOH) で精製して、48 (293 mg) をオレンジ色の固形物として得た。MS (ESI+) 388.1/390.1

【0259】

別法では、48は、4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアミジン塩酸塩 (5.67 g、22.3 mmol)、炭酸水素カリウム (8.95 g、89.4 mmol)、THF (45 mL) 及び水 (10 mL) の混合物を還流まで加熱し、THF (15 mL) 中の91 (5.5 g、22.3 mmol) の溶液を滴下して加えることにより、調製した。反応混合物を18時間還流下で加熱した後、真空下で揮発性溶媒を除去した。得られた懸濁液を濾過し、残留物をジエチルエーテル中で粉碎し、5-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-イソプロピル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾールをオフホワイトの固形物として得た (6.4 g、79%)。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 7.97 (1H, t, J=8.30 Hz), 7.81 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J=10.68, 1.92 Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.42, 1.93 Hz), 5.79 (1H, br, m), 2.26 (3H, s), 1.44 (6H, d, J=6.60 Hz)。

20

【0260】

トルエン (50 mL) 中の5-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-イソプロピル-3-メチル-1H-[1,2,4]トリアゾール (2.9 g、7.96 mmol) の懸濁液を炭酸エチレン (25 mL) で処理し、5時間還流まで加熱した。冷却した反応混合物をDCMで希釈し、DCMと、続いてDCM中の20%メタノールで溶出するシリカパッドを通過させた。メタノール性画分を混合し、真空下で濃縮して淡黄褐色の固形物を得た。該固形物をジエチルエーテル中で粉碎して、2-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾール-1-イル]-エタノールを白色固形物として得た (2.3 g、71%)。LCMS: R_T=2.85分, [M+H]⁺=408/410。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 8.16 (1H, s), 7.67-7.20 (3H, m), 5.83 (1H, m), 4.05 (2H, t, J=5.10 Hz), 3.92 (2H, t, J=5.10 Hz), 2.44 (3H, s), 1.50 (6H, d, J=6.65 Hz)。

30

40

【0261】

DMF (50 mL) 中の2-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-4-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾール-1-イル]-エタノール (2.3 g、5.6 mmol) の懸濁液を水酸化ナトリウム (60%分散液、247 mg、6.2 mmol) を用いて少しずつ5分かけて処理し、混合物を1時間室温で攪拌した。反応物を、水 (200 mL) をゆっくりと加えることでクエンチした。形成した沈殿物を濾過し、水で洗浄し、48を白色固形物として得た (1.64 g、53%)。LC

50

MS: $R_T = 3.43$ 分, $[M+H]^+ = 388/390$. ^1H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ : 8.37 (1H, d, $J = 8.61$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.26–7.25 (2H, m), 5.87–5.86 (1H, m), 4.50–4.48 (2H, m), 4.46–4.42 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.57 (6H, d, $J = 6.64$ Hz)

【0262】

実施例 49: 9-ブromo-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン 49

工程 1: 7-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン

メチルエチルケトン (100 mL) 中の 5'-ブromo-2'-ヒドロキシアセトフェノン (10 g、46.5 mmol) の攪拌溶液に K₂CO₃ (13.5 g、97.7 mmol) と、続いて 1,2-ジブromoエタン (20 mL、232.5 mmol) を加えた。反応混合物を穏やかな還流温度で 16 時間加熱し、続いて室温まで冷却した。反応混合物を濾過し、ついで真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル/EtOAc (4:1、500 mL) に溶解させ、沈殿した固形物を濾過により除去した。濾過物を 2N の NaOH (100 mL) で洗浄し、有機部分を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、1-[5-ブromo-2-(2-ブromo-エトキシ)-フェニル]-エタノン (8.07 g、55%) を得、これを次の工程に更に精製することなく用いた。

THF (50 mL) 中の NaH (鉱油中 60% の分散液) (1.48 g、37.1 mmol) のスラリーに室温で [5-ブromo-2-(2-ブromo-エトキシ)-フェニル]-エタノン (8.07 g、25.1 mmol) を加えた。反応混合物をゆっくりと還流まで加熱し、20 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、4:1 EtOAc/石油エーテル) に供して、7-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オンを黄色油として得た (4.22 g、70%)。 ^1H NMR (CDCl₃) δ 2.15–2.29 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 2.6, 8.1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.6$ Hz)。

【0263】

工程 2: 7-ブromo-4-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]-オキセピン-5-オン

ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (100 mL) 中の 7-ブromo-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン (10.0 g、41.5 mmol) を 110°C で 18 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、シクロヘキサン (100 mL) を加えた。得られた固形沈殿物を濾過により集め、シクロヘキサンの洗浄し、ついで真空下、40°C で乾燥させて、7-ブromo-4-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]-オキセピン-5-オンを黄色結晶として得た (8.19 g、67%)。 ^1H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.83 (1H, d, $J = 2.59$ Hz), 7.74 (1H, s), 7.46 (1H, dd, $J = 8.51, 2.58$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.52$ Hz), 4.27–4.19 (2H, m), 3.14 (6H, s), 2.76–2.69 (2H, m)。

【0264】

工程 3:

エタノール (100 mL) 中の 8-ブromo-4-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン (8.19 g、27.7 mmol) の懸濁液に粉末化されたヒドラジン二塩酸塩 (5.81 g、55.3 mmol) を室温で加え、混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物を真空下でほぼ濃縮乾固させ、イソプロピルアルコール (200 mL) 及び水 (100 mL) を加えた。得られた混合物を 3 時間還流下で加熱し、ついで室温まで冷却した。混合物を真空下で濃縮し、揮発性の溶媒を除去し、ついで 400 mL の水で希釈した。得られた固形沈殿物を濾過で集め、水で洗浄し、

10

20

30

40

50

真空下40℃で乾燥させて49を淡黄色の固形物として得た(7.8g、106%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.27 (1H, d, J=2.45 Hz), 7.59 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=8.64, 2.41 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.64 Hz), 4.34-4.28 (2H, m), 3.15-3.09 (2H, m)。

【0265】

実施例50: 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン50

工程1: 8-ブロモ-4-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]-オキセピン-5-オン

ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(15mL)中の8-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン(5.0g、20.7mmol)を110℃で18時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、シクロヘキサン(20mL)を加えた。得られた固形沈殿物を濾過により集め、シクロヘキサンの洗浄し、ついで真空下40℃で乾燥させて、8-ブロモ-4-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]-オキセピン-5-オンを黄色の結晶として得た(5.32g、86%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 7.73 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.29, 1.94 Hz), 7.18 (1H, d, J=1.91 Hz), 4.28-4.21 (2H, m), 3.14 (6H, s), 2.77-2.70 (2H, m)。

【0266】

工程2:

イソプロピルアルコール(50mL)中の8-ブロモ-4-[1-ジメチルアミノ-メタ-(E)-イリデン]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン(5.32g、17.9mmol)の懸濁液に粉末化ヒドラジン二塩酸塩(3.77g、35.9mmol)を室温に加え、混合物を2時間攪拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、ついで100℃で2時間加熱し、室温まで冷却した。反応混合物を真空下で濃縮して揮発性溶媒を取り除いた。得られた懸濁液を濾過し、濾過物を水で洗浄し、真空下40℃で乾燥させ、50を淡黄色の固形物として得た(4.28g、90%)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.07 (1H, d, J=8.52 Hz), 7.64 (1H, s), 7.30-7.24 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.07 Hz), 4.24 (2H, dd, J=5.63, 4.50 Hz), 3.00 (2H, t, J=5.09 Hz)。

【0267】

実施例51: 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド51

DMF(80mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(8.27g、26.7mmol)、EDCI(6.66g、34.8mmol)、HOBT(4.69g、34.8mmol)及び塩化アンモニウム(4.29g、80.2mmol)の溶液にTEA(7.49mL、53.5mmol)を加え、反応混合物を45℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を水(250mL)で粉碎した。沈殿した生成物を濾過で集め、真空下45℃で16時間乾燥させて51を鈍黄色の固形物として得た(7.67g、93%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 8.40 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, s), 7.42 (1H, br s), 7.32 (1H, dd, J=8.7, 2.0 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.15 (1H, br s), 4.50-4.46 (4H, m)。LCMS: R_T=3.07分, M+H⁺=308/310。¹H NMRは生成物が5%の8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミドを含むことを示した。

【0268】

別法では、DMF（250 mL）中の8-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン（10.00 g、0.02558 mol）の溶液をN₂で十分に脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（II）クロライド（0.807 g、0.00115 mol）を加え、ヘキサメチルジシラゼン（21.58 mL、0.1023 mol）を加えた。溶液にCOを2分間流し、取り付けたCOバルーンで密封した。反応混合物を70℃で2.5時間加熱した。DCM及び飽和NH₄Clを加え、混合物をDCMで4回抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。少量のイソプロパノールを加え、混合物を一晩粉碎した。混合物を濾過し、5.97 g（収率76%）の51を微細な茶色の粉末として得た。MS（ESI+）308.0 / 310.0

10

【0269】

実施例52：8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン52

工程1：8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミド

ジオキサン（150 mL）中の51（7.67 g、24.9 mmol）の懸濁液にDMF-DMA（9.92 mL、74.7 mmol）を加え、反応混合物を100℃で1時間加熱した。反応の間、固形物が溶解して茶色の溶液が生じた。反応混合物を真空下で濃縮し、固形残留物をジエチルエーテル（～150 mL）で粉碎した。生成物を濾過により集め、真空下で45℃で3時間乾燥させて、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミドを鈍黄色の固形物として得た（8.52 g、94%）。¹H NMR（400 MHz, d₆-DMSO）8.56（1H, s）, 8.34（1H, d, J=8.6 Hz）, 7.96（1H, s）, 7.32（1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz）, 7.26（1H, d, J=2.1 Hz）, 4.51-4.46（4H, m）, 3.16（3H, s）, 3.08（3H, s）。¹H NMRは、5%の8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミドを含むことを示した。

20

【0270】

工程2：

30

酢酸中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミドの溶液にイソプロピルヒドラジン塩酸塩を加えた。反応を95℃で3時間加熱した。酢酸を真空下で取り除き、生成物を固形物としてシリカに充填して、フラッシュクロマトグラフィー（DCM中0-10%のMeOH）で精製し、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミドを得た。

【0271】

実施例53：1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール53a及び1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール53b

40

THF中のイソプロピルマグネシウムクロリド（iPrMgCl-LiCl、4.3 mLの1.3 M）をTHF（20 mL、0.3 mol）中の4-ヨード-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール（1.50 g、4.66 mmol、位置異性体の混合物）の溶液に0℃で滴下して加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。塩化トリブチルスズ（1.64 mL、6.05 mmol）を加え、混合物室温まで温め、一晩攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーターで処理し、水でクエンチし、DCMで希釈し、セライト（登録商標）で濾過した。水性層を抽出し、粗濃縮有機物をフラッシュカラムクロマトグラフィー、ヘキサン中50-100%の酢酸エチルで精製した。NMRは、2:1の比の53a及び53bを示した（類似のイミダゾール置換の参考文献により仮定）。位置異性体は分離しなかった。

50

【0272】

実施例54：1-(4-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール及び1-(5-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール54メタノール(0.331mL、8.16mmol)中の4-ブromo-1H-イミダゾール(1.0g、6.8mmol)及びイソブチレンオキシド(0.665mL、7.48mmol)の懸濁液に炭酸セシウム(0.63g、1.9mmol)を加えた。反応混合物を、密封した容器中で110℃で1.5時間注意して加熱した。反応物を室温まで冷却し、ジエチルエーテルで希釈し、水で2回洗浄した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮して白色固形物を得、これを100%EtOAcでフラッシュ精製して二種類の区別される中間体を得た。主要な位置異性体は1-(4-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(0.8g、収率54%、M+1220)であり、少量の位置異性体は1-(5-ブromo-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールである(0.32g、収率21%、M+1220)。

10

【0273】

実施例55：N,N-ジエチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン55

THF中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(250mg、1.29mmol)及び水酸化ナトリウム(61.8mg、2.58mmol)の溶液に0℃で2-ブromo-N,N-ジエチルエタンアミン(558mg、2.58mmol)を加えた。反応物を室温まで温め、LCMSでモニターした。90分後、まだ反応がなく、ヨウ化カリウム(1.71g、10.3mmol)を加え、反応を50℃で一晩加熱した。反応混合物を大量のEtOAc及び水で希釈し、分配した。生成物を含む有機層をブラインで洗浄し、真空下で濃縮して、透明な濃い油を得、LCMSで100%の純度の55(340mg、収率90%、M+1294.2)であることを確認した。

20

【0274】

実施例56：1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-4-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾール56

工程1：2,4,5-トリヨード-1H-イミダゾール

DMF(200mL)中の1H-イミダゾール(50g、0.73mol)の混合物にNIS(328g、1.46mol)を少しずつ加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を飽和Na₂CO₃溶液に注ぎ、濾過し、残留物を水で洗浄し、乾燥させて、150gの2,4,5-トリヨード-1H-イミダゾールを得た(収率=46%)。

30

【0275】

工程2：4-ヨード-1H-イミダゾール

2,4,5-トリヨード-1H-イミダゾールを、DMF(250mL)中のNa₂SO₃と反応させ、N₂雰囲気下において110℃で一晩攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を濃縮し、水に注ぎ、ついでEtOAcで抽出し、有機物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、シリカゲルカラムで精製して4-ヨード-1H-イミダゾール(収率=55%)を得た。LC-MS：m/z=195[M+H⁺]

40

【0276】

工程3：1-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール

2,2-ジメチルオキシラン中の4-ヨード-1H-イミダゾール、0.5当量のCs₂CO₃の混合物を120℃で20分間マイクロ波照射下で攪拌した。反応混合物を濃縮し、精製して、1-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールを得た(収率=71%)。LC-MS：m/z=266[M+H⁺] ¹H NMR(CDC13, 400MHz)：δ7.36(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.84(s, 2H), 1.22(s, 6H)。

【0277】

工程4：1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-4-ヨー

50

ド-1H-イミダゾール

1-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オールをDCMに溶解させ、ルチジンを0℃で滴下して加えた。混合物を30分間0℃で攪拌し、ついでtert-ブチルジメチルシリルトリフレート(TBSOTf)を滴下して加えた。混合物を室温まで温め、約1時間攪拌し、ついで30%の酢酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ、濃縮して、1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-4-ヨード-1H-イミダゾール(収率=74%)を得た。LC-MS:m/z=381[M+H⁺]

【0278】

工程5:

DCM中の1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-4-ヨード-1H-イミダゾールの混合物に臭化エチルマグネシウム(1.5当量)を-78℃で加えた。混合物の温度を約10℃までゆっくりと温め、再び冷却した。塩化トリメチルスズ(1.6当量)を-78℃で滴下して加えた。添加後、温度をゆっくりと室温となるまで温めた。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、ついでDCMで抽出した。有機相を水で2回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して56を得た(収率=74%)。LC-MS:m/z=419[M+H⁺] ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.63(s, 1H), 7.00(s, 1H), 3.79(s, 2H), 1.22-1.19(s, 6H), 0.86(s, 9H), 0.27(s, 6H), 0.02(s, 6H)

【0279】

実施例57: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン57

工程1: 9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン

ヨウ化イソプロピル(165μL、1.65mmol)を、3mLのDMF中の417mg(1.21mmol)の34及び炭酸セシウム(538mg、1.65mmol)の混合物に加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、水と混合し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮し、DCM中4-5%のメタノールで溶出する4gシリカカラムで精製して、210mgの9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た。MS: 387.1。

【0280】

工程2:

磁気攪拌バーを備えた丸底フラスコ内のDMSO(8.5mL、0.12mol)中の9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(1.00g、0.00258mol)及び酢酸カリウム(0.758g、0.00773mol)の溶液に、窒素を十分にパージした。ビスピナコールエステルボロネート(0.719g、0.00283mol)及びDCMとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(0.210g、0.258mmol)を加え、反応物を不活性雰囲気中で85℃まで加熱した。反応物をLC/MSでモニターし、6時間後に完了した。混合物を水とDCMの間で分配した。混合物をDCMで3×抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。全体をシリカに充填し、フラッシュクロマトグラフィー(DCM中0-10%のMeOHと続く100%のEtOAc)で精製して、57(488mg)をベージュ色の固形物として得た。MS(ESI+) 436.2。

【0281】

実施例58: 9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン58

58を、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンと同様に49(450mg、1.7mmol)及び5-クロロ-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール(369mg、2.55mmol)から調製し、58を白色固形物として得た(375mg、59%)。LCMS $R_T = 5.05$ 分 $M+H^+ = 374/376$

【0282】

実施例59：9-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン59

59を、8-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンと同様にして5-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(1.33g、6.16mmol)及び49(1.36g、5.13mmol)から調製し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、シクロヘキサン中0から35%EtOAcの勾配)に供して59を得た(1.42g、62%)。LCMS $R_T = 4.80$ 分 $M+H^+ = 444/446$ 。

【0283】

実施例60：9-ブロモ-2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン60

1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(実施例103)の手順に従って、2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩をホルムアミドと反応させて、1-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールをオフホワイトの固形物として得た。 ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$) : 8.54 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.61-7.54 (2H, m), 7.46-7.39 (2H, m)。

【0284】

5-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(実施例103)の手順に従って、1-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールをn-ブチルリチウム及びヘキサクロロエタンと反応させて、5-クロロ-1-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールを白色固形物として得た。 ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$) : 8.05 (1H, s), 7.61-7.58 (1H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.46-7.43 (2H, m)。

【0285】

60を、8-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンと同様に5-クロロ-1-(2-クロロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール(2.25g、10.5mmol)及び49(1.9g、7mmol)から調製し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、シクロヘキサン中の0から60%DCMの勾配(+10%のEtOAc)に供して60を得た(1.3g、33%)。LCMS $R_T = 4.82$ 分 $M+H^+ = 442/444$

【0286】

実施例61：9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン61

工程1：4-ブロモ-1-ブタ-3-イニルオキシ-2-ニトロ-ベンゼン61_1

無水DMF(20mL)中の4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(20.0g、90mmol)、3-ブチン-1-オール(7.0g、99.8mmol)及び炭酸カリウム(13.8g、99.8mmol)の混合物を4Åモレキュラーシーブで43時間加熱した。混合物を冷却し、水で希釈して約500mLにし、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機抽出物を水とついでブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、シクロヘキサン中5から10%EtOAc勾配)に供して、61_1を黄色固形物として得た(17.35g、71%)。NMRは不純物(19%)を示し、これはこの段階では除去しなかった。LCMS

: $R_T = 4.41$ 分, $[M+Na]^+ = 292/294$ 。

【0287】

工程2: 5-ブロモ-2-ブタ-3-イニルオキシ-フェニルアミン 61_2

4-ブロモ-1-ブタ-3-イニルオキシ-2-ニトロ-ベンゼン (純度 82%, 4.22 g、12.5 mmol) を約 50℃ で IMS (40 mL) 及び氷酢酸 (2 mL) の混合物中で溶液が形成されるまで加熱した。鉄粉末 (5.05 g、89.8 mmol) 及び塩化鉄 (III) 六水和物 (0.56 g、1.56 mmol) を加え、混合物を 18 時間還流下で加熱した。冷却した混合物をセライト (登録商標) で濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を水で洗浄し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中 10 から 20% EtOAc の勾配) に供して、61_2 をオレンジ色の油として得た (2.68 g、89%)。LCMS: $R_T = 4.10$ 分, $M+H^+ = 240/242$ 。

10

【0288】

工程3: クロロ-(5-ブロモ-2-ブタ-3-イニルオキシフェニルヒドラゾノ)酢酸エチルエステル 61_3

2-クロロ-3-オキソ-ブチル酸エチルエステル (1.94 g、11.2 mmol) 及び酢酸ナトリウム (1.45 g、17.8 mmol) を IMS (100 mL) 中で攪拌し、透明な溶液を得、ついで 0℃ に冷却した。別に 6 M の塩酸 (6.8 mL) 中の 5-ブロモ-2-ブタ-3-イニルオキシ-フェニルアミン (2.68 g、11.2 mmol) を 0℃ まで冷却し、水中 (11.2 mL) の亜硝酸ナトリウム (0.77 g、11.2 mmol) の溶液を攪拌し、温度を 5℃ 以下に保ちながら滴下して加えた。酸性の水溶液を IMS 溶液に加え、少量の水で洗浄し、温度を 5℃ 以下に保った。0-5℃ で 1 時間後、混合物を水で希釈し、EtOAc で数回抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して 61_3 を薄茶色の固形物として得た (3.96 g、95%)。LCMS: $R_T = 4.97$ 分, $[M+Na]^+ = 395/397/399$ 。

20

【0289】

工程4: 9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステル 61_4

無水トルエン (900 mL) 中のクロロ-(5-ブロモ-2-ブタ-3-イニルオキシフェニルヒドラゾノ)酢酸エチルエステル (3.28 g、8.78 mmol) 及び TEA (12.2 mL、88 mmol) の混合物を穏やかに還流まで (120℃) 54 時間加熱した。冷却した混合物を濾過し、残留物を EtOAc で洗浄し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中 0 から 15% EtOAc の勾配) に供して 61_4 を黄色固形物として得た (2.52 g、85%)。LCMS: $R_T = 4.52$ 分, $M+H^+ = 337/339$, $[M+Na]^+ = 359/361$ 。

30

【0290】

工程5: 9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド 61_5

2 M のアンモニア/メタノール溶液 (70 mL) 中の 9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステル (1.51 g、4.48 mmol) を圧力ボンベ中、およそ 120℃ (外部温度) で 30 時間加熱し、ついで冷却させた。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中 50 から 100% EtOAc の勾配) に供して 61_5 を淡黄色の固形物として得た (1.11 g、80%)。LCMS: $R_T = 4.00$ 分, $M+H^+ = 308/310$, $[M+Na]^+ = 330/332$ 。

40

【0291】

工程6: 9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 1-ジメチルアミノメチリデンアミド 61_6

50

無水1,4-ジオキサン(25 mL)中の9-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(1.11 g、3.60 mmol)及びジメチルホルムアミドジメチルアセタール(1.44 mL、10.8 mmol)の混合物を100℃で2時間加熱し、ついで真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉碎して61_6を黄色固形物として得た(1.27 g、97%)。LCMS: $R_T = 3.27$ 分, $M+H^+ = 363/365$ 。

【0292】

工程7:

9-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノメチリデンアミド(1.27 g、3.5 mmol)、イソプロピルヒドラジン塩酸塩(0.48 g、4.37 mmol)及び氷酢酸(6 mL)の混合物を110℃で6.5時間加熱し、ついで冷却し、真空下で濃縮した。得られた残留物を炭酸水素ナトリウム水溶液及びDCMに溶解させ、相を分離した。水性相をDCMで数回抽出し、組み合わせた有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、シクロヘキサン中30から70% EtOAcの勾配)に供して61を得た(0.99 g、76%)。LCMS: $R_T = 5.07$ 分, $M+H^+ = 374/376$ 。 ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 8.07 (1H, d, $J = 2.41$ Hz), 7.96 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 8.63, 2.43$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.63$ Hz), 6.91 (1H, s), 5.73–5.65 (1H, m), 4.53 (2H, t, $J = 5.91$ Hz), 3.18 (2H, t, $J = 5.91$ Hz), 1.60 (6H, d, $J = 6.62$ Hz)

【0293】

実施例62: 9-ブromo-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン62

実施例61の手順に従って、9-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノメチリデンアミドをトリフルオロエチルヒドラジン(70%水性)と反応させ、62を白色固形物として得た。LCMS $R_T = 4.49$ 分, $M+H^+ = 414/416$ 。

【0294】

実施例63: 8-アゼチジン-3-イル-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩63

工程1: 3-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル亜鉛ヨージド63_1

密封したフラスコに亜鉛末(276 mg、4.22 mmol)、Celpure P65 フィルター剤(60 mg)を入れ、混合物を真空下、300℃で10分間加熱した。フラスコにアルゴンをパージし、室温まで冷却した。混合物にDMA(2.4 mL)を加え、ついでクロロトリメチルシラン(TMSCl)及び1,2-ジブromoエタン(84 μ L、7:5 v:v)の混合物を滴下して加え、わずかな発熱と少量の沸騰を生じた。反応混合物を室温で15分間熟成させた後、3-ヨード-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.96 g、3.38 mmol)をDMA(2 mL)中の水溶液として滴下して加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した後、濾過して、63_1を無色のDMA溶液として得た。

【0295】

工程2: 3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル63_2

DMA(10 mL)中の8-ブromo-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(1 g、2.25 mmol)、DCMとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)]

10

20

30

40

50

フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(183mg、0.22mmol)及びヨウ化銅(I)(56mg、0.29mmol)の溶液を真空パーキングによって脱気し、ついで混合物(×3)にアルゴンをバブリングした。暗赤色の混合物に3-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル亜鉛ヨージド(1.17g、3.38mmol)をDMA(4.4mL)中の溶液として加え、混合物を2時間85℃で加熱した。反応中に混合物が緑色に変化し、ついで淡橙色になった後、最終的に黒色に戻った。反応混合物を水(20mL)及びEtOAc(20mL)で希釈し、混合物をセライト(登録商標)で濾過した。濾液のオレンジ色の部分を分離し、水性分をEtOAcで抽出した(2×20mL)。組み合わせた有機画分をブライン(100mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中の0から100%EtOAc勾配)に供して63_2を黄色の油として得た(1.1g、94%)。LCMS: R_T = 4.81分, M+H⁺ = 521(100%), M+H⁺-O^tBu = 465(60%), M+H⁺-Boc = 421(20%)。

【0296】

工程3:

3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.1g、2.11mmol)をジオキサン(10mL、4N)中の塩酸に溶解させ、反応物を室温で1時間攪拌した。およそ5分後に濃厚な白色沈殿物が形成された。反応物を真空下で濃縮して63を黄色固形物として得た(1.0g、100%)。LCMS: R_T = 3.00分, M+H⁺ = 421。

【0297】

実施例64: 8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩64

工程1: 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと同様にして、8-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン及び3-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル亜鉛ヨージドから調製した。LCMS: R_T = 4.85分, M+H⁺ = 451(40%), M+H⁺-O^tBu = 395(100%), M+H⁺-Boc = 351(10%)。

【0298】

工程2:

64を、63と同様にして3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから調製した。LCMS: R_T = 2.86分, M+H⁺ = 351(20%), M+H⁺-ⁱPr = 308(100%)。

【0299】

実施例65: 8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩65

工程1: 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

20

30

40

50

3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと同様にして52及び3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨージドから調製した。LCMS: $R_T = 4.61$ 分, $M+H^+ = 451$ 。

【0300】

工程2:

65を、63と同様にして、3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから調製した。LCMS: $R_T = 2.44$ 分, $M+H^+ = 351$

【0301】

実施例66: 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレントリフルオロ酢酸塩66

工程1: 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル66_1

4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと同様にして、52 (3.0g、8.0mmol) 及び4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨージド (12mmol) (3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨージドと同様に調製した) から調製して、66_1 (1.2g、31%) を得た。LCMS: $R_T = 5.06$ 分, $M+H^+ = 479$

【0302】

工程2:

DCM (12mL) 中の4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.2g、2.51mmol) の溶液にTFA (8mL) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で粉碎して66を灰色の固形物として得た (1.34g、100%)。LCMS: $R_T = 2.88$ 分, $M+H^+ = 379$

【0303】

あるいは、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩を、52 (2.1g、5.4mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-N-Boc-4-ボロン酸ピナコールエステル (2.59g、8.3mmol) 及び炭酸カリウム (1.92g、13.9mmol) をDMF (13mL) と混合し、アルゴンをパージすることによって、調製した。PdCl₂dppf・DCM (310mg、0.42mmol) を加え、パージを繰り返し、混合物を80℃で18時間加熱した。冷却後、反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、EtOAcで洗浄し、濾過物を真空下で濃縮した。残留物をEtOAcと水の間で分配し、有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc中0から2%メタノール) に供して4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル

10

20

30

40

50

] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを得た (2. 56 g、96%)。LCMS $R_T = 4.79$, $[M+H]^+ = 477$. ^1H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ : 8.45 (1H, d, $J = 8.46$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J = 8.37, 1.80$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 1.87$ Hz), 6.15 (1H, s), 6.04 - 5.96 (1H, m), 4.51 - 4.43 (4H, m), 4.09 (2H, d, $J = 3.68$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 5.64$ Hz), 2.52 (2H, s), 1.59 (6H, d, $J = 6.63$ Hz), 1.49 (9H, s)

【0304】

4 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1, 3 a - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 8 - イル] - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを塩酸で処理して、2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 8 - ピペリジン - 4 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1, 3 a - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン塩酸塩を得た。 ^1H NMR 400 MHz (DMSO - d.) δ : 9.08 (2H, s), 8.37 (1H, d, $J = 8.30$ Hz), 8.18 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 8.35, 1.80$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 1.80$ Hz), 5.85 (1H, m), 4.53 (4H, m), 3.35 (2H, d, $J = 12.46$ Hz), 2.98 (2H, m), 2.87 (1H, m), 1.93 (4H, m), 1.50 (6H, d, $J = 6.57$ Hz)

【0305】

実施例 67: 2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 9 - ピペリジン - 4 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 67

工程 1: 4 - {2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 9 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 67_1

4 - {2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 9 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを、4 - {2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1, 10 b - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 9 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルと同様にして、59 (1.55 mg、1.13 mmol) から調製して、67_1 を無色のガムとして得た (1.47 g、77%)。LCMS $R_T = 5.01$ 分, $M+H^+ = 547$

【0306】

工程 2:

2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 9 - ピペリジン - 4 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン塩酸塩を、9 - ピペリジン - 4 - イル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - エチル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1, 10 b - ジアザ - ベンゾ[e]アズレンと同様にして、4 - {2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 9 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (2.06 g、3.77 mmol) から調製し、67 を白色固形物として得た (1.15 g、62%)。LCMS $R_T = 3.04$ 分, $M+H^+ = 449$

【0307】

実施例 68: (4 - {2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 9 - イル} - ピペリジン - 4 - イル) - メタノール塩酸塩 68

工程 1: 4 - {2 - [2 - (2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 2 H - 6 - オキサ - 1, 2 - ジアザ - ベンゾ[e]アズレン - 9 - イル} - 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル 67_1

ル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-エチルエステル 68_1

無水トルエン (3 mL) 中のジシクロヘキシルアミン (291 μ L、1.463 mmol) の溶液にヘキサン (563 μ L、1.575 mmol) 中の 2.5 M の n-ブチルリチウムを窒素下、室温で滴下して加えた。完全に添加した後、混合物を室温で 10 分間攪拌し、N-Boc-ピペリジン-4-カルボン酸エチル (305 μ L、1.24 mmol) を室温で滴下して加え、混合物を 30 分間攪拌した。混合物を 59 (500 mg、1.13 mmol)、ジ(ジベンジリデンアセトン)-パラジウム (35 mg、0.06 mmol)、ホスホニウムテトラフルオロボロン酸トリ-tert-ブチル (17.4 mg、0.06 mmol) に室温、窒素下で加え、100 °C に加熱した。17 時間加熱した後、混合物を室温まで冷やし、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 0 から 50 % の勾配の EtOAc) に供して 68_1 を得た (200 mg、29%)。LCMS R_T = 4.93 分、M+H⁺ = 621。

【0308】

工程 2 :

無水 THF (10 mL) 中の 4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-エチルエステル (200 mg、0.323 mmol) の溶液に 0 °C で窒素下で THF (485 μ L、0.485 mmol) 中の 1 M の水素化アルミニウムリチウムを滴下して加えた。混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した後、室温まで温めた。60 分後、追加の THF (485 μ L、0.485 mmol) 中の 1 M の水素化アルミニウムリチウムを加えて、攪拌を続けた。2 時間後、混合物を 0 °C にまで冷却し、注意深く飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチした。混合物を DCM で抽出し、有機層を水とついでブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を真空下で除去した。得られた残留物を DCM (10 mL) に溶解させ、ジオキサン (2 mL) 中の 4 N の HCl を室温で処理した。5 時間攪拌後、溶媒を真空下で取り除き、固形物をジエチルエーテルで粉砕し、濾過により集めて 68 を得た (97 mg、58%)。LCMS R_T = 2.84 分、M+H⁺ = 479

【0309】

実施例 69 : 2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒド 69

工程 1 : 2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステル

メタノール (15 mL) 及びジオキサン (15 mL) 中の 62 (2.18 g、5.28 mmol)、モリブデンヘキサカルボニル (696 mg、2.64 mmol)、トランス-ジ(μ -アセタト)ビス[o-(ジ-o-トルイルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II) (240 mg、0.24 mmol)、ホスホニウムテトラフルオロホウ酸トリ-tert-ブチル (156 mg、0.52 mmol) 及び DBU (792 μ L、5.28 mmol) の懸濁液を脱気し、150 °C でマイクロ波照射を用いて 30 分間加熱した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、濾過し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 30 から 60 % の EtOAc 勾配) に供して表題化合物を得た (1.02 g、49%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.69 (1H, d, J = 2.12 Hz), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, dd, J = 8.48, 2.12 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.50 Hz), 6.94 (1H, s), 5.57 (2H, dd, J = 16.24, 8.12 Hz), 4.62–4.56 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.29–3.23 (2H, m)。

【0310】

工程 2 : 2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸

ジオキサン (12.5 mL) 及び水 (12.5 mL) 中の 2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステル (553 mg、1.4 mmol) の溶液に水酸化リチウム (67 mg、2.8 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、ジオキサンを取り除き、得られた溶液を pH 1 に HCl (12 N) の添加により酸性化した。形成された沈殿物を濾過により集めて、水で洗浄し、真空下において 40℃ で乾燥させて、表題化合物を得た (519 mg、98%)。LCMS: $R_T = 4.04$ 分, $M+H^+ = 380$

10

【0311】

工程 3 : {2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-メタノール

THF (10 mL) 中の 2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステル (393 mg、1 mmol) の溶液に -70℃ で DI BAL (3 mL、トルエン中 1 M 溶液、3 mmol) を加え、反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物をメタノール (5 mL) で希釈し、ついで飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液で希釈した。得られた混合物を EtOAc で抽出し (3×20 mL)、ついで組み合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮して表題化合物を得た (370 mg、100%)。

20

工程 4 :

DCM (20 mL) 中の {2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-メタノール (370 mg、1 mmol) の溶液にデス-マーチンペルヨージナン (467 mg、1.1 mmol) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、溶液を水酸化ナトリウム溶液 (1 M、水性) で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ (MgSO₄)、ついで真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ シクロヘキサン中 0 から 90% EtOAc の勾配) に供して、69 を白色固形物として得た (253 mg、70%)。LCMS: $R_T = 4.10$, $M+H^+ = 364$

30

【0312】

実施例 70 : 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸 70

工程 1 : 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステル

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステルを、2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステルと同様に、61 (0.99 g、2.65 mmol) から調製した。反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、濾過し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 50 から 100% の勾配の EtOAc) に供して表題化合物を得た (0.32 g、34%)。LCMS: $R_T = 4.73$, $M+H^+ = 354$ 。

40

【0313】

工程 2 : [2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-メタノール

[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オ

50

キサ-1,10b-ジアザ-エンゾ[e]アズレン-9-イル]-メタノールを、{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-メタノールと同様にして、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステル(0.50g、1.42mmol)から調製し、表題化合物を得た(360mg、78%)。LCMS: $R_T = 3.81$, $M+H^+ = 326$ 。

【0314】

工程3: 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒド

10

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒドを、69と同様にして、[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-メタノール(360mg、1.11mmol)から調製した。反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、水酸化ナトリウム溶液(1M、水性)で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、100%EtOAc)に供して、表題化合物を白色固形物として得た(410mg、114%)。LCMS: $R_T = 4.15$, $M+H^+ = 324$ 。

【0315】

20

工程4:

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を、2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸と同様にして、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸メチルエステル(720mg、2.04mmol)から調製した。反応混合物を真空下で濃縮してジオキサンを除去し、得られた溶液をpH1までHCl(12N)の添加により酸性化した。形成された沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下、50℃で乾燥させ、70(584mg、84%)を得た。LCMS: $R_T = 4.61$ 分, $M+H^+ = 340$ 。

30

【0316】

実施例72: 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸72

工程1: 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル

THF(5.43mL、66.9mmol;)中の1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール(0.133g、0.743mmol)の溶液に-78℃でヘキサン(0.464mL)中の1.60Mのn-ブチルリチウムを滴下して加えた。反応混合物を-78℃で1時間攪拌した後、THF(1.48mL)中の0.50Mの二塩化亜鉛を加えた。反応混合物を室温まで30分間温め、ついで、 $Pd(PPh_3)_4$ (0.0780g、0.0675mmol)、2mLのTHF中の26(0.250g、0.675mmol)の溶液を加えた。反応物を2時間還流し、追加のTHF2.2mL中0.50Mの二塩化亜鉛で処理し、3時間還流した。混合物をEtOAcで希釈し、ついで飽和 Na_2CO_3 とブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチルをクロマトグラフィーで精製した。MS: (ESI+) = 421.2

40

【0317】

工程2:

50

THF (5.56 mL、68.5 mmol) 及び水 (5.56 mL、308 mmol) 中 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸メチル (0.100 g、0.238 mmol) の溶液に水酸化リチウム一水和物 (0.0399 g、0.950 mmol) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。反応混合物を 1M の HCl で酸性化させた後、DCM (3×) で抽出した。組み合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 72 を得た。MS: (ESI+) = 407.2

【0318】

実施例 74: 10-ブロモ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 74

10

工程 1: 10-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルバルデヒド

10-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンをホルミル化して 10-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルバルデヒドを得た。収率 84%。MS: 293.1

【0319】

工程 2:

10-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルバルデヒドをアンモニアの存在下でエタンジアルとカップリングして 74 を得た。収率 37%。MS: 331.0

20

【0320】

実施例 82: 1-(2-ブロモエトキシ)-2-ニトロベンゼン 82

還流凝縮器を備えた 500 mL のフラスコ中の水酸化ナトリウム (14.4 g、359 mmol) 及び水 (6.0 mL、330 mmol) 中の 2-ニトロフェノール (25.0 g、0.180 mol) に 107°C で 1,2-ジブロモエタン (61.9 mL、719 mmol) を加え、フラスコを 107°C で 3 日間加熱した (スキーム 18)。ついで、生成物を 100 mL の DCM で 2 回抽出し、2M の NaOH 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサン及び EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで臭化物 82 を 63% の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (td, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.12–7.01 (m, 2H), 4.45–4.34 (m, 2H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H): 国際公開第 2002076926 号による

30

【0321】

実施例 83: 3-(2-ニトロフェノキシ)プロパンニトリル 83

DMSO (29.0 mL、409 mmol) 中のシアン化ナトリウム (0.398 g、8.13 mmol) に 45°C で臭化物 82 (2.00 g、8.13 mmol) を 1 度に加え、反応物を 70°C で 4 時間攪拌した (スキーム 18)。ついで、反応物を EtOAc で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサン及び EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによりニトリル 83 を 43% の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.62–7.55 (m, 1H), 7.19–7.13 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 6.6 Hz, 2H), Vitale 等 (1994) Anales de la Asociacion Quimica Argentina 82(1):19-23 による。

40

【0322】

実施例 84: 3-(2-アミノフェノキシ)プロパンニトリル 84

攪拌棒を備えた 50 mL のフラスコ中のパラジウム (0.00748 g、0.0702 mmol) に EtOAc (11.7 g、133 mmol) を窒素下に加え、ついでニトリル 83 (0.675 g、3.51 mmol) を加えた (スキーム 18)。フラスコに水素を含むバルーンを取り付け、窒素入り口を取り除いた。反応物を激しく 4 時間攪拌し、つ

50

いで、セライト（登録商標）で濾過し、EtOAcで洗浄した。生成物84は更なる精製を必要とせず、98%の収率であった。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.85–6.77 (m, 1H), 6.74–6.62 (m, 3H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.94–3.74 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。LRMSm/z 計算値 (C₉H₁₀N₂O) : 162.07931, 実測値 : 163.1 [M+1]。

【0323】

実施例85：2-クロロ-2-(2-(2-(2-シアノエトキシ)フェニル)ヒドラゾノ)酢酸(E/Z)-メチル85

酢酸 (6.80 mL、120 mmol) 中のアニリン84 (1.65 g、10.2 mmol) に水 (13.59 mL) 中 2 M の塩化水素と、ついで亜硝酸ナトリウム (1.0290 g、14.914 mmol) を、勢いよく 0℃ で攪拌しながら加えた (スキーム 18)。20 分後、2-クロロアセトアセテートメチルエステル (1.5317 g、10.173 mmol) をシリンジを介して滴下して加え、混合物を 5 時間かけて室温まで温めた。ついで、有機層を 100 mL のジエチルエーテルで 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物 85 を次の工程のために取り上げた。LRMSm/z 計算値 (C₁₂H₁₂ClN₃O₃) : 281.05672, 実測値 : 282.1 [M+1]。

【0324】

実施例86：4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸メチル86

200 mL のフラスコ中のクロロヒドラゾン85 (2.87 g、10.2 mmol) に 1,4-ジオキササン (100 mL) 及び炭酸銀 (4.22 g、15.3 mmol) を窒素下で加えた (スキーム 18)。フラスコに還流凝縮器を取り付け、錫箔 (暗く保つため) で覆った。次に、反応物を 4 時間攪拌しながら還流させた。ついで、反応物を濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製してエステル86を、2工程にわたって7%の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.31 (td, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.25–7.20 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 4.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.50 (t, J = 5.7 Hz, 2H)。LRMSm/z 計算値 (C₁₂H₁₁N₃O₃) : 245.08004, 実測値 : 246.1 [M+1]。

【0325】

実施例87：4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド87

エステル86 (0.166 g、0.677 mmol) を 3 : 2 : 1 の THF : MeOH : H₂O (31.2 mL) に溶解させ、4 N の水酸化リチウム水溶液 (1.32 mL) で処理し、混合物を 25℃ で 30 分攪拌した (スキーム 18)。反応を 1 N の水性 HCl (20 mL) でクエンチし、溶液を 20 mL の EtOAc で 3 回抽出した。組み合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗 4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸を得、これを次の工程に取り上げた。LRMSm/z 計算値 (C₁₂H₉N₃O₃) : 231.06439, 実測値 : 232.1 [M+1]。

【0326】

DMF (1.55 mL、20.0 mmol) 中の粗 4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸 (0.177 g) に N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.761 g、2.00 mmol) 及び 6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.339 g、2.00 mmol) (スキーム 18) を加えた。反応物を激しく攪拌し、反応物に塩化アンモニウム (0.285 g、5.34 mmol) を加えた。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.465 mL、2.67 mmol) を 1

10

20

30

40

50

0 分後に加えた。3 時間後、反応物を乾固させた。分取 H P L C (アセトニトリル/水) によりアミド 8 7 (0. 0 4 8 5 グラム、2 工程にわたって 3 1 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z, C D C l₃) δ 8. 2 2 (d, J = 8. 2 H z, 1 H), 7. 3 0 (t, J = 7. 7 H z, 1 H), 7. 2 2 (t, J = 7. 7 H z, 1 H), 7. 1 8 (d, J = 8. 0 H z, 1 H), 6. 9 7 (s, 1 H), 5. 7 5 (s, 1 H), 4. 4 9 (t, J = 5. 7 H z, 2 H), 3. 4 8 (t, J = 4. 0 H z, 2 H). L R M S m/z 計算値 (C₁₂ H₁₀ N₄ O₂) : 2 3 0. 0 8 0 3 8, 実測値: 2 3 1. 0 8 [M + 1]。

【0 3 2 7】

実施例 8 9 : 5-(9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルカルバミン酸 tert-ブチル 8 9

10

工程 1 :

4-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (1. 9 1 8 g、0. 0 1 3 6 9 m o l)、エタングァール (1. 8 8 4 m L、0. 0 4 1 0 7 m o l)、水 (1 4 m L、0. 2 1 m o l) 中の 1 4. 8 M 水酸化アンモニウム及びメタノール (3 4 m L、0. 8 4 m o l) を丸底フラスコ中で組み合わせ、反応混合物を室温で一晩攪拌した。L C M S により完了を確認した。真空下で濃縮させ、粗固形物を pH 紙で pH が ~ 8 となるまで 1 M の H C l に溶解させた。生成物を E t O A c で抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で再び濃縮させた。ヘプタン中 0 % から 5 0 % E t O A c の I S C O フラッシュクロマトグラフィーで精製し、真空下で濃縮して、5-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノール (0. 9 2 g、収率 3 7. 7 %) を得た。

20

【0 3 2 8】

工程 2 :

5-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノール (0. 9 0 g、5. 0 m m o l) を DMF (4 0 m L、5 0 0 m m o l) に溶解させた。炭酸セシウム (6. 6 g、2 0 m m o l) を加え、続いて 1,2-ジブロモエタン (1. 7 m L、2 0 m m o l) を加え、付設されたビクリュー凝縮カラムで 9 0 °C で 3 時間加熱した。L C M S により完了を確認した。水で希釈し、E t O A c で抽出した。水性層を H C l で pH ~ 5 となるまで酸性化させ、E t O A c で抽出した。組み合わせた有機物を真空下で濃縮し、I S C O ヘキサン中 0 - 5 0 % の E t O A c でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、真空下で濃縮して、9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た (0. 6 9 g、収率 6 7 %)。

30

【0 3 2 9】

工程 3 :

丸底フラスコ中の 9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (0. 6 9 g、3. 4 m m o l)、N I S (2. 8 3 g、1 2. 6 m m o l)、及び DMF を 4 日間攪拌し続けた。E t O A c で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム及び水 (5 0 / 5 0) で分配した。水性層を E t O A c で再び抽出し、組み合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、I S C O ヘキサン中 0 - 4 0 % の E t O A c でのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、9-フルオロ-2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (1. 2 5 g、収率 8 1 %) を得た。

40

【0 3 3 0】

工程 4 :

9-フルオロ-2,3-ジヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (1. 2 4 g、2. 7 4 m m o l) を T H F (2 5 m L、3 1 0 m m o l) に溶解させ、ドライアイス/アセトン浴で - 7 8 °C に冷却した。エーテル (1. 3 7 m L) 中の 3. 0 M 臭化エチルマグネシウムを加え、反応を - 4 0 °C まで温め、4 時間攪拌した。L C M S により完了を確認した。1 0 0 m L の飽和塩化アンモニウムで希釈し、E t O

50

A cで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、I S C Oヘキサン中0-40%のE t O A cでのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、9-フルオロ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(0.794 g、収率88%)を得た。

【0331】

工程5:

9-フルオロ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(0.794 g、2.40 mmol)が入った丸底フラスコに窒素を十分にパージした。酢酸パラジウム(II)(27 mg、0.12 mmol)及び4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(139 mg、0.24 mmol)を続いて加え更にパージした。窒素をパージしたメタノール(10 mL、200 mmol)及びT E A(30 mL、200 mmol)を加え、反応混合物に一酸化炭素を5分間パージした。2つの一酸化炭素バルーンを取り付け、反応混合物を50℃で4.5時間加熱した。メチルエステルの完全な形成をL C M Sによって確認した。反応物に窒素をパージし、真空下で濃縮した。エステルをヘプタン中0から50%のE t O A cでのI S C Oフラッシュクロマトグラフィーで精製し、真空下で濃縮した。エステルをT H F(20 mL、200 mmol)に溶解させ、1 Mの水酸化リチウム(7.22 mL)を加え、反応物を3日間攪拌した。加水分解の完了をL C M Sにより確認した。1 MのH C lでp H~5に調節し、生成物をD C M及び5%メタノールで抽出して、9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸(0.386 g、収率64.6%)を得た。

【0332】

工程6:

D C M(15 mL、230 mmol)に9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸(0.65 g、2.6 mmol)を懸濁させ、D C M(2.0 mL)中の2.0 M塩化オキサリルとついでD M F(81 µL)を加え、反応がまだ溶液中においてではなかったのでトルエンを加え(15 mL、140 mmol)、混合物をヒートガンにより、約半分が溶解するまで加熱した。30分間攪拌し、真空下で濃縮し酸塩化物を得た。これを20 mLのD C Mに溶解させ、中間体(0.50 g、2.6 mmol)にD C M(50 mL、800 mmol)中のT E A(1.1 mL、7.8 mmol)を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、L C M Sにより殆ど完了した。水を加え、D C Mで3×抽出した。ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、ヘプタン中0-50% E t O A cのI S C Oフラッシュクロマトグラフィーで精製してアシルチオウレア中間体(0.20 g、収率18%)を得た。

【0333】

工程7:

アシルチオウレア中間体(200 mg、0.4 mmol)をD M F(10 mL、100 mmol)に溶解させ、N,N-ジイソプロピルアミン(0.29 mL、1.662 mmol)と、続いてイソプロピルヒドラジン塩酸塩(68.92 mg、0.62 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応の完了をL C M Sにより確認した。水で希釈し、D C Mで3回抽出した。組み合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。生成物をD C M中10%のメタノールでのI S C Oフラッシュクロマトグラフィーで精製し、89(200 mg、収率100%)を得た。

【0334】

実施例90: 10-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド90

工程1: 4-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノール

5-フルオロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(5.0 g、36 mmol)、エタンジアル(4.912 mL、107 mmol)、水中14.8 Mの水酸化アンモニウム(40 mL、600 mmol)、及びメタノール(90 mL、2000 mmol)を丸底フラ

10

20

30

40

50

スコにおいて組み合わせ、室温で一晩攪拌した。反応の完了をLCMSにより確認した。真空下で濃縮し、1 MのHCLをpHが～8となるまで加えた。EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。ヘプタン中0から50%のEtOAcでのフラッシュクロマトグラフィーで精製して、4-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノール(2.24 g、収率35%)を得た。

【0335】

工程2:

4-フルオロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)フェノールを90に転換させた。

【0336】

実施例91: 2-ブロモ-1-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノン91

10

工程1:

酢酸ヒドラジド(100 g、1.35 mol)をアセトン(991 mL、13.5 mol)及びシクロヘキサン(1.5 L)中に懸濁させた。反応混合物を55℃で16時間加熱し、その間に固形物が溶け、透明な溶液を生じた。反応混合物を真空下で濃縮し、酢酸イソプロピリデンヒドラジドを白色固形物として得た(153 g、100%)。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 8.25 (1H, br s), 2.26 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.83 (3H, s)

【0337】

工程2:

20

IMS(1.5 L)中の酢酸イソプロピリデンヒドラジド(153 g、1.35 mol)の溶液に酸化白金(0.66 g)を加え、反応混合物を水素雰囲気下で室温において¹H NMRが酢酸イソプロピリデンヒドラジド(～48時間)が完全に消費されたことを示すまで攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のプラグで濾過し、濾過物を真空下で濃縮して、酢酸N'-イソプロピルヒドラジドを無色の油として得、そのままで結晶化した(154.6 g)。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 3.12 (1H, sept, J=6.3 Hz), 1.96 (3H, s), 1.04 (6H, d, J=6.3 Hz)

【0338】

工程3:

30

DCM(260 mL)中のエチルチオオキサメート(29.6 g、0.22 mol)の溶液に室温でトリメチルオキシニウムテトラフルオロボレート(34.5 g、0.23 mol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。この間に黄色が消え、濃厚な白色沈殿物が生じた。酢酸N'-イソプロピルヒドラジド(27.1 g、0.23 mol)とTEA(30.9 mL、0.22 mol)をDCM(75 mL)中の溶液として加え、沈殿物を溶解させた。反応混合物を還流下で5時間攪拌し、ついで室温で10時間攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、水性層をDCM(2×50 mL)で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中0-100%のEtOAc勾配)で精製して、2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステルを淡黄色の油として得、これはそのままで結晶化した(15.6 g、32%)。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 5.49 (1H, sept, J=6.7 Hz), 4.45 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 1.50 (6H, d, J=6.7 Hz), 1.44 (3H, t, J=7.2 Hz)

40

【0339】

工程4:

THF(500 mL)中の2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(12.09 g、61.3 mmol)及びジブロモメタン(8.63 mL、122.6 mmol)の溶液に-78℃でメチルリチウム(40.9 mL、122.6 mmol、ジエトキシメタン中3M溶液)を滴下して加えた。反応混合物

50

を -78°C で15分間攪拌した。酢酸(3 mL)を加え、反応混合物を室温まで温めた。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した($3 \times 30\text{ mL}$)。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、シクロヘキサン中0–100%のEtOAc勾配)に供して91を無色の油として得、これはそのままで結晶化した(11.26 g、75%)。 $^1\text{H NMR } 400\text{ MHz} (\text{CDCl}_3) \delta$: 5.41 (1H, sept, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.67 (2H, s), 2.44 (3H, s), 1.49 (6H, d, $J = 6.6\text{ Hz}$)

【0340】

実施例92: 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-オール92
工程1: 4-クロロ-5-ヨード-ピリジン-2-イルアミン

DMF (1.5 L) 中の2-アミノ-4-クロロピリジン(150 g、0.78 mol)の溶液にNIS (341 g、1.52 mol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌し、真空下で濃縮して300 mL体積とした。得られた残留物を10%のチオ硫酸ナトリウム水溶液(1.2 L)に注ぎ、15分間攪拌し、15分間攪拌し、生じた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下 35°C で乾燥させて、表題化合物を淡茶色固形物として得た(185 g、62%)。 $^1\text{H NMR } 400\text{ MHz} (\text{CDCl}_3) \delta$: 8.33 (1H, s), 6.68 (1H, s), 4.52 (2H, s)。

【0341】

工程2: 4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシ-ピリジン

メタノール(1.1 L)及びTFA (93.7 mL、1.26 mol)中の4-クロロ-5-ヨード-ピリジン-2-イルアミン(64.2 g、0.25 mol)の溶液にtert-ブチル亜硝酸塩(150 mL、1.26 mol)を加え、 3°C 未満の温度を維持するようにした。得られた混合物を室温で1時間攪拌して室温まで温め、16時間攪拌した。反応を、注意深く水を加えてクエンチし、真空下で1/4体積まで濃縮した。得られた残留物を水(1 L)で処理し、形成した沈殿物を濾過により集め、真空下 35°C で乾燥させ、表題化合物を得た(62.3 g、92%)。16%の不純物を含む。 $^1\text{H NMR } 400\text{ MHz} (\text{DMSO}-d_6) \delta$: 8.56 (1H, s), 7.20 (1H, s), 3.86 (3H, s)。

【0342】

工程3: 4-クロロ-6-メトキシ-ニコチノニトリル

4-クロロ-5-ヨード-2-メトキシ-ピリジン(30.5 g、0.11 mol)、亜鉛(II)シアン化物(7.97 g、68 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6.56 g、5.66 mmol)及びDMF (450 mL)の懸濁液を脱気し、 120°C で1時間加熱した後、真空下で濃縮した。得られた残留物を水で処理し、ついでDCMで抽出し、有機抽出物を乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、ついで真空下で濃縮した。得られた残留物をDCMから結晶化させて表題化合物を得た(10.1 g、54%)。母液を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 シクロヘキサン中0から100% EtOAcの勾配)に供し、ついでシクロヘキサンから結晶化させて、更なる表題化合物を得た(5.16 g、28%、合計82%)。 $^1\text{H NMR } 400\text{ MHz} (\text{CDCl}_3) \delta$: 8.45 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.01 (3H, s)。

【0343】

工程4: 4-クロロ-6-メトキシ-ニコチンアミジン塩酸塩

THF (300 mL)中の4-クロロ-6-メトキシ-ニコチノニトリル(10.1 g、59.7 mmol)の溶液に -78°C でLiHMDS (65.7 mL)を滴下して加え、反応混合物を30分間攪拌した後、室温まで温め、更に1時間攪拌した。反応物を、1NのHCl (pH $\sim$ 1まで)を加えてクエンチし、ついでEtOAcで3回抽出した。水性層を真空下で濃縮して茶色の固形物として得、これをトルエンと共沸させて表題化合物を黄褐色の固形物として得た。塩化アンモニウムと混合し、72重量%の表題化合物を得た(

15.2 g、83%)。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d.) δ: 9.68 (4 H, d, J = 15.79 Hz), 8.46 (1 H, s), 7.47 (5 H, t, J = 50.66 Hz), 7.27 (1 H, s), 3.95 (3 H, s)。

【0344】

工程5: 4-クロロ-5-[4-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メトキシ-ピリジン

THF (42 mL) 及び水 (8.5 mL) 中の4-クロロ-6-メトキシ-ニコチンアミジン塩酸塩 (18.4 mmol) 及び炭酸水素カリウム (7.37 g、73.6 mmol) の懸濁液を還流まで加熱し、滴下して加えたTHF (14 mL) 中の91 (4.53 g、18.4 mmol) の溶液で処理した。反応混合物を18時間還流まで加熱した後、揮発性溶媒を真空下で除去した。得られた懸濁液を濾過し、残留物を水で洗浄し、ついで乾燥させて、表題化合物を茶色の固形物として得た (5.91 g、97%)。LCMS: R_T = 2.68分, [M+H]⁺ = 333/335。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 10.41 (1 H, s), 9.02 (1 H, s), 7.81 (1 H, s), 6.87 (1 H, s), 5.91 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 2.41 (3 H, s), 1.55 (6 H, d, J = 6.71 Hz)。

10

【0345】

工程6: 2-[2-(4-クロロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾール-1-イル]-エタノール

トルエン (20 mL) 中の4-クロロ-5-[4-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メトキシ-ピリジン (5.9 g、17.7 mmol) の懸濁液を炭酸エチレン (50 mL) で処理し、130℃で2.5時間加熱した。冷却した反応混合物を真空下で濃縮し、ついでDCMで希釈し、DCMと、DCM中20%のメタノールで溶出するシリカパッドを通した。メタノール性画分を組み合わせ、真空下で濃縮し、得られた残留物をアセトニトリルからの再結晶化に供し、表題化合物を淡黄褐色の固形物として得た (2.27 g、34%)。LCMS: R_T = 2.53分 [M+H]⁺ = 377/379。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ: 8.25 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 6.92 (1 H, s), 5.82-5.80 (1 H, m), 4.00 (3 H, s), 3.97 (2 H, t, J = 4.92 Hz), 3.88 (2 H, t, J = 4.92 Hz), 2.38 (3 H, s), 1.48 (6 H, d, J = 6.63 Hz)。

20

30

【0346】

工程7: 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン

DMF (30 mL) 中の2-[2-(4-クロロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾール-1-イル]-エタノール (2.25 g、5.97 mmol) の溶液を0℃に冷却し、水酸化ナトリウム (239 mg、5.97 mmol) で処理し、反応混合物を0℃で30分間攪拌し、ついで室温まで温め、2時間攪拌した。反応混合物を0℃まで再冷却し、水 (400 mL) で処理し、沈殿した生成物を濾過除去して、水で洗浄し、ついで真空下で乾燥させて、表題化合物を白色固形物として得た (1.02 g、50%)。LCMS R_T = 2.68分, [M+H]⁺ = 341。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d.) δ: 9.15 (1 H, s), 7.87 (1 H, s), 6.42 (1 H, s), 5.84 (1 H, m), 4.57-4.56 (4 H, m), 3.89 (3 H, s), 2.25 (3 H, s), 1.46 (6 H, d, J = 6.60 Hz)。

40

【0347】

工程8:

48%の水性HBr (5 mL) 及び酢酸 (5 mL) 中のヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン (1.0 g、2.97 mmol) の溶液を80℃で7.5時間加熱した後、真空下で濃縮した。得られた残留物を水 (10 mL) に懸濁させ、pH

50

を～6まで5Nの水溶性NaOHを用いて調整した。形成された沈殿物を濾過除去し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて92を白色固形物として得た(1.01g、100%)。LCMS $R_T = 2.01$ 分, $[M+H]^+ = 327$. ^1H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 8.42 (1H, s), 7.85 (1H, s), 5.85 (1H, s), 5.69–5.65 (1H, m), 4.55–4.54 (2H, m), 4.50–4.46 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.44 (6H, d, $J = 6.59$ Hz)。

【0348】

実施例93: 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-オール93

工程1: 4-クロロ-5-[4-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メトキシ-ピリジン

THF (128mL) 及び水 (21mL) 中の4-クロロ-6-メトキシ-ニコチンアミジン塩酸塩 (50.9mmol) 及び炭酸水素カリウム (20.4g、202.5mmol) の懸濁液を還流まで加熱し、滴下して加えたTHF (25mL) 中の2-クロロ-1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノン (9.55g、50.9mmol) の溶液で処理した。反応混合物を24時間還流下で加熱した後、真空下で揮発性溶媒を除去した。得られた残留物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、炭で処理し (15g)、濾過し、真空下で濃縮して固形物を得た。固形物をペンタン中10%のジエチルエーテルで粉碎し、真空下で50℃で乾燥させて、表題化合物を淡茶色の固形物として得た (8.74g、54%)。LCMS $R_T = 2.86$ 分, $[M+H]^+ = 319/321$. ^1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ : 9.03 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.88 (1H, s), 4.01 (3H, s), 1.58 (6H, d, $J = 6.63$ Hz)。

【0349】

工程2: 2-[2-(4-クロロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾール-1-イル]-エタノール

温めた炭酸エチレン (34g) に4-クロロ-5-[4-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-メトキシ-ピリジン (8.74g、27.4mmol) を加え、混合物を130℃で3時間加熱した。冷却した反応混合物をDCMで希釈し、シリカ (150g) に充填した。シリカをDCMとついでDCM中5%メタノールで洗浄した。メタノール性画分を混合し、真空下で濃縮して、表題化合物を茶色の泡として得た (7.52g、75%)。LCMS $R_T = 2.65$, $[M+H]^+ = 363/365$. ^1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ : 8.27 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.85 (1H, s), 6.93 (1H, s), 5.98–5.82 (1H, m), 4.00 (5H, m), 3.88 (2H, t, $J = 5.11$ Hz), 1.51 (6H, d, $J = 6.62$ Hz)。

【0350】

工程3: 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン

DMF (100mL) 中の2-[2-(4-クロロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-イミダゾール-1-イル]-エタノール (7.52g、20.7mmol) の溶液を0℃に冷却し、水酸化ナトリウム (804mg、20.1mmol) で処理し、反応混合物を0℃で10分間攪拌した後、室温まで温め、72時間攪拌した。更に水素化ナトリウム (150mg) を加え、出発物質がなくなるまで攪拌した後、真空下で溶媒を除去した。残留物をEtOAcに溶解させ、得られた溶液を飽和ブラインで3回洗浄し、続いて乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をペンタン/ジエチルエーテル (5:1) で粉碎して表題化合物を茶色の固形物として得た (5.38g、79%)。LCMS $R_T = 2.86$, $[M+H]^+ = 327$. ^1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ : 9.35 (1H, s

), 7.87 (1H, s), 7.63 (1H, s), 6.37 (1H, s), 6.03–6.02 (1H, m), 4.54–4.53 (2H, m), 4.53–4.33 (2H, m), 3.99 (3H, s), 1.57 (6H, d, J = 6.63 Hz)。

【0351】

工程4:

酢酸 (40 mL) 中の 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-メトキシ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン (1.0 g、2.97 mmol) の溶液を 48% の水性 HBr (37.7 mL) で処理し、80℃で5時間加熱した後、真空下で濃縮した。得られた残留物を水 (60 mL) に懸濁させ、pHが~6となるように5Nの水性NaOHで調整した。形成された沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。得られた固形物をアセトンで粉砕して93をベージュの固形物として得た (3.58 g、69%)。LCMS RT = 2.04分, [M+H]⁺ = 313. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.42 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.83 (1H, s), 5.84 (1H, s), 5.78 (1H, m), 4.71–4.30 (4H, m), 1.45 (6H, d, J = 6.60 Hz)。

【0352】

実施例94: 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 94

工程1: トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルエステル

DMF (2.2 mL) 中の 93 (238 mg、0.76 mmol) の溶液を水酸化ナトリウム (鉱油中65%の分散液、34 mg、0.91 mmol) で処理し、反応混合物を40℃で1.5時間加熱し、ついで室温まで冷却した。ベンゼンビス(トリフルオロメタン)スルホンアミド (327 mg、0.91 mmol) を加え、反応混合物を室温において24時間攪拌した後、EtOAc (60 mL) で希釈し、ブラインで洗浄した (4×20 mL)。得られた溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮して固形物を得、これをジエチルエーテルで粉砕して、トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルエステルを白色固形物として得た (44 mg)。粉砕からの母液を真空下で濃縮し、得られた残留物をメタノールから再結晶化させ、更なる化合物を得た (39 mg、総量25%)。LCMS RT = 3.27分, [M+H]⁺ = 445. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.32 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.36 (1H, s), 5.89 (1H, m), 4.74 (2H, m), 4.63 (2H, m), 1.48 (6H, d, J = 6.58 Hz)。

【0353】

工程2:

DMF (1.2 mL) 中のトリフルオロ-メタンスルホン酸 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルエステル (83 mg、0.19 mmol) 及び2Nの水性炭酸ナトリウム (600 μL) の混合物にパラジウムビス(ジベンジリデンアセトン) (6 mg、0.01 mmol)、トリフェニルホスフィン (4 mg、0.015 mmol) 及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (75 mg、0.24 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、90℃でアルゴン雰囲気下で2時間加熱した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をEtOAcと水の間で分配し、水性分をEtOAcで抽出し (×3)、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮し

10

20

30

40

50

た。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂、E t O A c 中 0 から 10 % の勾配のメタノール) で精製して、4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステルを白色固形物として得た (41 mg、45%)。LCMS (*) R_T = 3.24 分, [M+H]⁺ = 478. ¹H NMR 400 MHz (C D C l₃) δ: 9.65 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.84 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.67 (2H, s), 2.62 (2H, s), 1.59 (6H, d, J = 6.62 Hz), 1.50 (9H, s)

10

【0354】

工程 3:

I M S (10 mL) 中の 4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステル (89 mg、0.19 mmol) の混合物を酸化白金 (10 mg) で処理し、反応混合物を脱気し、水素雰囲気下、室温において 72 時間攪拌した。更に酸化白金 (10 mg) を加え、室温で 18 時間攪拌し続けた後、セライト (登録商標) を通して濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂、D C M 中 0 から 5 % の勾配のメタノール) で精製して 4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステルを得た (58 g、64%)。LCMS (*) R_T = 2.72, [M+H]⁺ = 480

20

【0355】

工程 4:

D C M (0.5 mL) 及びメタノール (0.3 mL) 中の 4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 t e r t-ブチルエステル (58 mg、0.12 mmol) の溶液をジオキサン (0.8 mL) 中の 4 M の H C l で処理し、反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで粉砕して 94 を得た (66 mg、100%)。LCMS R_T = 1.68 分, [M+H]⁺ = 380

30

【0356】

実施例 102: 2-(1-(2-クロロフェニル)-1 H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド 102

D C M (2.00 M、3.0 mL) 中の塩化オキサリルを 30 mL の D C M 中の 31 (112 mg、0.178 mmol) の懸濁液に加えた。触媒量の DMF (1.0 μL、0.013 mmol) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過物を真空下で濃縮し、残留物を高真空下で 1 時間乾燥させた。上記残留物を N,N-ジメチルアセトアミド (3.0 mL、32 mmol) に溶解させ、気体のアンモニアで飽和させた。混合物を 20 分間攪拌し、真空下で濃縮し、水性メタノールに溶解させ、R P H P L C で精製した。収率 18.5 mg (26%), MS: 407.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 2.2, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.51 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.5, 1H)。

40

【0357】

実施例 103: 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1 H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ-2 H-オキサピノ[4,5-d]ピラゾール 103

ホルムアミド (60 mL) 中の 2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン (20 g、0.1

50

4 mmol) の溶液を 120℃ で 18 時間加熱した。冷却した混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと EtOAc で希釈し、エマルジョンを形成した。エマルジョンをセライト（登録商標）で濾過し、水性分を EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮し、得られた固形物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 0 から 100% の勾配の EtOAc) で精製して、1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールを白色固形物として得た (15.7 g、62%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.60 (1H, d, J=2.83 Hz), 8.12 (1H, s), 7.91-7.83 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m)。

【0358】

窒素雰囲気下、THF (300 mL) 中の -78℃ の 1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール (15.7 g、86.7 mmol) の溶液を、n-ブチルリチウム (38 mL、2.5 M、95.3 mmol) を滴下して処理した。1.5 時間攪拌した後、THF (30 mL) 中のヘキサクロエタン (22.6 g、95.3 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた反応混合物を 1.5 時間攪拌した後、室温まで温め、水でクエンチした。得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して油を得、これはそのままで結晶化した。固形物をシクロヘキサンから再結晶化させて 5-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾールを得た (12.4 g、66%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.04 (1H, s), 7.51-7.43 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m)。

THF (10 mL) 中の 50 (2.12 g、7.99 mmol) 及び 5-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール (2.58 g、12.0 mmol) の溶液に炭酸セシウム (3.9 g、12.0 mmol) を加え、反応混合物を 180℃ で 60 分間マイクロ波照射で加熱した。冷却した反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を粉砕し、熱シクロヘキサンから 103 を得た (1.62 g、46%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 8.45 (s, 1H) ; 8.30 (s, 1H) ; 7.84-7.77 (m, 1H) ; 7.66-7.58 (m, 1H) ; 7.37-7.30 (m, 1H) ; 7.27 (d, J=8.6 Hz, 1H) ; 7.22 (d, J=2.0 Hz, 1H) ; 7.13 (dd, J=8.6, 2.1 Hz, 1H) ; 4.26 (t, J=5.0 Hz, 2H) ; 3.06 (t, J=5.0 Hz, 2H)。

【0359】

実施例 104 : 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 104

243 の手順に従って、2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸、塩化アンモニウム、HATU、ジイソプロピルエチルアミン及び DMF を反応させて 104 を得た。収率 51%。MS : 407.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (d, J=7.0, 1H), 7.69-7.54 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 2H), 4.48 (d, J=7.6, 4H)。

【0360】

実施例 105 : 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-(ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール 105

8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (53 mg、0.14 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾ

10

20

30

40

50

ール (36 mg、0.18 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジ-パラジウム(0) (2.2 mg、1.7 mol%)、2,4',6'-ジイソプロピル-1,1'-ビフェニル-2-イルジシクロヘキシルホスフィン (5.3 mg、9 mol%) 及び K_3PO_4 (89 mg、0.42 mmol) を反応バイアル中で組み合わせ、雰囲気を排気し、窒素で再充填した。ジオキサソ (1 mL) 及び水 (0.1 mL) を加え、反応混合物を18時間還流下で加熱した。更に4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (36 mg、0.18 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジ-パラジウム(0) (2.2 mg、1.7 mol%)、及び2,4',6'-ジイソプロピル-1,1'-ビフェニル-2-イルジシクロヘキシルホスフィン (5.3 mg、9 mol%) を加え、18時間更に加熱を続けた。反応混合物をEtOAcで希釈し、デカントし、ついで真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中10から60%のEtOAc勾配) に供して、105を白色固形物として得た (12 mg、24%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$ 、400 MHz) : δ 8.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H) ; 8.08 (s, 1H) ; 7.90 (s, 2H) ; 7.80 (s, 1H) ; 7.30 (dd, $J=8.2, 1.8$ Hz, 1H) ; 7.23 (d, $J=1.8$ Hz, 1H) ; 5.73–5.59 (m, 1H) ; 4.42–4.35 (m, 2H) ; 3.20–3.13 (m, 2H) ; 1.62 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。1変換可能プロトンは検出されなかった。LCMS (方法D*) : $R_T = 9.48$ 分, $M+H^+ = 362$

10

【0361】

20

実施例106 : 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール106

工程1 : 1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール

ホルムアミド (270 mL) 中のイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (60 g、0.54 mmol) の溶液を130°Cで3日間加熱した。冷却した溶液を飽和ブライン (700 mL) で希釈し、EtOAcで抽出した (4×1 L)。組み合わせた有機物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して油を得た。油を減圧下 (25 mbar 沸点85–90°C) で蒸留に供し、1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾールを無色の油として得た (54 g、90%)。 ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$) : 8.10 (1H, s), 7.95 (1H, s), 4.63–4.50 (1H, m), 1.56 (6H, d, $J=6.69$ Hz)。

30

【0362】

工程2 : 5-クロロ-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール

窒素雰囲気下において、THF (50 mL) 中の1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール (19 mmol) を−78°Cで滴下するn-ブチルリチウム (11.4 mL、2.5 M、28.5 mmol) で処理して、クリーム状の黄色の懸濁液を得た。一時間後に更にn-ブチルリチウム (3.8 mL、2.5 M、9.5 mmol) を加え、更に1.5時間攪拌を続けた。1,1,2-トリクロロトリフルオロエタン (4.57 mL、38 mmol) を滴下して加えて暗褐色の溶液を得た。得られた反応混合物を15分間攪拌した後、飽和水性 $NaHCO_3$ (20 mL) を加えてクエンチし、ついで室温に温めた。得られた混合物をジエチルエーテルで二回抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して、5-クロロ-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾールを暗色の油として得 (3.9 g)、これを更に精製することなく次の工程に使用した。 ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$) : 7.85 (1H, s), 4.73–4.63 (1H, m), 1.54–1.46 (6H, m)。

40

【0363】

水素化ナトリウム (60%分散液、1.09 g、38 mmol) の氷冷懸濁液を50 (3.6 g、13.6 mmol) で少しずつ処理して深赤色の懸濁液を得た。5-クロロ-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール (19 mmol) を加え、混合物を80°C、窒素下で72時間加熱した。冷却した反応混合物を水でクエンチし、EtOAcで2回

50

抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中0から15%の勾配の EtOAc) に供した。適切な画分を組み合わせ、メタノール、シクロヘキサン/ EtOAc 106から再結晶化させて、黄褐色の固形物として106を得た (789mg、16%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 8.15–8.11 (m, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.28–7.23 (m, 2H); 5.65–5.53 (m, 1H); 4.38–4.31 (m, 2H); 3.18–3.10 (m, 2H); 1.60 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

【0364】

実施例107: 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-8-カルボキサミド107

ジオキサン (4mL) 中の8-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (80mg、0.18mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (25mg、0.36mmol)、モリブデンヘキサカルボニル (24mg、0.09mmol)、ホスフィンテトラフルオロホウ酸トリ-tert-ブチル (5mg、10mol%)、トランス-ジ- μ -アセタトビス[2-(ジ-*o*-トルイルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II) (8.4mg、5mol%) の懸濁液に1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (27 μL 、0.18mmol) 及びDIPEA (62 μL 、0.36mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波照射で150°Cで30分間加熱し、 EtOAc で希釈した。有機層を水で洗浄し、飽和水性炭酸水素ナトリウムと続いてブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中20から90%の EtOAc) に供して固形物を得、これをメタノールから再結晶化させて107を白色固形物として得た (17mg、23%)。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$ δ 8.48 (s, 1H); 8.31 (s, 1H); 7.98 (s, 1H); 7.87–7.79 (m, 1H); 7.69–7.61 (m, 1H); 7.49 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H); 7.43 (dd, $J=8.3, 1.8\text{Hz}$, 1H); 7.40–7.32 (m, 3H); 4.27 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H); 3.09 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H)。LCMS (方法D*) : $R_T=8.72$ 分, $M+H^+=409$

【0365】

実施例108: 2-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピラゾール-4-yl)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール108

アセトニトリル (6mL) 及び水 (3mL) 中の58 (78mg、0.21mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (61mg、0.31mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (24mg、0.021mmol) 及び炭酸ナトリウム (45mg、0.42mmol) の懸濁液を窒素下でマイクロ波照射を用いて140°Cで25分間加熱した。反応混合物を EtOAc 及び水で希釈し、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中0から50%の勾配の EtOAc) に供し、ついでアセトニトリルから再結晶化させ、ペンタン中で粉碎して108をオフホワイトの固形物として得た (16mg、20%)。 (67261) $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 12.91 (s, 1H); 8.38 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.03 (s, 1H); 7.97 (s, 2H); 7.52 (dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$, 1H); 7.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H); 5.41–5.26 (m, 1H); 4.35–4.26 (m, 2H); 3.17–3.08 (m, 2H); 1.55 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。LCMS: $R_T=9.38$ 分, $M+H^+=362$

【0366】

10

20

30

40

50

実施例 109: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド 109

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸 (0.170 g、0.000501 mol) の溶液を DMF (7.84 mL、0.101 mol) に溶解させ、順次 N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.524 mL、0.00300 mol) 塩化アンモニウム (0.107 g、0.00200 mol)、続いて N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.228 g、0.000601 mol) で処理した。反応混合物を一晩室温で攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、EtOAc (3×) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮して、逆相 HPLC で精製して 109 を得た。MS: (ESI+) = 339.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.82 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 4H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0367】

実施例 110: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキサミド 110

58 を N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、110 を白色固形物として得た (29 mg、31%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 8.44-8.38 (m, 1H); 8.33 (s, 1H); 8.05 (d, J = 0.6 Hz, 1H); 7.73 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H); 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 5.31-5.21 (m, 1H); 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H); 3.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H); 2.78 (d, J = 4.5 Hz, 3H); 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。LCMS (方法 D*) : R_T = 8.24 分, M+H⁺ = 353

【0368】

実施例 111: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-(2-ヒドロキシエチル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキサミド 111

107 の手順に従って、58 をエタノールアミンと反応させて、111 を白色固形物として得た (23 mg、22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.71 (d, J = 2.29 Hz, 1H); 8.35 (t, J = 5.57 Hz, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.00 (d, J = 0.60 Hz, 1H); 7.71 (dd, J = 8.51, 2.33 Hz, 1H); 7.06 (d, J = 8.49 Hz, 1H); 5.29-5.21 (m, 1H); 4.65 (t, J = 5.60 Hz, 1H); 4.30 (t, J = 4.98 Hz, 2H); 3.47 (q, J = 5.99 Hz, 2H); 3.28 (t, J = 4.93 Hz, 2H); 3.09 (t, J = 4.98 Hz, 2H); 1.46 (d, J = 6.59 Hz, 6H)。LCMS R_T = 7.41 分, M+H⁺ = 383

【0369】

実施例 112: (2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-10-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン 112

116 の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸をチオモルホリンジオキサイドと反応させて 112 を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H); 8.04 (d, J = 0.6 Hz, 1H); 7.50 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H); 7.34 (d, J =

10

20

30

40

50

8. 3 Hz, 1H); 6. 92 (s, 1H); 5. 67–5. 54 (m, 1H); 4. 57 (t, J=5. 9 Hz, 2H); 3. 35–3. 26 (br m, 8H); 3. 24 (t, J=6. 0 Hz, 2H); 1. 48 (d, J=6. 6 Hz, 6H)。LCMS: R_T=8. 24分, M+H⁺=457

【0370】

実施例113: (4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-10-イル)メタノン113

109の手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オールから113を得た。MS: (ESI+)=465. 2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 40 (d, J=1. 6 Hz, 1H), 7. 96 (s, 1H), 7. 92 (s, 1H), 7. 35 (dd, J=8. 4, 1. 9 Hz, 1H), 7. 11 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 5. 87–5. 69 (m, 1H), 4. 56 (s, 4H), 4. 15 (s, 1H), 1. 75 (s, 2H), 1. 48 (d, J=6. 6 Hz, 7H), 1. 19 (dd, J=23. 3, 11. 1 Hz, 2H), 1. 05 (s, 7H)

【0371】

実施例114: 9-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6, 7-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサゼピン-3-カルボキサミド114

2 mlのDMF中の17 mg (0. 05 mmol)の12、30 mg (0. 061 mmol)のHATU及び0. 022 ml (0. 155 mmol)のTEAの混合物を10分間攪拌した。アンモニア(ガス)を混合物に5分間バブリングさせた。混合物を1時間攪拌し、真空下で濃縮し、EtOAcと0. 01 Nの水性HClの間で分配した。有機層を濃縮し、残留物をDCM中7–8%メタノールで溶出する4 gシリカカラムで精製して、114を得た。収量2. 4 mg。MS (ESI+) 339. 2. ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH+D₂O) δ 8. 70 (d, J=1. 8, 1H), 8. 33 (s, 1H), 8. 05 (d, J=1. 8, 1H), 7. 52 (s, 1H), 6. 48 (d, J=1. 6, 1H), 5. 16 (dd, J=13. 2, 6. 6, 1H), 4. 56 (t, J=5. 1, 2H), 3. 52–3. 45 (m, 2H), 1. 49 (d, J=6. 6, 6H)。

【0372】

実施例115: 2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1, 2-d][1, 4]オキサゼピン-10-カルボキサミド115。

実施例51の手順に従って、14をアンモニアとカップリングさせて115を得た。MS (ESI+): 338. 1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 94 (d, J=2. 2, 1H), 7. 94 (s, 1H), 7. 77 (dd, J=8. 5, 2. 2, 1H), 7. 69 (s, 1H), 7. 44 (d, J=1. 4, 1H), 7. 25 (s, 1H), 7. 08 (d, J=8. 5, 1H), 6. 40 (d, J=1. 7, 1H), 5. 34 (dt, J=13. 0, 6. 4, 1H), 4. 52 (dd, J=11. 0, 5. 6, 4H), 1. 44 (d, J=6. 6, 6H)。

【0373】

実施例116: N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1, 5-d][1, 4]オキサゼピン-9-カルボキサミド116

DMF (5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1, 10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸(0. 2 g、0. 59 mmol)を懸濁させ、DIPEA (0. 21 mL、1. 2 mmol)を加えた。得られた溶液をHATU (0. 23 g、0. 6 mmol)及びHOBT (81 mg、0. 6 mmol)で処理し、1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール (52. 5 mg、0. 59 mmol)を加えた後、18時間室温で攪拌した。反応混合物を真空下で濃

10

20

30

40

50

縮し、得られた残留物をDCMと水の間で分配した。水性層をDCMで3回抽出し、組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、EtOAc中0から10%の勾配)に供し、EtOAcから再結晶化させて116を得た(163mg、67%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 8.46 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.72 (dd, $J=8.4, 2.2\text{Hz}$, 1H); 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H); 6.86 (s, 1H); 6.66 (s, 1H); 5.74-5.61 (m, 1H); 4.57 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H); 3.50 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H); 3.22 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H); 2.18 (s, 1H); 1.59 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H); 1.31 (s, 6H)。LCMS: $R_T=9.53$ 分, $M+H^+=411$

10

【0374】

実施例117: (2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)(S-ジオキソチオモルホリノ)メタノン117

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸をチオモルホリンジオキサイドと反応させて117を得た。 $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6, 400\text{MHz})$: δ 8.06 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); 8.04 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H); 7.50 (dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H); 7.34 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.67-5.54 (m, 1H); 4.57 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H); 3.35-3.26 (br m, 8H); 3.24 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H); 1.48 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。LCMS: $R_T=8.24$ 分, $M+H^+=457$

20

【0375】

実施例118: (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタノン118

116の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を4-ヒドロキシピペリジンと反応させて、118を白色固形物として得た。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 400\text{MHz})$: δ 8.02 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H); 7.94 (s, 1H); 7.35 (dd, $J=8.3, 2.1\text{Hz}$, 1H); 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H); 6.88 (s, 1H); 5.76-5.62 (m, 1H); 4.58 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H); 4.19 (br s, 1H); 4.07-3.98 (m, 1H); 3.82 (br s, 1H); 3.37 (br s, 2H); 3.20 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H); 1.95 (br s, 2H); 1.70 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H); 1.67-1.54 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 8H)。LCMS: $R_T=8.77$ 分, $M+H^+=423$

30

【0376】

実施例119: N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド119

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-(メチルスルホニル)エタンアミンから119を得た。MS: (ESI+) = 485.1。 $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO})$ δ 8.93 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.72 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.78 (dd, $J=8.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.94 (q, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.58 (s, 4H), 3.69 (dd

40

50

, $J = 12.7, 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 3.38 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.04 (s, 3H)

【0377】

実施例120: (4-イソプロピルピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン120

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び1-イソプロピルピペラジンから120を得た。MS: (ESI+) = 490. 2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.38 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.87 (q, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.57 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.68 (dt, $J = 13.0, 6.6 \text{ Hz}$, 1H), 2.45 (s, 4H), 0.97 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 6H)

【0378】

実施例121: N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド121

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールから121を得た。MS: (ESI+) = 451. 1. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.82 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.74 (dd, $J = 8.6, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.94 (q, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.91 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 4.57 (dd, $J = 10.9, 5.6 \text{ Hz}$, 4H), 3.51 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 1.32 (s, 6H)

【0379】

実施例122: (4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン122

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-(ピペラジン-1-イル)エタノールから122を得た。MS: (ESI+) = 492. 2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.39 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.89 (q, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.57 (s, 4H), 4.40 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.06 (q, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (dd, $J = 11.6, 6.0 \text{ Hz}$, 4H), 3.17 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.46-2.39 (m, 5H)

【0380】

実施例123: モルホリノ(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン123

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及びモルホリンから123を得た。MS: (ESI+) = 449. 1. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.42 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.40 (dt, $J = 21.4, 10.7 \text{ Hz}$, 1H)

1 H), 7. 13 (d, J = 8. 4 H z, 1 H), 5. 89 (q, J = 8. 8 H z, 2 H), 4. 57 (s, 4 H), 3. 61 (s, 4 H), 3. 52 (s, 4 H)

【0381】

実施例124: (2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)(4-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン124

116の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペラジン二塩酸塩と反応させて124を白色固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): δ 8. 02 (d, J = 2. 1 H z, 1 H); 7. 95 (s, 1 H); 7. 35 (dd, J = 8. 3, 2. 1 H z, 1 H); 7. 23 (d, J = 8. 3 H z, 1 H); 6. 88 (s, 1 H); 5. 73-5. 60 (m, 1 H); 4. 58 (t, J = 5. 8 H z, 2 H); 3. 94-3. 44 (br m, 4 H); 3. 20 (t, J = 5. 8 H z, 2 H); 3. 04 (q, J = 9. 4 H z, 2 H); 2. 74 (br s, 4 H); 1. 58 (d, J = 6. 6 H z, 6 H)。LCMS: R_T = 10. 93分, M+H⁺ = 490

10

【0382】

実施例125: N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド125

20

126の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾールと反応させて、125を白色固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): δ 8. 50 (d, J = 2. 2 H z, 1 H); 8. 38 (s, 1 H); 8. 10 (s, 1 H); 7. 96 (s, 1 H); 7. 78-7. 73 (m, 1 H); 7. 56 (s, 1 H); 7. 22 (d, J = 8. 4 H z, 1 H); 6. 81 (s, 1 H); 5. 60-5. 47 (m, 1 H); 4. 57 (t, J = 5. 7 H z, 2 H); 4. 23 (t, J = 4. 8 H z, 2 H); 4. 01 (t, J = 4. 8 H z, 2 H); 3. 20 (t, J = 5. 7 H z, 2 H); 1. 57 (d, J = 6. 6 H z, 6 H)。1交換可能プロトンは観察されず。LCMS: R_T = 9. 27分, M+H⁺ = 449

30

【0383】

実施例126: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(イソキサゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド126

DCM (3. 5 mL) 中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸 (0. 15 g、0. 44 mmol) の氷冷懸濁液に塩化オキサリル (79 μL、0. 93 mmol) 及びDMF (25 μL) を加え、混合物を2時間室温で攪拌した。3-アミノ-イソキサゾール (185 mg、2. 2 mmol) 及びTEA (0. 12 mL、0. 88 mmol) を加えて、混合物を室温で18時間攪拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウムを加えた。得られた混合物をDCMとついでDCM中の5% MeOHで抽出し、組み合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から10%のMeOH勾配) に供した後、ジエチルエーテル中で粉碎して、126を白色固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): δ 9. 49 (s, 1 H); 8. 65 (d, J = 2. 3 H z, 1 H); 8. 30 (d, J = 1. 8 H z, 1 H); 7. 96 (d, J = 0. 7 H z, 1 H); 7. 86 (dd, J = 8. 5, 2. 3 H z, 1 H); 7. 30 (d, J = 8. 5 H z, 1 H); 7. 23 (d, J = 1. 8 H z, 1 H); 6. 88 (s, 1 H); 5. 72-5. 59 (m, 1 H); 4. 61 (t, J = 5. 6 H z, 2 H); 3. 25 (t, J = 5. 6 H z, 2 H); 1. 58 (d, J = 6. 6 H z, 6 H)。

40

50

6 Hz, 2H); 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 6H). LCMS: R_T = 10.24 分, M+H⁺ = 406

【0384】

実施例127: N-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド127

126の手順に従って、2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を4-アミノ-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと反応させた。中間体カルボン酸tert-ブチルエステルをDCM(5mL)に懸濁化させ、TFA(2mL)で処理した後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物を水中で粉碎し、127を白色固形物として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 10.53 (s, 1H); 8.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 8.23 (s, 1H); 7.96 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H); 7.84 (s, 2H); 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H); 7.02 (s, 1H); 5.77 (q, J = 8.7 Hz, 2H); 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H)。水のピークによって3プロトンが不明確。LCMS: R_T = 9.11分, M+H⁺ = 445

【0385】

実施例128: 2-(4-((2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノール128

DCE(15mL)中の69(175mg、0.48mmol)及びピペラジンエタノールの溶液をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(153mg、0.72mmol)及び触媒性酢酸で処理し、ついで室温で72時間攪拌した。得られた混合物をDCMで希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄した後、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、無色のガムを得、これをフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中0-10%のMeOH勾配)に供した。適当な画分を組み合わせ、真空下で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルに溶解させ、ジエチルエーテル(2mL、2mmol)中の1MのHClで処理した。得られた沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、128を白色固形物として得た。¹H NMR(DMSO-d₆+重水素化TFA, 400MHz): δ 8.22 (s, 1H); 8.16-8.12 (m, 1H); 7.66-7.60 (m, 1H); 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H); 7.02 (s, 1H); 5.75 (q, J = 8.7 Hz, 2H); 4.57 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 4.52 (s, 2H); 3.76 (t, J = 5.0 Hz, 2H); 3.61 (br s, 8H); 3.32 (s, 2H); 3.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H)。一つの変換可能体も観察されず。LCMS: R_T = 6.56分, M+H⁺ = 478

【0386】

実施例129: (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)メタノン129

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び4-ヒドロキシピペリジンから129を得た。MS: (ESI+) = 463.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 (q, J = 8.5 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 4H), 3.76 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.39 (s, 2H)

【0387】

10

20

30

40

50

実施例 130: 9-(ピペリジン-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン130

工程1: 4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tertブチルエステル

62 (207mg、0.5mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tertブチルエステル (232mg、0.75mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)DCM (10mol%)、及び炭酸カリウム (138mg、1.0mmol) を反応バイアルに充填し、雰囲気気を排気して、窒素を充填した。DMF (1mL) を加え、脱気を繰り返して、混合物を80℃で18時間加熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した後、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中20から60% EtOAcの勾配) に供して、4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tertブチルエステルを白色結晶性固体として得た (232mg、90%)。LCMS: R_T = 4.87分, M+H⁺ = 517。

【0388】

工程2:

IMS (10mL) 中の4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tertブチルエステル (232mg、0.41mmol) の溶液をIMS中のPd/C (170mg、カーボン担持10重量% Pd、50%水) のスラリーで処理した。混合物を脱気し、雰囲気気を排気して水素を充填し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、EtOAcで洗浄して、濾過物を真空中で濃縮した。得られた残留物をメタノール (5mL) に溶解させ、ジエチルエーテル (2mL、2mmol) 中の1MのHClで処理して、混合物を18時間室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残留物をジエチルエーテル中で粉碎して、130を淡黄色の固形物として得た (127mg、74%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 9.08–8.97 (br m, 1H); 8.96–8.81 (br m, 1H); 8.22 (s, 1H); 7.69 (s, 1H); 7.31–7.23 (m, 2H); 6.99 (s, 1H); 5.72 (q, J=8.8Hz, 2H); 4.51 (t, J=6.1Hz, 2H); 3.42–3.32 (m, 2H); 3.22–3.15 (m, 2H); 3.08–2.88 (m, 3H); 2.04–1.95 (m, 2H); 1.94–1.80 (m, 2H)。LCMS: R_T = 6.75分, M+H⁺ = 419.2

【0389】

実施例 131: N-((2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピラジン-2-アミン131

ジエチルエーテル中のHClを用いないで128の手順に従って、69を2-アミノピラジンと反応させて131を白色固形物として得た。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 8.03–7.99 (m, 3H); 7.87 (d, J=2.6Hz, 1H); 7.84 (d, J=2.2Hz, 1H); 7.31 (dd, J=8.3, 2.2Hz, 1H); 7.20 (d, J=8.3Hz, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.49 (q, J=8.2Hz, 2H); 5.42 (br s, 1H); 4.66 (d, J=5.4Hz, 2H); 4.55 (t, J=6.0Hz, 2H); 3.16 (t, J=6.0Hz, 2H)。LCMS: R_T = 9.93分, M+H⁺ = 443

【0390】

実施例132：2-ヒドロキシ-1-(4-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[f]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)エタノン132

ジエチルエーテル中のHClを用いないで128の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒドを2-ヒドロキシ-1-ピペラジン-1-イル-エタノンと反応させて132を白色固形物として得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz)：δ 7.95 (s, 1H)；7.86 (d, J=2.0 Hz, 1H)；7.28-7.23 (m, 1H)；7.17 (d, J=8.2 Hz, 1H)；6.86 (s, 1H)；5.73-5.60 (m, 1H)；4.55 (t, J=6.0 Hz, 2H)；4.15 (s, 2H)；3.69 (t, J=4.8 Hz, 2H)；3.64-3.55 (m, 3H)；3.29 (t, J=4.8 Hz, 2H)；3.16 (t, J=6.0 Hz, 2H)；2.55-2.46 (m, 4H)；1.58 (d, J=6.6 Hz, 6H)。LCMS：R_T=5.70分, M+H⁺=452

10

【0391】

実施例133：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド133

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル184を鹼化させて対応する酸2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(30mg、0.09mmol)を得、これをDMF(0.5mL)に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(0.077mL、0.44mmol)、2-(メチルスルホニル)エタナミン(22mg、0.18mmol)、HATU(67mg、0.18mmol)で処理した。得られた混合物を12時間、雰囲気温度で攪拌した。EtOAcとH₂Oで希釈し、水性層をEtOAc(2×)で抽出し、組み合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物をPrepHPLCで洗浄して133を得た。LC/MS(ESI+)：m/z 462 (M+H)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.76 (t, J=5.1, 1H), 8.48 (d, J=8.4, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.86 (dt, J=13.0, 6.6, 1H), 4.56 (d, J=1.9, 4H), 3.69 (dd, J=12.7, 6.5, 2H), 3.39 (t, J=6.7, 2H), 3.05 (d, J=9.0, 3H), 1.49 (d, J=6.6, 5H)

20

30

【0392】

実施例134：2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-(メチルスルホニル)エチル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド134

2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(40mg、0.1mmol)を2-(メチルスルホニル)エタナミンと反応させて134を得た。LC/MS(ESI+)：m/z 514 (M+H)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 0H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.0, 1H), 7.71-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.9, 1H), 4.48 (d, J=6.6, 3H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.02 (s, 3H)

40

【0393】

実施例135：2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-

50

(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド135

109の手順に従って、72及び2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールから135を得た。MS: (ESI+) = 479. 1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 19 (s, 1H), 8. 11 (d, J=2. 2Hz, 1H), 7. 78 (s, 1H), 7. 71-7. 66 (m, 1H), 7. 63 (dd, J=7. 2, 2. 1Hz, 1H), 7. 60-7. 50 (m, 3H), 7. 37 (s, 1H), 6. 98 (d, J=8. 5Hz, 1H), 4. 99 (t, J=5. 9Hz, 1H), 4. 46 (d, J=3. 7Hz, 4H), 3. 54 (d, J=5. 9Hz, 2H), 1. 36 (s, 6H)

【0394】

10

実施例136: (2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)メタノン136

109の手順に従って、72及び4-イソプロピルピペラジンから136を得た。MS: (ESI+) = 518. 2。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 20 (s, 1H), 7. 84 (s, 1H), 7. 70 (s, 2H), 7. 64 (d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 62-7. 51 (m, 2H), 7. 36 (d, J=8. 5Hz, 1H), 7. 06 (d, J=8. 5Hz, 1H), 4. 48 (s, 4H), 3. 57 (s, 2H), 3. 04 (s, 2H), 1. 29 (d, J=6. 5Hz, 6H)

【0395】

20

実施例137: 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド137

109の手順に従って、2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールから137を得た。MS: (ESI+) = 481. 1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 26 (d, J=2. 2Hz, 1H), 8. 21 (s, 1H), 7. 94 (s, 1H), 7. 73-7. 65 (m, 1H), 7. 62 (dd, J=8. 5, 2. 3Hz, 1H), 7. 51-7. 42 (m, 1H), 7. 39 (s, 1H), 7. 25 (t, J=7. 7Hz, 1H), 7. 00 (d, J=8. 5Hz, 1H), 4. 96 (t, J=6. 0Hz, 1H), 4. 49 (d, J=6. 1Hz, 4H), 3. 52 (d, J=5. 8Hz, 2H), 1. 35 (s, 6H)

30

【0396】

実施例138: 2-(4-シアノ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド138

実施例51の手順に従って、16をアンモニアとカップリングさせて138を得た。収量27. 8mg (44%)。MS (ESI): 363. 1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 46 (d, J=8. 4, 1H), 8. 11 (s, 1H), 8. 00 (d, J=4. 7, 2H), 7. 62 (dd, J=8. 4, 1. 5, 1H), 7. 57 (d, J=1. 4, 1H), 7. 44 (s, 1H), 5. 46 (dt, J=13. 1, 6. 5, 1H), 4. 59 (dd, J=17. 5, 4. 8, 4H), 1. 48 (d, J=6. 6, 6H)。

40

【0397】

実施例139: 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド139

133に対するものと同じ手順に従って、2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸 (40mg、0. 1mmol) をTHF中のメチルアミン (2M、0

50

． 2 mL) と反応させて 139 を得た。LC/MS (ESI+) : m/z 422 ($M+H$)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (d, $J=4.5$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72 (t, $J=10.9$, 1H), 7.68–7.51 (m, 4H), 7.47–7.28 (m, 2H), 4.50 (t, $J=15.6$, 4H), 2.76 (d, $J=4.5$, 3H)

【0398】

実施例 140 : N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド 140

116 の手順に従って、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸を 2-イソプロピルアミノ-エタノールと反応させた。形成された中間体 (145 mg、0.37 mmol) を IMS (10 mL) 及び TEA (50 μ L、0.37 mmol) に溶解させ、ついで 10% Pd/C (20 mg) を加えた後、反応混合物を水素下 (1 気圧) で 2.75 時間攪拌した。反応混合物をセライト (登録商標) で濾過し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物を DCM と水の間で分配し、水性層を分離して、DCM で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルに溶解させ、溶液を水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、ついで真空下で濃縮して 140 を得た (79 mg、68%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 7.83 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H); 7.30 (td, $J=7.6$, 1.8 Hz, 1H); 7.26–7.16 (m, 2H); 6.54 (s, 1H); 4.67–4.53 (m, 1H); 4.46 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 4.35–4.27 (m, 1H); 3.64–3.56 (m, 2H); 3.55–3.46 (m, 2H); 3.13 (t, $J=6.0$ Hz, 2H); 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。LCMS : $R_T=9.00$ 分, $M+H^+=316$

【0399】

実施例 141 : 4-((2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)メチル)ピペラジン-2-オン 141

ジエチルエーテル中の HCl を用いないで 128 の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒドを 2-ヒドロキシ-1-ピペラジン-1-イル-エタノンと反応させて、141 を白色固形物として得た。 ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) : δ 8.00 (s, 1H); 7.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H); 7.34 (dd, $J=8.3$, 2.1 Hz, 1H); 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); 6.88 (s, 1H); 5.80–5.67 (m, 1H); 4.54 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); 3.69 (s, 2H); 3.36–3.28 (m, 2H); 3.19 (t, $J=6.1$ Hz, 2H); 3.13 (s, 2H); 2.76–2.70 (m, 2H); 1.56 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。1 交換可能プロトンは観察されず。LCMS : $R_T=7.45$ 分, $M+H^+=408$

【0400】

実施例 142 : 2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール 142

DMF (1 mL) 中の 9-ピペリジン-4-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (180 mg、0.43 mmol)、炭酸カリウム (89 mg、0.65 mmol) 及び 2-(2-ブromo-エトキシ)-テトラヒドロ-ピラン (97 mL、0.65 mmol) の混合物を 50 °C で 18 時間加熱した。冷却した反応混合物を EtOAc と水の間で分配し、水性層を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラ

フィー (SiO₂、DCM中0から10%のMeOH勾配 (+2MのNH₃)) に供して、無色の油を得た。該油をメタノールに溶解させ、メタノール (2mL、2mmol) 中の1MのHClで処理し、反応混合物を室温で2時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル及びメタノールの混合物中で粉碎し、142を淡黄色の固形物として得た (115mg、54%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 9.81 (br s, 1H) ; 8.22 (s, 1H) ; 7.70 (s, 1H) ; 7.32-7.24 (m, 2H) ; 6.99 (s, 1H) ; 5.72 (q, J=8.7Hz, 2H) ; 5.36 (br s, 1H) ; 4.51 (t, J=6.0Hz, 2H) ; 3.80 (t, J=4.9Hz, 2H) ; 3.67-3.57 (m, 2H) ; 3.22-3.06 (m, 6H) ; 2.97-2.85 (m, 1H) ; 2.10-2.00 (m, 4H)。LCMS : R_T = 6.62分, M+H⁺ = 463.1

10

【0401】

実施例143 : 2-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド143

DMF (1mL) 中の9-ピペリジン-4-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (180mg、0.43mmol) の混合物を炭酸カリウム (89mg、0.65mmol) 及びブモアセトアミド (77mg、0.56mmol) で処理し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水の間で分配し、水性層をEtOAcで抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉碎し、143を淡黄色の固形物として得た (115mg、54%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 8.21 (s, 1H) ; 7.75 (d, J=2.2Hz, 1H) ; 7.28 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H) ; 7.20 (d, J=8.3Hz, 1H) ; 7.15 (s, 2H) ; 6.97 (s, 1H) ; 5.73 (q, J=8.8Hz, 2H) ; 4.49 (t, J=6.0Hz, 2H) ; 3.20 (t, J=6.0Hz, 2H) ; 2.96-2.85 (m, 4H) ; 2.62-2.52 (m, 1H) ; 2.24-2.14 (m, 2H) ; 1.84-1.66 (m, 4H)。LCMS : R_T = 6.55分, M+H⁺ = 476

20

【0402】

30

実施例144 : 9-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン144

61 (0.52g、1.40mmol) 及び3-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル亜鉛ヨード (2.0mmol) を反応させて3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (0.47g、49%)。LCMS R_T = 4.70分, M+H⁺ = 451。

9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (0.41g、0.76mmol) を酸と反応させて粗塩酸塩を得、これをEtOAc及び飽和水性炭酸水素ナトリウム間で分配し、DCMで3回抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中の0から10%の2MNH₃ (MeOH中) 勾配) に供して144を得た (162mg、31%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.97-7.93 (m, 1H) ; 7.82 (d, J=2.19Hz, 1H) ; 7.29 (dd, J=8.36, 2.25Hz, 1H) ; 7.19 (d, J=8.32Hz, 1H) ; 6.87 (s, 1H) ; 5.74-5.66 (m, 1H) ; 4.57-4.50 (m, 2H) ; 4.12-4.02 (m, 1H) ; 4.00 (t, J=7.46Hz, 2H) ; 3.87 (t, J=7.27Hz, 2H) ; 3.16 (t, J=6.02Hz, 2H) ; 1.

40

50

6 2 (d, 6H)。LCMS: $R_T = 6.01$ 分, $M+H^+ = 351$

【0403】

実施例 145: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピペラジン-1-カルボニル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール 145

DMF (2 mL) 中の N-Boc ピペラジン (101 mg、0.54 mmol)、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸 (180 mg、0.53 mmol)、EDCI (151 mg、0.79 mmol)、HOBT (107 mg、0.795 mmol) 及び TEA (216 μ L、1.54 mmol) の混合物を室温で 20 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、洗浄し (水、飽和水性炭酸水素ナトリウム、ついでブライン)、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM 中 0 から 10% の MeOH 勾配) に供して、4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (258 mg、96%)。中間体カルボン酸 tert-ブチルエステルを DCM (20 mL) に溶解させ、ジオキサン (4 mL) 中の 4N の HCl で処理し、室温で 3 時間攪拌した後、ジエチルエーテル (20 mL) を加えた。得られた沈殿物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄して、145 を白色固形物として得た (209 mg、93%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.32 (s, 2H); 8.37 (s, 1H); 8.31 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H); 8.06 (s, 1H); 7.44 (dd, $J = 8.37, 2.21$ Hz, 1H); 7.15 (d, $J = 8.37$ Hz, 1H); 5.32–5.23 (m, 1H); 4.37 (t, $J = 4.98$ Hz, 2H); 3.77 (s, 4H); 3.15 (t, $J = 6.94$ Hz, 6H); 1.51 (d, $J = 6.59$ Hz, 6H)。LCMS: $R_T = 6.02$ 分, $M+H^+ = 408$

【0404】

実施例 146: 2-(4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール 146

工程 1: 4-イソプロピル-3-メチルスルフォニル-4H-[1,2,4]トリアゾール

ジオキサン (50 mL) 中の 4-イソプロピル-3-チオセミカルバジド (7.0 g、52.54 mmol) の溶液に DMF-DMA (14.1 mL、105.08 mmol) を加え、混合物を 100 °C まで加熱した。3 時間後更に DMF-DMA (52.54 mmol) を加え、加熱を続けた。18 時間後、混合物を室温まで冷やし、溶媒を真空下で除去した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、シクロヘキサン中 0 から 100% EtOAc の勾配) に供して、4-イソプロピル-3-メチルスルフォニル-4H-[1,2,4]トリアゾールを得た (4.05 g、49%) LCMS $R_T = 2.55$ 分, $M+H^+ = 158$ 。

【0405】

工程 2: 4-イソプロピル-3-メタンスルホニル-4H-[1,2,4]トリアゾール

DCM (30 mL) 中の 4-イソプロピル-3-メチルスルフォニル-4H-[1,2,4]トリアゾール (3.05 g、19.43 mmol) の溶液にギ酸 (2.9 mL、76.36 mmol) 及びモリブデン酸アンモニウム四水和物 (56 mg、0.047 mmol) を加えた。素早く混合物をかき混ぜながら注意深く過酸化水素溶液 (H_2O 中 50 重量%、8 mL、116.58 mmol) を制御不能な発熱反応を防ぐため何回かに分けて加えた。完全に加え終わった後に混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、注意深く飽和亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCM (3 × 100 mL) で抽出した。有機抽出物を混合し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して、4-イソプロピル-3-メタンスルホニル-4H-[1,2,4]トリアゾールを得た (3.29 g、90%) LCMS $R_T = 2.02$ 分, $M+H^+ = 190$ 。

【0406】

工程3：9-ブromo-2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン

49 (200 mg, 0.755 mmol)、4-イソプロピル-3-メタンシルホニル-4H-[1,2,4]トリアゾール (143 mg, 0.755 mmol)、炭酸セシウム (246 mg, 0.755 mmol) 及び THF (2 mL) をマイクロ波バイアルに充填した。反応混合物を 150℃ で 2 時間加熱し、EtOAc で抽出し (20 mL)、水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 0 から 100% EtOAc) に供して、9-ブromo-2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (122 mg, 43%) を得た。LCMS R_T = 4.34 分, M+H⁺ = 374/376。

10

【0407】

工程4：2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン

IMS (10 mL) 中の 9-ブromo-2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (122 mg, 0.326 mmol) の脱気した溶液に TEA (51 µL, 0.359 mmol) 及び 10% Pd/C (15 mg) を加えた。混合物を水素 (1 気圧) 下で 60 分間攪拌し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物を DCM (20 mL) に溶解させ、水 (20 mL) で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をアセトニトリルと水から凍結乾燥させ、146 を得た (54 mg, 56%)。LCMS: R_T = 10.29 分, M+H⁺ = 296。

20

【0408】

あるいは、IMS (10 mL) 中の 8-ブromo-2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (122 mg, 0.326 mmol) の脱気した溶液に 10% の Pd/C (15 mg) を加え、反応混合物を水素雰囲気下で 1 時間攪拌し、反応混合物を濾過し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物を DCM に溶解させ、溶液を水で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して残留物を得た。残留物をアセトニトリル及び水に溶解させ、溶液を凍結乾燥させて、2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを白色固形物として得た (54 mg, 56%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27–8.23 (m, 2H); 8.12 (t, J = 1.02 Hz, 1H); 7.30–7.24 (m, 1H); 7.14–7.06 (m, 2H); 5.38–5.29 (m, 1H); 4.36 (t, J = 5.10 Hz, 2H); 3.16 (td, J = 5.10, 1.06 Hz, 2H); 1.63–1.54 (d, J = 6.59 Hz, 6H)。LCMS: R_T = 10.29 分, M+H⁺ = 296

30

【0409】

実施例 147：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-N-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール-9-カルボキサミド 147

40

116 の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を 4-アミノ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピラゾールと反応させて 147 を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.45 (s, 1H); 8.85 (d, J = 2.32 Hz, 1H); 8.36 (s, 1H); 8.08–8.05 (m, 2H); 7.87 (dd, J = 8.53, 2.35 Hz, 1H); 7.58 (d, J = 0.69 Hz, 1H); 7.18 (d, J = 8.50 Hz, 1H); 5.36–5.28 (m, 1H); 4.88 (t, J = 5.31 Hz, 1H); 4.39 (t, J = 4.97

50

H z, 2 H) ; 4. 1 3 (t, J = 5. 6 1 H z, 2 H) ; 3. 7 3 (q, J = 5. 5 1 H z, 2 H) ; 3. 1 6 (t, J = 4. 9 6 H z, 2 H) ; 1. 5 3 (d, J = 6. 5 9 H z, 6 H) 。 L C M S : R_T = 9. 6 3 分, M + H⁺ = 4 4 9

【0410】

実施例 1 4 8 : 2-(1-イソプロピル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(メチルスルホニル)アゼチジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1, 5-d][1, 4]オキサゼピン 1 4 8

D C M (5 m L) 中の 9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1, 1 0 b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (0. 1 6 g、0. 4 6 m m o l) の氷冷溶液を T E A (0. 1 4 m L、1. 0 m m o l) と、ついで塩化メタンスルホニル (4 0 μ L、0. 5 1 m m o l) で処理し、混合物を 2 時間室温で攪拌した。反応混合物を水で洗浄し、水性層を D C M で抽出し、組み合わせた有機抽出物を混合し、乾燥させ (N a₂ S O₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O₂、シクロヘキサン中の 5 0 から 1 0 0 % の勾配の E t O A c) に供して、1 4 8 を白色固形物として得た (1 2 6 m g、6 4 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l 3) : δ 7. 9 5 (d, J = 2. 4 9 H z, 2 H) ; 7. 3 1 (d d, J = 8. 3 5, 2. 2 9 H z, 1 H) ; 7. 2 1 (d, J = 8. 3 2 H z, 1 H) ; 6. 8 9 (s, 1 H) ; 5. 7 5 - 5. 6 6 (m, 1 H) ; 4. 5 6 (t, J = 5. 8 9 H z, 2 H) ; 4. 3 2 (t, J = 8. 2 4 H z, 2 H) ; 4. 1 2 (t, J = 7. 3 4 H z, 2 H) ; 3. 9 2 - 3. 8 2 (m, 1 H) ; 3. 2 0 (t, J = 5. 8 9 H z, 2 H) ; 2. 9 3 (s, 3 H) ; 1. 6 2 (d, 6 H) 。 L C M S : R_T = 9. 6 8 分, M + H⁺ = 4 2 9

【0411】

実施例 1 4 9 : 1-(3-(2-(1-イソプロピル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1, 5-d][1, 4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン 1 4 9

1 4 8 の手順に従って、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1, 1 0 b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを無水酢酸と反応させて 1 4 9 を白色固形物として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l 3) : δ 7. 9 3 (s, 1 H) ; 7. 8 5 (d, J = 2. 1 7 H z, 1 H) ; 7. 2 7 - 7. 2 0 (m, 1 H) ; 7. 1 9 (d, J = 8. 3 2 H z, 1 H) ; 6. 8 5 (s, 1 H) ; 5. 6 8 - 5. 5 9 (m, 1 H) ; 4. 5 9 - 4. 5 0 (m, 3 H) ; 4. 4 4 (t, J = 9. 3 8 H z, 1 H) ; 4. 1 8 - 4. 1 1 (m, 1 H) ; 4. 1 3 - 4. 0 5 (m, 1 H) ; 3. 8 9 - 3. 8 0 (m, 1 H) ; 3. 1 6 (t, J = 5. 9 3 H z, 2 H) ; 1. 9 1 (s, 3 H) ; 1. 5 7 (d, J = 6. 6 2 H z, 6 H) 。 L C M S : R_T = 9. 5 0 分, M + H⁺ = 3 9 3

【0412】

実施例 1 5 0 : 2-ヒドロキシ-1-(3-(2-(1-イソプロピル-1 H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1, 5-d][1, 4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン 1 5 0

1 1 6 の手順に従って、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1, 1 0 b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをグリコール酸と反応させて 1 5 0 を白色固形物として得た。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z, C D C l 3) : δ 7. 9 5 (s, 1 H) ; 7. 8 7 (d, J = 2. 0 9 H z, 1 H) ; 7. 2 8 - 7. 2 1 (m, 1 H) ; 7. 2 4 - 7. 1 9 (m, 1 H) ; 6. 8 7 (s, 1 H) ; 5. 6 8 - 5. 5 9 (m, 1 H) ; 4. 6 0 - 4. 4 8 (m, 4 H) ; 4. 2 0 (d d, J = 9. 8 9, 6. 1 1 H z, 1 H) ; 4. 1 6 - 4. 0 7 (m, 1 H) ; 4. 0 5 (d, J = 3. 2 8 H z, 2 H) ; 4. 0 3 - 3. 9 6 (m, 1 H) ; 3. 1 8 (t, J = 5. 9 1 H z, 2 H) ; 1. 5 8 (d, J = 6. 6 2 H z, 6 H) 。 1 交換可能プロトンは観察されず。 L C M S : R_T = 8. 9 5 分, M + H⁺ = 4 0 9

【0413】

実施例151：2-ヒドロキシ-1-(4-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン151

116の手順に従って、9-ピペリジン-4-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをグリコール酸と反応させて151を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.21 (s, 1H) ; 7.73 (d, J = 2.16 Hz, 1H) ; 7.29 (dd, J = 8.37, 2.17 Hz, 1H) ; 7.21 (d, J = 8.32 Hz, 1H) ; 6.97 (s, 1H) ; 5.72 (q, J = 8.78 Hz, 2H) ; 4.55-4.43 (m, 4H) ; 4.13-4.05 (m, 2H) ; 3.79 (d, J = 13.44 Hz, 1H) ; 3.23-3.15 (m, 3H) ; 3.09 (t, J = 12.91 Hz, 1H) ; 2.91-2.82 (m, 1H) ; 2.77-2.65 (m, 1H) ; 1.86 (d, J = 12.87 Hz, 2H)。LCMS : R_T = 9.76分, M+H⁺ = 477

10

【0414】

実施例152：9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン152

9-ピペリジン-4-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (90 mg, 0.22 mmol)、TEA (150 μL、及びIMS (0.6 mL) の混合物をビニルスルホン (48 mL、0.54 mmol) で処理し、ついでDCMで希釈し、室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で粉砕して固形物を得て、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から5%のMeOH) に供して、152を白色固形物として得た (96 mg, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (s, 1H) ; 7.69 (s, 1H) ; 7.19-7.08 (m, 2H) ; 6.92 (s, 1H) ; 5.53 (q, J = 8.15 Hz, 2H) ; 4.54 (t, J = 6.01 Hz, 2H) ; 3.21-3.12 (m, 4H) ; 3.21-2.92 (m, 5H) ; 2.93 (t, J = 6.33 Hz, 2H) ; 2.63-2.54 (m, 1H) ; 2.21 (t, J = 11.57 Hz, 2H) ; 1.94 (d, J = 12.96 Hz, 2H) ; 1.81-1.66 (m, 2H)。LCMS : R_T = 6.57分, M+H⁺ = 525

20

30

【0415】

実施例153：((3S,5R)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-10-イル)メタノン153

109の手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び3S,5R-ジメチルピペラジンから153を得た。MS : (ESI⁺) = 476.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H) , 8.10 (d, J = 4.9 Hz, 2H) , 7.37 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H) , 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H) , 5.88 (s, 2H) , 4.57 (s, 4H) , 4.06 (q, J = 5.3 Hz, 2H) , 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H) , 2.67 (s, 2H) , 0.92 (s, 6H)

40

【0416】

実施例154：2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-ピペリド-4-イル-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキセピノ[4,5-d]ピラゾール154
工程1：4-{2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒド

50

ロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

4-{2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを、4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルと同様にして、60 (500mg、1.13mmol) から調製し、4-{2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルを無色のガムとして得た (490mg、80%)。LCMS R_T = 5.14分, $M+Na^+$ = 567

【0417】

工程2: 2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン

2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを、9-ピペリジン-4-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンと同様にして、4-{2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル (490mg、0.9mmol) から得た。粗塩をDCMと飽和水性炭酸水素ナトリウム間で分配した後、水性層をDCMで抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を逆相HPLC (Gemini C_{18} カラム、 H_2O 中の MeOH 勾配 + 0.1% HCO_2H) に供して、154 (80mg、18%) をモノホルメート塩として得た。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.44 (s, 1H) ; 8.39 (s, 1H) ; 8.27 (s, 1H) ; 7.81-7.68 (m, 3H) ; 7.64 (td, J = 7.60, 1.51Hz, 1H) ; 7.09-7.03 (m, 2H) ; 6.90 (d, J = 8.28Hz, 1H) ; 4.19 (t, J = 5.06Hz, 2H) ; 3.32 (d, J = 12.42Hz, 2H) ; 3.04 (t, J = 5.01Hz, 2H) ; 2.89 (dd, J = 13.45, 11.09Hz, 2H) ; 2.54-2.56 (m, 1H) ; 1.69 (d, J = 13.20Hz, 2H) ; 1.58-1.45 (m, 2H)。LCMS : R_T = 7.99分, $M+H^+$ = 447

【0418】

実施例155: 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド155

143の手順に従って、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをプロモアセトアミドと反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中0から10%のMeOH勾配) に供して、155を白色固形物として得た。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) : δ 7.95 (s, 1H) ; 7.83 (d, J = 2.18Hz, 1H) ; 7.24 (d, J = 2.21Hz, 1H) ; 7.18 (d, J = 8.31Hz, 1H) ; 6.86 (s, 1H) ; 5.71-5.63 (m, 1H) ; 5.45 (s, 1H) ; 4.54 (t, J = 5.98Hz, 2H) ; 3.87 (t, J = 7.28Hz, 2H) ; 3.81-3.72 (m, 1H) ; 3.38 (t, J = 6.84Hz, 2H) ; 3.22 (s, 2H) ; 3.16 (t, J = 5.99Hz, 2H) ; 1.59 (d, J = 6.62Hz, 6H)。1交換可能プロトンは観察されず。LCMS : R_T = 5.84分, $M+H^+$ = 408

【0419】

10

20

30

40

50

実施例 156: N-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 156

126の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸を3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸1,1-ジメチルエチルと反応させ、粗生成物をDCM中に懸濁化させ、MP炭酸樹脂で処理し、1.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで粉碎して、156を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.11 (d, J=6.84 Hz, 1H); 8.46 (d, J=2.18 Hz, 1H); 8.05 (t, J=0.64 Hz, 1H); 7.90-7.85 (m, 1H); 7.37-7.30 (m, 1H); 6.92 (s, 1H); 5.62-5.53 (m, 1H); 4.82-4.73 (m, 1H); 4.57 (t, J=5.76 Hz, 2H); 3.95-3.81 (m, 4H); 3.25 (t, J=5.78 Hz, 2H); 1.50 (d, J=6.58 Hz, 6H)。LCMS R_T=6.45分, M+H⁺=394

【0420】

実施例 157: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン 157

152の手順に従って、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをビニルスルホンと反応させて157を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.01 (d, J=0.64 Hz, 1H); 7.84 (d, J=2.19 Hz, 1H); 7.36 (dd, J=8.32, 2.21 Hz, 1H); 7.21 (d, J=8.30 Hz, 1H); 6.87 (s, 1H); 5.60-5.51 (m, 1H); 4.48 (t, J=6.03 Hz, 2H); 3.67 (s, 3H); 3.20-3.10 (m, 6H); 3.03 (s, 3H); 2.83 (t, J=6.83 Hz, 2H); 1.48 (d, J=6.58 Hz, 6H)。LCMS: R_T=5.99分, M+H⁺=457

【0421】

実施例 158: N-メチル-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 158

133と同じ手順に従って、2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(60mg、0.1mmol)をTHF中の2Mのメチルアミン(0.26mL)と反応させて158を得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 393 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.49 (d, J=4.2, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (d, J=9.8, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 1.6, 1H), 7.52 (d, J=1.4, 1H), 5.90 (q, J=8.8, 2H), 4.57 (dd, J=11.5, 5.4, 4H), 2.79 (d, J=4.5, 3H)。

【0422】

実施例 159: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 159

133と同じ手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(100mg、0.3mmol)をTHF中の2Mメチルアミン(0.59mL)と反応させて159を得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 353 (M+H)。¹H NMR

(400 MHz, DMSO) δ 8.54–8.39 (m, 1H), 7.93 (dd, J = 18.0, 11.2, 1H), 7.67–7.46 (m, –1H), 6.47 (d, J = 33.7, –2H), 5.94–5.78 (m, –2H), 4.68–4.47 (m, –4H), 3.52–3.55 (s, –3H), 2.90–2.68 (m, 1H), 1.47 (t, J = 13.6, 6H)。

【0423】

実施例160：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン160

実施例182の手順に従って、10-ブロモ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン187を4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルとカップリングさせて160を得た。MS：362.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.57 (t, J = 4.0, 1H), 7.99–7.94 (m, 4H), 7.56 (dt, J = 11.2, 5.6, 1H), 7.06 (t, J = 8.6, 1H), 5.81 (p, J = 6.6, 1H), 4.53 (d, J = 9.5, 4H), 1.53 (d, J = 6.6, 7H)。

【0424】

実施例161：2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド161

109の手順に従って、72及び2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールから161を得た。MS：(ESI+) = 478.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.55 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H)

【0425】

実施例162：(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)メタノン162

109の手順に従って、2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-(ピペラジン-1-イル)エタノールから162を得た。MS：(ESI+) = 522.2

【0426】

実施例163：N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド163

133と同じ手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(20 mg、0.06 mmol)をTHF中の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(11 mg、0.12 mmol)と反応させて163を得た。LC/MS (ESI+)：m/z 411 (M+H)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (d, J = 8.4, 1H), 7.95 (d, J = 22.3, 2H), 7.64–7.45 (m, 3H), 5.86 (dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.88 (t, J = 6.0, 1H), 4.63–4.44 (m, 4H), 3.58–3.45 (m, 3H), 1.49 (d, J = 6.6, 6H), 1.32 (s, 6H)

【0427】

実施例 164: N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-(1-(S-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボキサミド 164

109の手順に従って、2-(1-(S-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボン酸及び2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールから164を得た。MS: (ESI+) = 487. 1

【0428】

実施例 165: 2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 165

133と同様の手順に従って、THF中の2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(20mg、0.06mmol)を2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール(11mg、0.12mmol)と反応させて165を得た。LC/MS (ESI+): m/z 480 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78-7.48 (m, 6H), 7.43-7.26 (m, 2H), 4.85 (t, J=6.1, 1H), 4.47 (d, J=9.0, 4H), 3.49 (d, J=6.0, 2H), 1.29 (s, 6H)

【0429】

実施例 166: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(ピリジン-4-イルメチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン 166

128の手順に従って、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをピリジン4-カルボキシアルデヒドと反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc中の0から20%MeOH)に供し、ついでシクロヘキサン中で粉碎して166を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, J=5.20Hz, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.86 (d, J=2.20Hz, 1H); 7.30-7.24 (m, 3H); 7.21-7.12 (m, 1H); 6.88-6.83 (m, 1H); 5.73-5.65 (m, 1H); 4.54 (t, J=5.99Hz, 2H); 3.89-3.74 (m, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.30 (s, 2H); 3.16 (t, J=5.99Hz, 2H); 1.58 (d, J=6.62Hz, 6H)。LCMS (方法F): R_T=6.07分, M+H⁺=442

【0430】

実施例 167: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-(1-イソプロピルアゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 167

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸アゼチジン-3-イルアミド(0.15g、0.38mmol)、アセトン(84μL、1.14mmol)、酢酸(22μL)、メタノール(1mL)及びDCM(1mL)の溶液を室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.2g、0.95mmol)を加え、得られた混合物を室温で72時間攪拌した。更なるアセトン(84μL)及び4Åモレキュラーシーブを加え、ついで1時間攪拌し続けた後、更なるトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.2g、0.95mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウムを加えた。得られた混合物をDCM中10%のMeOHで抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中0から10%のMe

10

20

30

40

50

OH) に供し、ついでジエチルエーテル中で粉碎し、EtOAc中で再結晶化させて、167を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.47 (d, J=2.22Hz, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.71 (dd, J=8.44, 2.24Hz, 1H); 7.23 (d, J=8.43Hz, 1H); 6.87 (s, 1H); 5.72-5.64 (m, 1H); 4.74-4.67 (m, 1H); 4.58 (t, J=5.67Hz, 2H); 3.68 (t, J=7.42Hz, 2H); 3.22 (t, J=5.69Hz, 2H); 3.12 (s, 2H); 2.38 (t, J=7.02Hz, 1H); 1.61 (d, J=6.61Hz, 6H); 0.98 (d, J=6.21Hz, 6H)。LCMS (方法F): R_T=6.82分, M+H⁺=436

【0431】

実施例168: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メトキシ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド168

133と同じ手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(20mg、0.06mmol)をTHF中のメトキシルアミン塩酸塩(9.8mg、0.12mmol)と反応させて168を得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 369 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.45 (t, J=16.8, 1H), 7.95 (d, J=26.9, 2H), 7.49 (dd, J=20.1, 18.6, 2H), 5.86 (dt, J=13.1, 6.4, 1H), 4.56 (d, J=2.8, 4H), 3.72 (s, 2H), 1.61-1.32 (m, 5H)

【0432】

実施例169: 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)エタノール169

142の手順に従って、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを2-(2-ブromo-エトキシ)-テトラヒドロピランと反応させて169を白色固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.03 (s, 1H); 7.88 (d, J=2.22Hz, 1H); 7.42 (dd, J=8.35, 2.22Hz, 1H); 7.26 (d, J=8.32Hz, 1H); 6.89 (s, 1H); 5.62-5.54 (m, 1H); 4.83 (s, 1H); 4.50 (t, J=6.03Hz, 2H); 4.06 (s, 2H); 3.94 (t, J=8.52Hz, 1H); 3.70 (s, 2H); 3.51 (s, 3H); 3.18 (t, J=6.05Hz, 2H); 2.94 (s, 2H); 1.49 (d, J=6.58Hz, 6H)。LCMS (方法F): R_T=6.01分, M+H⁺=395

【0433】

実施例170: 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]ピラゾロ[1,5-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール170

DMF中の9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(200mg、0.55mmol)、2-ブromo-2-メチルプロピオネート(71μL、0.55mmol)、TEA(75μL、0.55mmol)の混合物を55℃で30時間加熱した後、真空下で濃縮した。残留物をDCM中の10%MeOHと水の間で分配し、水性分をDCM中10%MeOHで抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中0から10%のMeOH勾配)に供し、2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸メチルエステ

10

20

30

40

50

ル (56 mg、23%) を得た。THF (1.5 mL) 中の 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,10b-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル (56 mg、0.12 mmol) の溶液に -78℃ で DIBAL (トルエン中の 1.5 M 溶液、0.24 mL、0.36 mmol) を加え、混合物を 18 時間かけて室温まで温めた。混合物を 0℃ まで冷却し、更に DIBAL (0.12 mL、0.18 mmol) を滴下して加え、45 分間攪拌し続けた。反応を MeOH (0.5 mL) と続いてロッシェル塩飽和水溶液 (0.5 mL) を加えることでクエンチした後、EtOAc で希釈し、セライト (登録商標) で濾過し、EtOAc で洗浄した。濾過物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0 から 5% の MeOH (+ 2 M NH₃) 勾配) に供して、170 を白色固形物として得た (27 mg、53%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H); 7.85 (d, J = 2.18 Hz, 1H); 7.23 (d, J = 2.23 Hz, 1H); 7.17 (d, J = 8.29 Hz, 1H); 6.87 (s, 1H); 5.74-5.66 (m, 1H); 4.55 (t, J = 6.02 Hz, 2H); 3.71 (s, 3H); 3.43 (s, 2H); 3.28 (s, 2H); 3.16 (t, J = 6.03 Hz, 2H); 1.59 (d, J = 6.62 Hz, 6H); 1.04 (s, 6H)。1 交換可能プロトンは観察されず。LCMS (方法 F): R_T = 6.43 分, M+H⁺ = 423

【0434】

実施例 171: 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-8-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ-2H-オキサピノ[4,5-d]ピラゾール 171

152 の手順に従って、63 をビニルスルホンと反応させた。粗生成物を逆相 HPLC (Gemini C₆-フェニルカラム、水中 40 から 90% のメタノール + 0.1% HCO₂H 勾配) に供して、171 を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.81 (td, J = 8.75, 5.92 Hz, 1H); 7.64 (ddd, J = 10.33, 9.02, 2.80 Hz, 1H); 7.38-7.32 (m, 1H); 7.29 (d, J = 8.17 Hz, 1H); 6.96 (d, J = 1.71 Hz, 1H); 6.91 (dd, J = 8.25, 1.80 Hz, 1H); 4.23 (t, J = 5.01 Hz, 2H); 3.66 (t, J = 7.11 Hz, 2H); 3.76-3.41 (m, 1H); 3.16 (t, J = 7.36 Hz, 5H); 3.05 (s, 4H); 2.88 (t, J = 6.91 Hz, 2H)。LCMS (方法 F): R_T = 7.25 分, M+H⁺ = 527

【0435】

実施例 172: 2-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-アセトアミド 172

143 の手順に従って、63 をプロモアセトアミドと反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0 から 10% の MeOH 勾配) に供して、172 を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.42 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 7.81 (td, J = 8.75, 5.92 Hz, 1H); 7.63 (ddd, J = 10.33, 9.01, 2.79 Hz, 1H); 7.39-7.27 (m, 2H); 7.11 (s, 1H); 7.03 (s, 1H); 6.96-6.89 (m, 2H); 4.23 (t, J = 5.01 Hz, 2H); 3.66 (t, J = 7.02 Hz, 2H); 3.62-3.52 (m, 1H); 3.16 (t, J = 6.65 Hz, 2H); 3.10-2.98 (m, 4H)。LCMS (方法 F): R_T = 7.00 分, M+H⁺ = 478

【0436】

実施例 173: N-ヒドロキシ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサ

ミド 173

133と同じ手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(20mg、0.06mmol)をTHF中のヒドロキシルアミン塩酸塩(8mg、0.1mmol)と反応させて173を得た。LC/MS(ESI⁺):m/z 355(M+H)

【0437】

実施例174: 2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 174

10

133と同じ手順に従って、2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸(30mg、0.07mmol)をTHF中の2Mメチルアミン(0.06mL)と反応させて174を得た。LC/MS(ESI⁺):m/z 422(M+H)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.52(t, J=9.7, 1H), 8.23(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.80-7.67(m, 2H), 7.67-7.55(m, 1H), 7.47-7.38(m, 2H), 7.33(t, J=8.4, 1H), 4.50(d, J=7.7, 3H), 2.74(t, J=17.2, 3H)

【0438】

実施例175: 2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[1-(2-メタンスルホニルエチル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン 175

20

152の手順に従って、2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン塩酸塩をビニルスルホンと反応させた。粗生成物をDCMに溶解させ、4NのHClで処理した。10分間の攪拌後、ジエチルエーテルを加え、固形沈殿物を濾過により集めて、175を白色固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.63(s, 1H); 8.45(s, 1H); 8.30(s, 1H); 7.85(td, J=8.75, 5.90Hz, 1H); 7.72(t, J=9.62Hz, 1H); 7.42(t, J=8.57Hz, 1H); 7.22(d, J=2.33Hz, 1H); 7.11(dd, J=8.45, 2.37Hz, 1H); 6.97(d, J=8.34Hz, 1H); 4.22(t, J=5.02Hz, 2H); 3.82(t, J=7.50Hz, 2H); 3.76-3.63(m, 2H); 3.59(d, J=9.30Hz, 2H); 3.16(s, 3H); 3.14(m, 2H); 3.06(t, J=5.04Hz, 2H); 2.66(s, 1H); 1.96-1.76(m, 4H)。LCMS(方法F): R_T = 7.54分, M+H⁺ = 555

30

【0439】

実施例176: 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール 176

40

8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザベンゾ[e]アズレン(160mg、0.43mmol)、1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(165mg、0.51mmol)、炭酸セシウム(279mg、0.85mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド、DCM(17mg、5mol%)を反応バイアルの中で混合し、雰囲気を排気し、窒素を充填した。THF(5mL)及び水(1mL)を加え、反応混合物を85℃で4時間加熱した。反応混合物をEtOAc及び水で希釈し、有機層を分離し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中0から3

50

0% EtOAc) に供し、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(134mg、64%)を得た。

【0440】

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(134mg、0.27mmol)をジエチルエーテル(5mL)に溶解させ、及びジエチルエーテル(1mL)中の1MのHClとついでメタノール(5mL)で処理した。30分後、反応混合物を濃縮乾固させ、得られた残留物をジエチルエーテル中で粉砕して176を淡クリーム色の固形物として得た(105mg、86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.32(s, 1H); 8.23(s, 1H); 8.19(d, J=8.23Hz, 1H); 8.03(s, 1H); 7.96(s, 1H); 7.39(dd, J=8.24, 1.74Hz, 1H); 7.29(d, J=1.68Hz, 1H); 5.46-5.36(m, 1H); 4.34(t, 2H); 4.17(t, J=5.61Hz, 2H); 3.78(t, J=5.58Hz, 2H); 3.13(t, J=4.91Hz, 2H); 1.52(d, J=6.57Hz, 6H)。1交換可能プロトンは観察されず。LCMS(方法F): R_T=10.68分, M+H⁺=406

【0441】

実施例177: 1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール177

THF(3mL)中の2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩(100mg、0.21mmol)、過塩素酸リチウム(22mg、0.21mmol)及びDIPEA(72mL、0.41mmol)の混合物を2,2-ジメチル-オキシラン(183μL、2.06mmol)とついで水(150μL)で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をDCMと水の間で分配し、有機層を分離し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中40から100%EtOAc勾配)に供し、続いてMeOHと水の混合物中で粉砕して177を白色固形物として得た(58mg、54%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.44(s, 1H); 8.28(s, 1H); 7.85(td, J=8.76, 5.90Hz, 1H); 7.61(ddd, J=10.27, 8.88, 2.78Hz, 1H); 7.36-7.30(m, 1H); 7.22(d, J=2.31Hz, 1H); 7.08(dd, J=8.38, 2.35Hz, 1H); 6.89(d, J=8.34Hz, 1H); 4.21(t, J=5.02Hz, 2H); 4.06(s, 1H); 3.12-3.02(m, 4H); 2.31-2.19(m, 5H); 1.60-1.48(m, 4H); 1.15(s, 6H)。LCMS(方法F): R_T=7.75分, M+H⁺=521

【0442】

実施例178: 2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-アセトアミド178

143の手順に従って、2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩をプロモアセトアミドと反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中50から100%EtOAc勾配)に供した。純粋な画分を組み合わせ、真空下で濃縮し、得られた残留物をDCMに溶解させ、ジオキサン中4MのHClとついでジエチルエーテルで処理した。得られた沈殿物を濾

過で集めて178を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.86 (s, 1H); 8.48–8.43 (m, 1H); 8.30 (s, 1H); 8.05 (s, 1H); 7.85 (td, J=8.75, 5.93 Hz, 1H); 7.74–7.63 (m, 2H); 7.41–7.34 (m, 1H); 7.22 (d, J=2.30 Hz, 1H); 7.10 (dd, J=8.45, 2.35 Hz, 1H); 6.97 (d, J=8.39 Hz, 1H); 4.22 (t, J=5.00 Hz, 2H); 3.98 (d, J=4.37 Hz, 2H); 3.60 (t, J=12.26 Hz, 2H); 3.24–3.13 (m, 2H); 3.06 (t, J=4.95 Hz, 2H); 2.69–2.61 (m, 1H); 1.87 (s, 4H)。LCMS (方法F): R_T = 7.46分, M+H⁺ = 506

10

【0443】

実施例179: 2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-エタノール179

142の手順に従って、2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩を2-(2-ブromo-エトキシ)-テトラヒドロピランと反応させて179を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.86 (s, 1H); 8.44 (s, 1H); 8.29 (s, 1H); 7.84 (td, J=8.75, 5.94 Hz, 1H); 7.72 (td, J=9.64, 2.83 Hz, 1H); 7.43–7.37 (m, 1H); 7.21 (d, J=2.28 Hz, 1H); 7.09 (dd, J=8.45, 2.36 Hz, 1H); 6.96 (d, J=8.40 Hz, 1H); 5.37 (t, J=4.89 Hz, 1H); 4.21 (t, J=5.01 Hz, 2H); 3.83 (d, J=5.48 Hz, 2H); 3.65 (d, J=12.04 Hz, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.10 (m, 4H); 2.69–2.60 (m, 1H); 2.01–1.80 (m, 4H)。LCMS (方法F): R_T = 7.55分, M+H⁺ = 493

20

【0444】

実施例180: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサセピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール180

30

182の手順に従って、ジオキサン(380 mL)及び水(38 mL)中の52(7.84 g、20.95 mmol)、2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール(11.15 g、41.90 mmol)及び炭酸セシウム(20.47 g、62.8 mmol)の溶液を排除/アルゴンバブリング(×3)により脱気した。1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド、DCM(1.71 g、2.09 mmol)を加え、反応混合物を2時間還流下で加熱した。反応混合物を水(250 mL)で希釈し、EtOAcで抽出した(3×100 mL)。組み合わせた有機画分をブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮して暗褐色のスラリーを得た。スラリーを熱IPA(～50 mL)で粉砕し、室温まで冷却し、濾過した。固体を冷IPA(～30 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させ、180をオフホワイトの固形物として得た(6.6 g、73%)。LS/MS (ESI⁺): m/z 434 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J=8.4, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.39 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.28 (d, J=1.7, 1H), 5.90 (dt, J=13.0, 6.5, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.52 (q, J=6.2, 4H), 4.04 (s, 2H), 1.49 (d, J=6.6, 6H), 1.10 (s, 6H)

40

【0445】

実施例181: 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-

50

4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミド181

143の手順に従って、64をブromoアセトアミドと反応させ、粗生成物を逆相HPLC (Gemini C₁₈ カラム、水中10から90%のMeOH+0.1% HCO₂H 勾配) に供し、181を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.33 (s, 1H) ; 8.21-8.14 (m, 2H) ; 8.04 (s, 1H) ; 7.21 (dd, J=8.42, 1.92 Hz, 2H) ; 7.12-7.02 (m, 2H) ; 5.44-5.36 (m, 1H) ; 4.32 (t, J=5.05 Hz, 2H) ; 3.80-3.61 (m, 3H) ; 3.30 (t, J=7.44 Hz, 2H) ; 3.16-3.09 (m, 4H) ; 1.52 (d, J=6.59 Hz, 6H)。LCMS (方法F) : R_T = 6.49分, M+H⁺ = 408

【0446】

実施例182 : 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール182

10 mLのマイクロ波バイアルに194 (0.210 g, 0.56 mmol) 及び酢酸カリウム (0.17 g, 1.68 mmol)、MeCN (1 mL) 及び水 (2 mL) を加えた。混合物に十分にN₂をパージし、MeCN (1 mL) 中の1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.271 g, 0.84 mmol) の溶液を加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (65 mg, 0.056 mmol) を加え、バイアルを直ちに密封した。混合物をマイクロ波で150℃で30分間照射した。完全な転換がLC/MS (少量のdes-THP産物が観察された) により観察された。反応混合物をEtOAc及び水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残留物を10% MeOH/EtOAcを用いたISCOクロマトグラフィーで精製して170 mg, 0.35 mmol (62%) の白色泡状の固形物を生成物として得、これを直ぐにDCM (2 mL) に溶解させ、1,4-ジオキサン (0.35 mL) 中の4 Mの塩化水素で処理した。白色沈殿物が添加中に生じた。反応を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固させ、DMF/H₂Oに溶解させた。この混合物をrp-HPLCで精製して105 mg (74% 収率) の182を、白色の部分的に結晶化した固形物として得た。LS/MS (ESI⁺) : m/z 406 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J=8.4, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.38 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.27 (d, J=1.7, 1H), 5.91 (dq, J=13.3, 6.7, 1H), 4.91 (t, J=5.3, 1H), 4.58-4.44 (m, 4H), 4.16 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (q, J=5.4, 2H), 1.49 (d, J=6.6, 6H)

【0447】

実施例183 : 1-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール183

177の手順に従って、63を2,2-ジメチル-オキシランと反応させて183を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.45 (s, 1H) ; 8.31 (s, 1H) ; 8.17 (s, 1H) ; 7.84 (td, J=8.75, 5.92 Hz, 1H) ; 7.66 (ddd, J=10.33, 9.02, 2.79 Hz, 1H) ; 7.40-7.34 (m, 1H) ; 7.31 (d, J=8.17 Hz, 1H) ; 7.00 (d, J=1.69 Hz, 1H) ; 6.93 (dd, J=8.25, 1.78 Hz, 1H) ; 4.26 (t, J=5.06 Hz, 2H) ; 3.79 (t, J=7.52 Hz, 2H) ; 3.64 (t, J=7.75 Hz, 1H) ; 3.35 (t, 2H) ; 3.08 (t, J=5.05 Hz, 2H) ; 2.35 (t, 2H) ; 1.10 (s, 6H)。

LCMS (方法F) : $R_T = 7.45$ 分, $M+H^+ = 493$

【0448】

実施例184 : 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル184

40 (1.0 g、2.7 mmol)、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.30 g、2.7 mmol)、CuI (1.5 g、8.1 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.061 g、0.27 mmol)、及び炭酸セシウム (2.2 g、6.8 mmol) にDMF (26 mL) を加えた。反応混合物を攪拌し、100℃で24時間、密封したバイアル中で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水酸化アンモニウム/水 (1:2) 及びEtOAcの混合物に注ぎ、シリカパッドを通して濾過した。層を分離し、水性部分をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機抽出物を水酸化アンモニウム (1:2)、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、EtOAcで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、184を得た (0.270 g、28%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J=8.4, 1H), 7.97 (d, J=35.2, 2H), 7.70 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.57 (d, J=1.7, 1H), 5.99–5.70 (m, 1H), 4.57 (q, J=5.9, 4H), 3.87 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6, 6H)。MS (ESI (+)) : m/z 354.1 (M+H)。

【0449】

あるいは、ジメトキシエタン (3 mL) 中の42 (370 mg、1.3 mmol) を1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (1 mL、7.5 mmol) で処理し、90℃で0.5時間加熱した。LC/MSは大部分が所望の生成物であることを示した。冷却後、反応物を濃縮して粗アシルアミジンを得、ついで酢酸 (2.3 mL) に懸濁させ、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.29 g、2.5 mmol) で処理した。混合物を75℃で30分間加熱し、室温まで冷却し、濃縮した。100%のEtOAcを用いたISCOによって精製して、184を得た (0.32 g、収率70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.54 (d, J=8.4, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.57 (d, J=1.7, 1H), 5.85 (dq, J=13.3, 6.6, 1H), 4.57 (q, J=6.0, 4H), 3.87 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6, 6H)。

【0450】

実施例185 : 2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル185

184の手順に従って、40及びトリフルオロエチルトリアゾール(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール)を反応させた。生成物をEtOAcから析出させ、濾過により集めて185を得た (393 mg、40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=8.4, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.58 (d, J=1.6, 1H), 5.89 (q, J=8.8, 2H), 4.64–4.49 (m, 4H), 3.87 (s, 3H)。MS (ESI (+)) : m/z 394.0 (M+H)。

【0451】

あるいは、184の手順に従って、42を1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミンと反応させ、続いて酢酸中のトリフルオロエチルヒドラジン塩酸塩で処理して185を得た (収率65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J=8.4, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.58 (d, J=1.6, 1H), 5.89 (q, J=8.8, 2H), 4.65–4.45 (m, 5H), 3.87 (s, 3H), 3.58–3.37 (m, 7H)

【0452】

10

20

30

40

50

実施例 186: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール 186

182と同じ手順に従って、9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン及び1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの鈴木反応により、186を、THP基を酸性除去後に72%の収率で白色結晶固形物として得た。LS/MS (ESI⁺): m/z 420 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J=8.4, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.27 (d, J=1.7, 1H), 5.83 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.91 (t, J=5.3, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.16 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (q, J=5.6, 2H), 1.48 (t, J=9.0, 6H)

【0453】

実施例 187: 10-ブロモ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 187

10-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (1.5 g, 3.8 mmol)、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール (0.40 g, 3.0 mmol)、CuI (1.8 g, 9.5 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.071 g, 0.32 mmol)、及び炭酸セシウム (2.6 g, 7.9 mmol) にDMF (20 mL) を加えた。反応混合物を攪拌し、100℃で24時間、密封バイアル中で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、セライト (登録商標) で濾過した。濾過物を減圧下で濃縮した。粗残留物にEtOAcを加え、固形物を濾過により集めた。濾過物を濃縮し、粗物質をDMFに溶解させ、逆相HPLCで精製して187を得た (64 mg, 5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (dd, J=47.5, 31.0, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.60-7.39 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.7, 1H), 5.74 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.76-4.33 (m, 4H), 1.49 (d, J=6.6, 6H)。MS (ESI⁺): m/z 374.0 (M+H)。

【0454】

実施例 188: [4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール 188

IMS (3 mL) 中の68 (97 mg, 0.1873 mmol) の攪拌する混合物に、DIPEA (165 μL, 0.94 mmol) と続いてビニルスルホン (18 μL, 0.206 mmol) を室温で加えた。3時間後、溶媒を真空下で除去し、残留物をHPLC (Gemini C₆-フェニルカラム、10から60%勾配、20分ランプ) に供して188を得た (63 mg, 53%)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.42-8.39 (1H, m), 8.23 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.80 (1H, td, J=8.77, 5.87 Hz), 7.53 (1H, ddd, J=10.34, 8.85, 2.77 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.40 Hz), 7.33-7.27 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=8.59, 2.48 Hz), 6.85 (1H, dd, J=8.55, 4.83 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.04 Hz), 3.22-3.14 (6H, m), 3.02 (2H, t, J=5.09 Hz), 2.98 (3H, s), 2.02 (2H, s), 1.72 (4H, s)。水ピークによって2つの水素が不明瞭。LCMS (方法F): R_T = 6.57分, M+H⁺ = 585

【0455】

実施例 189: 2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-

イル}-ピペリジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-1-オール189

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩(250mg、0.52mmol)をDMF(3mL)に溶解させ、炭酸セシウム(336mg、1.03mmol)及びプロピオン酸2-ブロモ-2-メチル(333mL、2.58mmol)で処理し、ついで80℃で20時間加熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄し、ついでブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂シクロヘキサン中20から70%EtOAcの勾配)に供して2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-1-イル)-2-メチル-プロピオン酸メチルエステルを得た。中間体2-メチル-プロピオン酸メチルエステル(195mg、0.355mmol)をTHF(5mL)に溶解させ、溶液を0℃に冷却した。水素化アルミニウムリチウム(0.533mL、THF中の1M溶液)を滴下して加え、反応混合物を0℃で15分間攪拌し、ついで室温で90分間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、水を加え、混合物をEtOAcで抽出して有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を逆相HPLC(Gemini C₆-フェニルカラム、水中30から60%のメタノール勾配+0.1%HCO₂H)に供して、189を白色固形物として得た(123mg、70%)。¹H NMR δ(ppm)(DMSO-d₆): 8.40(1H, s), 8.24(1H, s), 8.17(1H, s), 7.79(1H, td, J=8.76, 5.90Hz), 7.64-7.57(1H, m), 7.34-7.28(1H, m), 7.18(1H, d, J=2.29Hz), 7.03(1H, dd, J=8.38, 2.33Hz), 6.84(1H, d, J=8.33Hz), 4.16(2H, t, J=5.02Hz), 3.35(2H, s), 3.14(3H, d, J=11.68Hz), 3.00(2H, t, J=5.05Hz), 2.38-2.23(3H, m), 1.63(2H, d, J=12.48Hz), 1.53-1.39(2H, m), 1.03(6H, s)。LCMS(方法F): R_T=7.89分, M+H⁺=521

【0456】

実施例190: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール190

182と同じ手順に従って、9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン及び2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールの鈴木反応により190を得た。LS/M S(ESI⁺): m/z 448(M+H)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.36(d, J=8.4, 1H), 8.16(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.39(dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.27(d, J=1.7, 1H), 5.90-5.70(m, 1H), 4.72(s, 1H), 4.51(s, 4H), 4.04(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.47(d, J=6.6, 6H), 1.10(s, 6H)

【0457】

実施例191: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)アゼチジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン191

152の手順に従って、65をビニルスルホンと反応させて191を白色固形物として得た。¹H NMR δ(ppm)(CDCl₃): 8.44(1H, d, J=8.28Hz), 7.84(1H, s), 7.60(1H, s), 7.05(1H, dd, J=8.32, 1.83Hz), 6.94(1H, d, J=1.78Hz), 5.99-5.89(

10

20

30

40

50

1 H, m), 4.48-4.39 (4 H, m), 3.78-3.70 (2 H, m), 3.71-3.62 (1 H, m), 3.25-3.18 (2 H, m), 3.04 (3 H, s), 3.02-2.95 (4 H, m), 1.56 (6 H, d, J=6.64 Hz)。LCMS (方法F): R_T = 5.58分, $M+H^+$ = 457

【0458】

実施例192: 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド192

143の手順に従って、65をブromoアセトアミドと反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から10%のMeOH勾配) に供し、ついでジエチルエーテル中で粉砕して192を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.46 (1 H, d, J=8.28 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.61 (1 H, s), 7.07 (1 H, dd, J=8.32, 1.84 Hz), 6.95 (1 H, d, J=1.79 Hz), 6.89 (1 H, s), 5.99-5.90 (1 H, m), 5.44 (1 H, s), 4.48-4.45 (2 H, m), 4.43-4.40 (2 H, m), 3.86-3.78 (2 H, m), 3.73-3.63 (1 H, m), 3.38-3.31 (2 H, m), 3.20 (2 H, s), 1.56 (6 H, d, J=6.64 Hz)。LCMS (方法F): R_T = 5.45分, $M+H^+$ = 408

【0459】

実施例193: (1-アミノシクロプロピル)(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)メタノン193

127の手順に従って、65を1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸と反応させた。粗生成物を逆相HPLC (Gemini C₁₈ カラム、H₂O中の20から95%+0.1% HCO₂H勾配) に供して193を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.36 (1 H, d, J=8.28 Hz), 8.09 (1 H, s), 7.88-7.86 (2 H, m), 7.14 (1 H, dd, J=8.35, 1.82 Hz), 7.01 (1 H, d, J=1.78 Hz), 5.88-5.80 (1 H, m), 4.50-4.44 (4 H, m), 3.83-3.71 (2 H, m), 1.44 (6 H, d, J=6.60 Hz), 1.05 (2 H, d, J=4.13 Hz), 0.67 (2 H, d, J=4.01 Hz)。2交換可能プロトンは見られず。4プロトンは水ピークにより不明瞭。LCMS (方法F): R_T = 6.73分, $M+H^+$ = 434

【0460】

実施例194: 9-ブromo-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン194

43 (4.93 g、16.0 mmol) を1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (25 mL、0.18 mol) 及び1,2-ジメトキシエタン (66.5 mL、0.640 mol) に取り上げた。不均一混合物を非常に激しく攪拌し、65℃で1時間加熱した。LC/MSはこの期間の終わりで出発物質の完全な消費を示した。反応混合物を真空中で濃縮し、更なる精製工程を適用することなく、次の工程に進めた。先の反応からの粗生成物 (5.8 g、16.0 mmol) を氷酢酸 (53.2 mL) に懸濁させ、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (4.36 g、39.4 mmol) を加えた。混合物を100℃で2時間加熱した。反応容器を室温まで冷却し、溶媒を真空中で除去した。得られた残留物をシリカゲルに乾燥充填し、ISCOクロマトグラフィー (120 g カラム、100% EtOAc) で精製した。総量で、2.3 g (39%収率) の194を2工程にわたって分離した。LC/MS (ESI+): m/z 376 ($M+H$ 、ハロゲン化物同位体を使用)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (d, J=8.6, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.36 (dd, J=8.7, 2.0, 1 H), 7.30 (d, J=2.0, 1 H), 5.85 (dt, J=13.3, 6.6, 1 H)

, 4.55 (d, $J = 15.5$, 4H), 1.48 (d, $J = 6.6$, 6H)

【0461】

あるいは、酢酸 (50 mL) 中の 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミド (8.52 g、23.5 mmol) の懸濁液にイソプロピルヒドラジン塩酸塩 (3.37 g、30.5 mmol) を加え、反応混合物を 100℃ で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水 (500 mL) に注ぎ、生成物をオフホワイトの固形物として沈殿させた。生成物を濾過により集め、水 (~200 mL) で洗浄し、真空下で 45℃ で 16 時間乾燥させ、194 をオフホワイトの固形物として得た (7.88 g、86%)。¹H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) 8.43 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.97 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 5.86 (1H, sept, $J = 6.6$ Hz), 4.56–4.52 (4H, m), 1.48 (6H, d, $J = 6.6$ Hz)。LCMS: $R_T = 4.69$ 分, $M+H^+ = 374/376$ 。¹H NMR は、生成物が ~5% の 8-ヨード-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを含むことを示した。

10

【0462】

またあるいは、

工程 1: 4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズイミド酸エチルエステル塩酸塩

20

0–5℃ の IMS (88 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロベンズニトリル (25.0 g、125 mmol) の懸濁液を、温度を 10℃ 以下に維持して、滴下した塩化アセチル (71 mL、1 mol) で処理した。反応容器を密封し、混合物を 18 時間室温で攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉碎し、4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズイミド酸エチルエステル塩酸塩を白色固形物として得た (20.3 g、57%)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 7.93–7.88 (1H, m), 7.85–7.76 (1H, m), 7.72–7.64 (1H, m), 4.60 (2H, q, $J = 7.02$ Hz), 1.47–1.38 (3H, m)。

【0463】

工程 2: 4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアミジン塩酸塩

30

IMS (250 mL) 中の 4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズイミド酸エチルエステル塩酸塩 (20.3 g、72 mmol) の混合物に 0–5℃ で NH_3 (気体) を飽和させ、フラスコを密封した後、室温まで温め、18 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物をジエチルエーテル中で粉碎して、4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアミジン塩酸塩を白色固形物として得た (18.1 g、100%)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO- d_6): 9.26 (4H, s), 7.92–7.87 (1H, m), 7.71–7.62 (2H, m)。

【0464】

工程 3: 1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノン

40

THF 中の 1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール (33 g、300 mmol) の溶液に –10℃ で *n*-ブチルリチウム (145 mL、2.5 M、360 mmol) を 45 分かけて滴下して加え、ついで混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。DMA (35 mL) を加え、混合物を室温まで温め、一時間攪拌した。得られた懸濁液を飽和水性塩化アンモニウム (300 mL) で処理した。水性相を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して、1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノンを淡橙色の油として得た (40.1 g、87%)。¹H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 7.93 (1H, s), 5.58–5.46 (1H, m), 2.72 (3H, d, $J = 0.78$ Hz), 1.49 (6H, dd, $J = 6.61, 0.78$ Hz)。

【0465】

50

工程 4 : 2-ブロモ-1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノン

酢酸 (1 mL) 及び THF (100 mL) 中の 1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノン (10 g、65.3 mmol) の溶液に THF (100 mL) 中の PTT (フェニルトリメチルアンモニウムトリブromide、24.5 g、65.3 mmol) の溶液を 20 分かけて加えた。反応混合物を 75 °C で加熱した後、室温まで冷却した。得られた混合物を真空下で濃縮し、生成物を EtOAc と飽和水性炭酸水素ナトリウム間で分配した。有機層を分離し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮して、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 0 から 20 % EtOAc 勾配) に供して、2-ブロモ-1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノンを油として得た (5.4 g、36 %)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 7.98 (1H, s), 5.53–5.42 (1H, m), 4.69 (2H, s), 1.52 (6H, d, J = 6.63 Hz)。

【0466】

工程 5 : 5-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール

還流下で 4-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアミジン塩酸塩 (9.84 g、38.8 mmol)、炭酸水素カリウム (15.6 g、154.8 mmol)、THF (98 mL) 及び水 (16 mL) の素早い攪拌混合物に THF (19 mL) 中の 2-ブロモ-1-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-エタノン (9.0 g、38.8 mmol) の溶液を 15 分かけて加えた。得られた混合物を 18 時間還流下で攪拌後、真空下で濃縮した。得られた残留物を水で処理し、形成された固形物を濾過により集め、洗浄 (水、1 : 1 のジエチルエーテル : シクロヘキサン、ついでジエチルエーテル) して、5-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾールを茶色の固形物として得た (10.1 g、74 %)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.21–8.14 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.47–7.38 (2H, m), 7.26 (1H, s), 5.91 (1H, br, s), 1.59 (6H, d, J = 6.63 Hz)。

【0467】

DMF (100 mL) 中の 5-[2-(4-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール (10.0 g、28.6 mmol) の溶液を炭酸エチレン (5.3 g、60.1 mmol) 及び炭酸セシウム (13.9 g、42.5 mmol) で処理し、100 °C で 72 時間加熱した。更に炭酸セシウム (9.0 g、27.5 mmol) 及び水 (0.5 mL) を加え、24 時間加熱し続けた後、真空下で反応混合物を濃縮した。得られた残留物を DCM と水の間で分配し、有機層を分離し、水とついでブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 1 % MeOH) に供して、194 をオフホワイトの固形物として得た (5.78 g、58 %)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.04 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.50–7.38 (3H, m), 5.93–5.84 (1H, m), 4.07–4.02 (2H, m), 3.93–3.88 (2H, m), 1.53–1.46 (6H, m)。

【0468】

実施例 195 : 1-(4-(2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 195

実施例 182 の手順に従って、9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを 2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせて 195 を得た。収率 22 %。MS (ESI+) : 447.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8

10

20

30

40

50

. 34 (d, $J=8.4$, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.4$, 1.7, 1H), 7.25 (d, $J=1.7$, 1H), 7.00 (d, $J=0.6$, 1H), 5.68–5.57 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.42 (d, $J=6.7$, 6H), 1.09 (s, 6H)。

【0469】

実施例196：2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド196

10

215の調製に対して記載されたものと同様の手順を、9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンからの72%の総収率での白色結晶固形物としての196の調製に適用した。LS/MS (ESI+) : m/z 461 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.36 (d, $J=8.4$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.4$, 1.8, 1H), 7.35 (d, $J=1.7$, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.82 (dt, $J=13.3$, 6.6, 1H), 4.52 (s, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.47 (d, $J=6.6$, 6H)

【0470】

20

実施例197：2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド197

152の手順に従って、65をN,N-ジメチルエタンスルホンアミドと反応させて197を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.44 (1H, d, $J=8.28$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=0.67$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J=8.32$, 1.83 Hz), 6.95 (1H, d, $J=1.78$ Hz), 6.00–5.90 (1H, m), 4.48–4.39 (4H, m), 3.80–3.72 (2H, m), 3.72–3.64 (1H, m), 3.27–3.19 (2H, m), 3.02–2.89 (4H, m), 2.87 (6H, s), 1.56 (6H, d, $J=6.63$ Hz)。LCMS (方法F) : R_T = 6.35分, M+H⁺ = 486

30

【0471】

実施例198：2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド198

143の手順に従って、65を2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミドと反応させて、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中の0から6 MeOH勾配) に供して198を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.44 (1H, d, $J=8.28$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=0.71$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=8.33$, 1.81 Hz), 6.97 (1H, d, $J=1.72$ Hz), 6.01–5.91 (1H, m), 4.48–4.39 (4H, m), 3.99–3.90 (2H, m), 3.86–3.77 (1H, m), 3.46–3.38 (4H, m), 3.00 (3H, s), 2.93 (3H, s), 1.56 (6H, d, $J=6.63$ Hz)。LCMS (方法F) : R_T = 5.87分, M+H⁺ = 436。

40

【0472】

実施例199：9-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン199

50

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (0.20 g、2.3 mmol) を THF (2.2 mL) に溶解させ、NaH (鉱油中60%、0.0942 g) を加えた。得られた混合物を1時間室温で攪拌した。この混合物に THF/DMF (1:1、10 mL) 中の 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル 184 (0.40 g、1.1 mmol) を加えた。全反応混合物を雰囲気温度で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で希釈した。抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。DCM (10 mL、200 mmol) に溶解させ、0℃で冷却し、塩化チオニル (0.314 mL、4.30 mmol) を滴下して処理した。添加後、反応物を室温まで温め、3時間攪拌した。真空中で濃縮し、逆相 HPLC で精製して 199 を得た (209 mg、収率 48%)。LC/MS (ESI+) : m/z 393 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J=8.4, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, J=3.5, 1H), 7.59 (dd, J=8.4, 1.6, 1H), 7.45 (d, J=1.6, 1H), 5.85 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.55 (dd, J=10.6, 6.4, 4H), 4.12 (s, 2H), 1.49 (d, J=6.6, 6H), 1.30 (s, 6H)

【0473】

実施例 200 : N-イソプロピル-2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン-1-イル)アセトアミド 200

143 の手順に従って、65 を 2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミドと反応させた。粗生成物を逆相 HPLC (Gemini C₁₈ カラム H₂O 中 0 から 70% MeOH + 0.1% HCO₂H 勾配) に供して 200 を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.46 (1H, d, J=8.28 Hz), 7.85 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J=8.32, 1.82 Hz), 6.94-6.92 (1H, m), 6.00-5.90 (1H, m), 4.49-4.40 (4H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.88 (2H, t, J=7.51 Hz), 3.82-3.71 (1H, m), 3.41 (2H, t, J=7.23 Hz), 3.23 (2H, s), 1.56 (6H, d, J=6.63 Hz), 1.16 (6H, d, J=6.57 Hz)。1 交換可能プロトンは見られず。LCMS (方法 F) : R_T = 6.8 分, M+H⁺ = 450

【0474】

実施例 201 : 2-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-2H-6-オキサ-1,2-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-アゼチジン-1-イル)-エタノール 201

142 の手順に従って、63 を 2-(2-ブロモ-エトキシ)-テトラヒドロピランと反応させ、粗生成物を逆相 HPLC (Gemini C₁₈ カラム、水中 10 から 90% MeOH + 0.1% HCO₂H 勾配) に供して 201 を白色固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 8.41 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.16 (s, 1H); 7.80 (td, J=8.75, 5.92 Hz, 1H); 7.62 (ddd, J=10.34, 9.02, 2.81 Hz, 1H); 7.37-7.31 (m, 1H); 7.28 (d, J=8.17 Hz, 1H); 6.95 (d, J=1.73 Hz, 1H); 6.89 (dd, J=8.25, 1.81 Hz, 1H); 4.22 (t, J=5.03 Hz, 2H); 3.69 (t, J=7.37 Hz, 2H); 3.60 (dt, J=15.08, 7.40 Hz, 1H); 3.39 (t, J=6.62 Hz, 1H); 3.23 (t, J=7.74 Hz, 2H); 3.14 (s, 2H); 3.05 (t, J=5.14 Hz, 2H); 2.61 (t, J=5.95 Hz, 2H)。LCMS (方法 F) : R_T = 7.11 分, M+H⁺ = 465

【0475】

実施例 202 : 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5

10

20

30

40

50

, 6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 202

194 (402 mg、1.07 mmol)を含むマイクロ波バイアルに酢酸カリウム (316 mg、3.22 mmol) 及び DMSO (8 mL、100 mmol) を加えた。反応混合物に窒素をパージし、ビスピナコールエステルボロネート (310 mg、3.22 mmol) と、続いて DCM との [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体 (1:1) (87.7 mg、0.107 mmol) を加え、バイアルに密封した。バイアルを油浴中で 24 時間加熱した。完全な転換を LCMS で確認した。8/2 DCM/メタノールと共にセライト (登録商標) で濾過し、真空下で濃縮した。0 から 5% メタノール/DCM をフラッシュした。真空下で濃縮して 2-(1-イソ
10
プロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た (117 mg、収率 26%)。

【0476】

2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (113 mg、0.268 mmol)、54 (88.14 mg、0.40 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド (21.90 mg、0.027 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (3.0 mL、29 mmol)、及び水中 1 M の炭酸セシウム (0.54 mL、0.5 mmol)
20
) をマイクロ波バイアル内で混合し、140℃で 15 分間マイクロ波処理した。反応の完了を LCMS により確認した。ペーパーフィルターと続いてシリカプラグにより濾過した。真空下で濃縮し、HPLC により精製して 202 を得た (13.7 mg、収率 12%)。

【0477】

あるいは、DMF (15 mL) 中の 224 (300 mg、0.75 mmol) 及び Cs₂CO₃ (733 mg、2.25 mmol) の混合物に窒素下で 2,2-ジメチル-オキシラン (2 mL、22.4 mmol) を加えた。反応混合物を 80℃で 8 時間加熱した。室温まで冷却し、反応混合物を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、pre-TLC (DCM/MeOH=10:1) で精製して、202 を白色
30
固形物として得た (75.3 mg、収率: 23%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.53 (dd, J₁=1.6 Hz, J₂=8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.94-5.88 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.54-4.50 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 6H), 1.09 (s, 6H)。MS: (ESI, m/z) = 434 [M+H]⁺

【0478】

実施例 203: 3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン 203
40

10-ブromo-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 187 (0.057 g、0.15 mmol)、2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸 (0.026 g、0.183 mmol)、酢酸カリウム (0.059 g、0.609 mmol)、及び Pd(PPh₃)₄ (8.8 mg、0.007 mmol)、DMF (6 mL) 及び水 (0.6 mL) を混合した。窒素を反応混合物に 5 分間バブリングした。反応混合物を攪拌し、105℃で 24 時間加熱した後、冷却し、EtOAc で希釈し、セライト (登録商標) パッドで濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、EtOAc で希釈した。溶液を順に水及びブラインで洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を DMF に溶解させ、逆相 HPLC
50

で精製して、10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-
-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼ
ピンを得た(47mg、80%)。MS(ESI(+)) : m/z 391.1 (M+H)
【0479】

DME(2mL)中の10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1
H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,
4]オキサゼピン(0.047g、0.12mmol)の溶液に10%の水性HCl(2
mL)を加えた。反応混合物を攪拌し、80℃で18時間加熱した後、冷却し、減圧下で
濃縮した。粗物質をDMFに溶解させ、逆相HPLCで精製して、203(25mg、5
5%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 11.82(s, 1H), 8
.88(d, J=2.3, 1H), 7.92(d, J=6.7, 2H), 7.67(dd
d, J=9.0, 7.7, 2.2, 2H), 7.38(d, J=4.8, 1H), 7.0
7(d, J=8.6, 1H), 6.31(t, J=6.7, 1H), 5.81(dt, J
=13.2, 6.6, 1H), 4.54(q, J=5.8, 4H), 1.48(d, J=
6.6, 6H)。MS(ESI(+)) : m/z 389.1 (M+H)

【0480】

実施例204 : 9-(1-(2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチルスルホニル)アゼチ
ジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒ
ドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン204

65(200mg、0.517mmol)をTEA(145μL、1.04mmol)
と共にDCM(2mL)中で1時間攪拌した後、2-クロロエタンスルホニルクロライド
(84mg、0.52mmol)を加えた。1時間攪拌した後、更にTEA(73μL、
0.52mmol)を加え、混合物を18時間攪拌し、DCMで希釈し、水と続いてブラ
インで洗浄した。得られた溶液を真空下で濃縮して茶色の油を得、これを精製することな
く次の工程で用いた。茶色の油の部分(81mg、0.18mmol)を3-フルオロ-ア
ゼチジン塩酸塩(22mg、0.22mmol)及びTEA(56μL、0.4mmol)
と共に3mLのIMS中で室温で18時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物
をDCMに溶解させ、溶液を水とついでブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、
濾過し、真空下で濃縮した。得られた淡褐色の油をフラッシュクロマトグラフィー(Si
O₂、DCM中0から2%MeOHの勾配)に供して、204を白色固形物として得た(
37mg、40%)。¹H NMR δ(ppm)(CDCl₃) : 8.49(1H, d, J
=8.30Hz), 7.84(1H, d, J=0.64Hz), 7.62(1H, s),
7.12(1H, dd, J=8.34, 1.88Hz), 7.00(1H, d, J=1.
83Hz), 5.99-5.91(1H, m), 5.19-5.13(0.5H, m),
5.05-4.99(0.5H, m), 4.49-4.46(2H, m), 4.45-4.
41(2H, m), 4.26(2H, t, J=8.24Hz), 4.06(2H, t,
J=7.28Hz), 3.80-3.63(3H, m), 3.27-3.22(1H, m),
3.21-3.16(1H, m), 3.06-3.00(2H, m), 2.97-2.
90(2H, m), 1.60-1.54(6H, m)。LCMS : R_T=2.94分,
M+H⁺=516

【0481】

実施例205 : 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,
6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン
-1-イル)-2-メチルプロパンアミド205

水(2.5mL)中の65(0.23g、0.6mmol)の懸濁液をシアン化ナトリ
ウム(49.5mg、0.6mmol)と、続いて水(0.25mL)中のアセトン(6
0mg、0.91mmol)で処理し、混合物を18時間室温で攪拌した。混合物をDC
Mで4回抽出し、組み合わせた抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃
縮して、2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-
ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル

10

20

30

40

50

} - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.19 g、76%) を得た。LCMS: RT = 3.76 分, $M+H^+ = 418$ 。

【0482】

2 - { 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1, 3 a - ジアザ - ベンゾ [e] アズレン - 8 - イル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロピオニトリル (0.17 g、0.41 mmol) を濃 H_2SO_4 (2 mL) に溶解させ、混合物を室温で 3.25 時間静置した後、氷に加えた。得られた溶液を Na_2CO_3 で塩基性にし、更に水を加え、混合物を DCM 中の 10% の MeOH で抽出した。組み合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM 中 0 から 10% の MeOH 勾配) に供して 205 を白色固形物として得た (97 mg、54%)。 ^1H NMR δ (ppm) ($CDCl_3$) : 8.46 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.39$ Hz), 6.95 (1H, s), 6.01 - 5.91 (1H, m), 5.27 (1H, s), 4.50 - 4.40 (4H, m), 3.62 (3H, s), 3.33 (2H, s), 1.56 (6H, d, $J = 6.63$ Hz), 1.23 (6H, s)。LCMS: $R_T = 2.53$ 分, $M+H^+ = 436$

【0483】

実施例 206 : 2 - (4 - (2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - d] [1, 4] オキサゼピン - 9 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) エタノール 206

184 の手順に従って、9 - ブロモ - 2 - ヨード - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - d] [1, 4] オキサゼピン及び 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾールを反応させて 9 - ブロモ - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - d] [1, 4] オキサゼピンを得た (0.109 g、10%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (t, $J = 21.9$, 1H), 8.11 (t, $J = 7.9$, 2H), 7.51 - 7.35 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 2.0$, 1H), 5.88 (q, $J = 8.8$, 2H), 4.76 - 4.29 (m, 4H)。MS (ESI (+)) : m/z 413.9 ($M+H$)。

【0484】

182 の手順に従って、9 - ブロモ - 2 - (1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - d] [1, 4] オキサゼピンと 1 - (2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル オキシ) エチル) - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾールを反応させて 206 を得た (0.056 g、48%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 11.7$, 2H), 7.95 (d, $J = 8.9$, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.4$, 1.7, 1H), 7.28 (d, $J = 1.7$, 1H), 5.91 (q, $J = 8.8$, 2H), 4.91 (t, $J = 5.3$, 1H), 4.54 (dd, $J = 10.8$, 5.6, 4H), 4.16 (t, $J = 5.6$, 2H), 3.87 - 3.69 (m, 2H)。MS (ESI (+)) : m/z 446.1 ($M+H$)

【0485】

実施例 207 : 2 - (4 - (2 - (1 - イソプロピル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) - 5, 6 - ジヒドロベンゾ [f] イミダゾ [1, 2 - d] [1, 4] オキサゼピン - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) エタノール 207

$Pd(PPh_3)_4$ (84.0 mg、0.0727 mmol) を、アセトニトリル (5 mL、100 mmol) 中の 194 (272 mg、0.727 mmol) 及び位置異性体 53a 及び 53b (600 mg、1 mmol) の脱気溶液に最後に加えた。反応物を CEM マイクロ波で 140 °C で 30 分間加熱し、LCMS により完全な転換を確認した。真空下

10

20

30

40

50

で濃縮し、0から100%のメタノール／DCMでフラッシュ精製した。生成物のチューブを真空下で濃縮して270mgの位置異性体2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン及び2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た。これらの分離不可能な化合物をジオキサン(10mL)中の4NHClに溶解させ、溶液を30分間室温で攪拌した。完全な脱保護をLCMSにより確認して最終化合物を得、これをSFCにより精製して位置異性体207を分離した(159.8mg、収率54%、M+1 406.1)

10

【0486】

あるいは、DMF(15mL)中の224(300mg、0.75mmol)とCs₂CO₃(733mg、2.25mmol)の混合物に窒素下で2-(2-ブromo-エトキシ)-テトラヒドロピラン(0.68mL、4.52mmol)を加えた。反応混合物を80℃で5時間加熱した。室温まで冷却し、得られた混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、pre-TLC(DCM/MeOH=10:1)で精製して、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを黄色の油として得た(250mg、収率:68%)。LCMS:(ESI, m/z)=490[M+H]⁺

20

EtOH(15mL)中の2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(250mg、0.51mmol)の溶液にジオキサン(1.28mL、5.1mmol)中の塩化水素溶液を加えた。混合物を2時間還流し、室温まで冷却し、濃縮した。得られた沈殿物をEtOAcで洗浄して、207を黄色固形物として得た(115.2mg、収率56%)。¹H NMR(メタン-d₄、400MHz):δ9.12(d, J=1.2Hz, 1H), 8.78(s, 1H), 8.65(d, J=8.4Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.17(d, J=1.2Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 5.85-5.78(m, 1H), 4.71-4.63(m, 4H), 4.41(t, J=5.2Hz, 2H), 3.96(t, J=5.2Hz, 2H), 1.66(d, J=6.8Hz, 6H)。MS:(ESI, m/z)=406[M+H]⁺

30

【0487】

実施例208:2-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール208

Pd(PPh₃)₄(84.0mg、0.0727mmol)を、アセトニトリル(5mL、100mmol)中の194(272mg、0.727mmol)及び位置異性体53a及び53b(600mg、1mmol)の脱気溶液に最後に加えた。反応物をCEMマイクロ波で140℃で30分間加熱し、LCMSにより完全な転換を確認した。真空下で濃縮し、0から100%メタノール／DCMでフラッシュ精製した。生成物のチューブを真空下で濃縮して、270mgの位置異性体2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン及び2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た。分離不能な化合物をジオキサン(10mL)中の4NHClに溶解させ、溶液を30分間室温で攪拌した。完全な脱保護をLCMSにより確認し、最終化合物を得、これをSFCで精製して位置異性体

40

50

208を分離した(27mg、収率9%、M+1 406.1)

【0488】

実施例209: 2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-10-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン209

35を4-(2-クロロエチル)モルホリンでアルキル化し、9-ブromo-2-[1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得(収率51%。MS: 444.2)、これを4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチルと鈴木パラジウムカップリング条件下でカップリングさせて209を得た。収率24%。MS: 432.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 12.95 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.3, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (dd, J=8.4, 2.3, 1H), 7.21 (d, J=1.0, 1H), 7.04 (d, J=8.4, 1H), 6.89 (d, J=1.0, 1H), 4.72 (t, J=7.1, 2H), 4.50 (q, J=5.6, 4H), 3.48-3.40 (m, 4H), 2.73 (t, J=7.1, 2H), 2.46-2.36 (m, 4H)

【0489】

実施例210: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン210

一般手順Cに記載されたようにして、48を4-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリンと反応させた。逆相HPLCにより粗反応混合物を精製して、210を得た。LCMS: 489.2

【0490】

実施例211: 2-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール211

マイクロ波バイアルにアセトニトリル(2.0mL、0.038mol)及び水(2.0mL、0.11mol)中の5-(8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン(0.180g、0.000462mol)及び炭酸カリウム(0.1917g、0.001387mol)を加えた。反応物を十分に脱気し、N₂を5分間パージした。Pd(PPh₃)₄(0.05344g、0.0004624mol)及び酢酸2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチルエステル(0.1554g、0.0005549mol)を加え、バイアルを直ぐに密封した。反応物を140℃で20分間マイクロ波で加熱した。混合物をDCMで希釈し、セライト(登録商標)で濾過した。飽和NH₄Clを加え、混合物をDCMで3回抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質を逆相HPLCで精製して、211(34.6mg)を無色の固形物として得た。MS (ESI+) 421.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J=8.4, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.27 (d, J=1.7, 1H), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.93 (t, J=5.3, 1H), 4.50 (s, 4H), 4.16 (t, J=5.6, 2H), 3.77 (q, J=5.6, 2H), 1.42 (d, J=6.6, 6H)

【0491】

実施例212: 2-(3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)アゼチジン

-1-イル)-N-メチルアセトアミド212

NMP (2 mL) 中の65 (70 mg、0.2 mmol) の溶液をNMP (0.2 mL) 中の三塩基性リン酸ナトリウム (85 mg、0.6 mmol) と、ついでN-メチル-2-クロロアセトアミド (24 mg、0.22 mmol) で処理し、混合物を18時間室温で攪拌した。混合物をIsolute (登録商標) SCX-2カートリッジに充填し、MeOHとついでMeOH中の2MNH₃で溶出した。最適な画分を組み合わせ、真空下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から10%のMeOH勾配) に供して212を得た (24 mg、29%)。¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃) : 8.50 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.89 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.10 (1H, dd, J=8.33, 1.81 Hz), 6.99-6.96 (1H, m), 6.03-5.94 (1H, m), 4.53-4.49 (2H, m), 4.48-4.44 (2H, m), 3.96 (2H, t, J=7.77 Hz), 3.81 (1H, t, J=7.74 Hz), 3.54 (2H, t, J=7.43 Hz), 3.35 (2H, s), 2.86 (3H, d, J=4.93 Hz), 1.60 (6H, d, J=6.63 Hz)。LCMS: R_T=2.53分, M+H⁺=422

【0492】

実施例213: 1-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール213

マイクロ波バイアルに、アセトニトリル (2.0 mL、0.038 mol) 中の5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン (0.180 g、0.000462 mol) 及び酢酸カリウム (0.1362 g、0.001387 mol) 及び水 (2.0 mL、0.11 mol) を加えた。反応物を十分に脱気し、N₂を5分間パージした。Pd(PPh₃)₄ (0.05344 g、0.00004624 mol) 及び2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール (0.1477 g、0.0005549 mol) を加え、バイアルを直ぐに密封した。反応物を140℃で20分間加熱した。混合物をDCMで希釈し、セライト (登録商標) で濾過した。飽和NH₄Clを加え、混合物をDCMで3回抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質を逆相HPLCで精製して、213 (68.2 mg) を無色の固形物として得た。MS (ESI+) 449.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J=8.4, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 (dd, J=8.4, 1.7, 1H), 7.27 (d, J=1.7, 1H), 5.82-5.68 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.50 (br, 4H), 4.04 (s, 2H), 1.42 (d, J=6.6, 6H), 1.09 (s, 6H)

【0493】

実施例214: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール214

36 (157 mg、0.421 mmol)、2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール (139.9 mg、0.5258 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (68.05 mg、0.05889 mmol) をアセトニトリル (2.66 mL、50.9 mmol) に溶解させ、水 (0.421 mL) 中2.00Mの炭酸カリウムを溶解させた。反応混合物を脱気した。反応物を140ワットで140℃で10分間マイクロ波に当てた。反応物を室温まで冷却し、EtOAcで抽出して、粗生成物をrHPLCで精製して214を得た。MS: (ESI+) = 433.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (

d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.42–7.31 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.66 (dt, $J = 13.5$, 6.7 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.50 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 1.46 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 6H), 1.09 (s, 6H)

【0494】

実施例 215: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド 215

182と同じ手順に従って、194及び2-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンアミドを用いた。これにより、中間体エステル、2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸メチル(加えて対応する酸)を62%の収率で得た。LS/MS (ESI+): m/z 388 (M+H)

このエステル及び対応した酸(100mg、0.22mmol)を含む混合物を1Mの水酸化リチウム水中(2mL)及びメタノール(0.37mL)で処理した。反応物を室温で12時間攪拌した。10%のクエン酸水溶液でpH=5まで酸性化し、EtOAcで二回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。得られたカルボン酸を更に精製工程を適用することなく、そのまま使用した。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 0H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.4$, 1.8, 1H), 7.36 (d, $J = 1.7$, 1H), 5.90 (dt, $J = 13.2$, 6.6, 1H), 4.53 (q, $J = 6.0$, 4H), 1.72 (d, $J = 42.8$, 6H), 1.50 (d, $J = 6.6$, 6H)。

【0495】

前述の転換からのカルボン酸生成物(100mg、0.22mmol)をDMF(1mL)に溶解させ、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3mL、2.0mmol)、塩化アンモニウム(50mg、0.9mmol)及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(200mg、0.6mmol)で処理した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、混合物をEtOAcで抽出した。組み合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。rp-HPLCで精製して、53mg(収率54%)の215を得た。LC/MS (ESI+): m/z 447 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 0H), 8.37 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.4$, 1.7, 1H), 7.35 (t, $J = 7.2$, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.90 (hept, $J = 6.6$, 1H), 4.53 (q, $J = 5.9$, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.50 (d, $J = 6.6$, 6H)

【0496】

実施例 216: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸 216

194及び2-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸エチルを鈴木パラジウム条件下(Pd(dppf)Cl₂、Cs₂CO₃)で反応させて2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチルを得た。LC/MS (ESI+): m/z 476 (M+H)

2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ

ベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチルを水中の水酸化リチウムで処理して216を得た。LC/MS (ESI+) : m/z 448 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J=8.4, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.45 (dd, J=8.4, 1.8, 1H), 7.36 (d, J=1.7, 1H), 5.90 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.53 (q, J=6.0, 4H), 1.77 (s, 6H), 1.50 (d, J=6.6, 6H)

【0497】

実施例217 : 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン217

10

182と同じ手順に従って、194及び4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールで217を78%の収率で得た。LS/MS (ESI+) : m/z 362 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54-7.38 (m, 1H), 7.30 (t, J=12.5, 1H), 5.91 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.57-4.46 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.6, 6H)

【0498】

実施例218 : 3-(2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン218

20

工程1 :

187の手順に従って、10-ブロモ-2-ヨード-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン及びトリフルオロエチルトリアゾール(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール)を反応させた。粗混合物をEtOAcで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーで精製し、減圧下で濃縮し、DMFに溶解させ、逆相HPLCで精製して、10-ブロモ-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た(0.027g、2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (d, J=2.6, 1H), 8.10 (d, J=5.5, 2H), 7.49 (dd, J=8.7, 2.6, 1H), 7.04 (t, J=7.5, 1H), 5.86 (q, J=8.8, 2H), 4.54 (dt, J=7.4, 3.7, 4H)。MS (ESI(+)) : m/z 413.9 (M+H)

30

【0499】

工程2 :

203の手順に従って、10-ブロモ-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸と反応させて10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た(0.108g、55%)、¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.71 (t, J=2.0, 1H), 8.57-7.83 (m, 4H), 7.80-7.39 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.5, 1H), 5.88 (q, J=8.8, 2H), 4.79-4.38 (m, 4H)。MS (ESI(+)) : m/z 431.1 (M+H)、これをHClで加水分解して218を得た(0.072g、72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.78 (d, J=2.3, 1H), 8.09 (d, J=2.8, 2H), 7.69 (ddd, J=8.9, 7.7, 2.2, 2H), 7.36 (t, J=23.8, 1H), 7.08 (d, J=8.6, 1H), 6.30 (t, J=6.7, 1H), 5.91 (q, J=8.8, 2H), 4.56 (dd, J=13

40

50

. 5, 5. 5, 4H)。MS (ESI (+)) : m/z 429. 1 (M+H)

【0500】

実施例219 : 5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピリジン-2-アミン219

182と同じ手順に従って、194及び5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミンで219を62%の収率で得た。LS/MS (ESI+) : m/z 388 (M+H)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 42 (d, J=8. 4, 1H), 8. 33 (d, J=2. 4, 1H), 7. 93 (d, J=6. 5, 2H), 7. 77 (dd, J=8. 7, 2. 5, 1H), 7. 41 (dd, J=8. 5, 1. 9, 1H), 7. 26 (d, J=1. 8, 1H), 6. 53 (d, J=8. 6, 1H), 6. 16 (s, 2H), 5. 92 (dt, J=13. 2, 6. 6, 1H), 4. 60-4. 44 (m, 4H), 1. 50 (d, J=6. 6, 6H)

【0501】

実施例220 : 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール220

1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-トリブチルスタンナニル(スタンナニル)-1H-イミダゾール(0. 690g、0. 00142mol)をアセトニトリル(4. 5mL、0. 086mol)中の48(0. 293g、0. 000755mol)の溶液に加えた。混合物を十分に窒素で脱気し、Pd(PPh₃)₄(0. 0872g、0. 0000755mol)を加えた。バイアルを密封し、マイクロ波で140℃で30分間加熱した。DCM及び水を加え、混合物をセライト(登録商標)で濾過した。水性相をDCMで3回抽出した。有機相を混合し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。

粗物質をDCM(8. 0mL、0. 12mol)に再溶解させた。塩酸塩(ジオキサニル中4N、0. 47mL、0. 00189mol)を滴下して加え、反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮した。DCM及び飽和炭酸ナトリウムを加え、生成物を水性相中に沈殿せしめた。水性相を濾過し、固形物を逆相HPLCで精製して、220(42mg)を無色の固形物として得た。MS (ESI+) 420. 2

【0502】

実施例221 : 2-(2-(9-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド221

214の手順に従って、2-(2-(9-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-N-メチルアセトアミド及び2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1-オールを鈴木条件下で反応させて221を得た。MS : (ESI+) = 462. 2。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 38 (d, J=8. 4Hz, 1H), 8. 18 (s, 1H), 8. 06-7. 99 (m, 1H), 7. 96 (s, 1H), 7. 69 (s, 1H), 7. 33 (dd, J=8. 4, 1. 8Hz, 1H), 7. 26 (d, J=1. 7Hz, 1H), 7. 11 (d, J=1. 1Hz, 1H), 6. 90 (d, J=1. 1Hz, 1H), 5. 18 (s, 2H), 4. 76 (s, 1H), 4. 49 (s, 4H), 4. 04 (s, 2H), 2. 65 (d, J=4. 6Hz, 3H), 1. 10 (s, 6H)。

【0503】

実施例222 : N,N-ジエチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタンアミン222

5mLのマイクロ波バイアルに194(347mg、0. 928mmol)、55(340mg、1. 16mmol)、水中2Mの炭酸カリウム(0. 9mL、2mmol)及

びアセトニトリル (1.52 g、37.1 mmol) を充填し、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)クロライド (45.4 mg、0.056 mmol) を加えた後、バイアルを密封した。反応物を140℃で10分間マイクロ波に配した。冷却した反応混合物をEtOAc及び水で希釈し、分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、HPLCにより精製して、222を得た (140 mg、収率33%、M+1 461.6)

【0504】

実施例223: 5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピリミジン-2-アミン223

10

182と同じ手順に従って、194及び5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミンで223を73%の収率で得た。LS/M S (ESI+): m/z 389 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.66 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.4, 1H), 7.93 (d, J=9.7, 2H), 7.46 (dd, J=8.5, 1.9, 1H), 7.35 (d, J=1.8, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.91 (hept, J=6.4, 1H), 4.61-4.44 (m, 4H), 1.50 (d, J=6.6, 6H)

【0505】

実施例224: 9-(1H-イミダゾール-5-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン224

20

ジオキサン (4 mL) 中の242 (120 mg、0.27 mmol) の溶液にジオキサン (0.34 mL、1.35 mmol) 中の塩酸塩の溶液を加えた。全体を60℃で2時間加熱し、室温まで冷却し、濃縮した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した残留物をpre-TLC (DCM/MeOH=8:1) で精製して224を黄色固形物として得た (36 mg、収率: 37%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12.29 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.94-5.88 (m, 1H), 4.53 (brs, 4H), 1.49 (d, J=6.4 Hz, 6H)。MS: (ESI, m/z) = 362 [M+H]⁺

30

【0506】

実施例225: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-(メチルスルホニル)エチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン225

152の手順に従って、66をビニルスルホンと反応させて225を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.27 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.86-7.84 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J=8.37, 1.76 Hz), 6.85 (1H, d, J=1.70 Hz), 5.88-5.78 (1H, m), 4.44 (4H, q, J=5.99 Hz), 3.26 (3H, m), 3.00 (3H, s), 2.95 (2H, d, J=11.00 Hz), 2.68 (2H, t, J=6.79 Hz), 2.02 (2H, t, J=11.39 Hz), 1.72 (2H, d, J=12.62 Hz), 1.57 (2H, qd, J=12.27, 3.58 Hz), 1.42 (6H, d, J=6.60 Hz)。LCMS: R_T=2.68分, M+H⁺=485

40

【0507】

実施例226: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド226

143の手順に従って、66を2-ブロモアセトアミドと反応させて226を白色固形物として得た。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.27 (1H, d, J=

50

8. 27 Hz), 7. 84 (2 H, d, J=2. 70 Hz), 7. 15 (1 H, s), 7. 06 (1 H, s), 7. 01 (1 H, d, J=8. 43 Hz), 6. 87 (1 H, s), 5. 87-5. 78 (1 H, m), 4. 44 (4 H, d, J=6. 92 Hz), 2. 90-2. 78 (4 H, m), 2. 15-2. 06 (2 H, m), 1. 68 (5 H, s), 1. 42 (6 H, d, J=6. 59 Hz)。LCMS (方法F): R_T = 2. 57分, $M+H^+$ = 436

【0508】

実施例227: 2-ヒドロキシ-1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オン227

66 (350 mg、0. 71 mmol) の溶液、2-ヒドロキシイソブチル酸 (111 mg、1. 07 mmol)、EDCI (327 mg、1. 7 mmol、HOBt (230 mg、1. 7 mmol) 及びDIPEA (0. 36 mL、2. 13 mmol) の溶液を室温で5時間攪拌した後、飽和水性炭酸水素ナトリウムを加えた。得られた混合物をDCM (2×30 mL) で抽出し、組み合わせた抽出物をブラインで洗浄し、ついで乾燥させ ($MgSO_4$)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中0から5% MeOH 勾配) で精製し、凍結乾燥させて、227を白色固形物として得た (141 mg、43%)。 ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8. 31 (1 H, d, J=8. 29 Hz), 7. 82 (1 H, s), 7. 78 (1 H, s), 7. 03 (1 H, d, J=8. 38 Hz), 6. 90 (1 H, s), 5. 85-5. 77 (1 H, m), 4. 69 (2 H, d, J=13. 25 Hz), 4. 48 (4 H, t, J=7. 99 Hz), 2. 91-2. 74 (4 H, m), 1. 85 (2 H, d, J=13. 04 Hz), 1. 63-1. 49 (2 H, m), 1. 49 (6 H, d, J=6. 64 Hz), 1. 37 (6 H, s)。LCMS: R_T = 3. 92分, $M+H^+$ = 465

【0509】

実施例228: (2S)-2-ヒドロキシ-1-(3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)プロパン-1-オン228

48をパラジウム触媒下、鈴木条件で3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと反応させて3-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。MS (ESI+) 531. 2。

3-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを酸と反応させて、8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS (ESI+) 431. 2。

8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをDIPEA、HATU、及びL-乳酸とカップリングさせて228を得た。MS (ESI+) 503. 2。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 45 (d, J=1. 7, 1 H), 8. 37 (d, J=8. 4, 1 H), 8. 12 (s, 1 H), 7. 89 (s, 1 H), 7. 42 (dd, J=8. 4, 1. 7, 1 H), 7. 32 (d, J=1. 7, 1 H), 5. 92-5. 74 (m, 1 H), 5. 34-5. 25 (m, 1 H), 5. 21 (t, J=5. 5, 1 H), 4. 84-4. 66 (m, 1 H), 4. 60-4. 53 (m, 1 H), 4. 52 (s, 4 H), 4. 40-4. 31 (m, 1 H)

, 4.26–4.09 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6, 6H), 1.22 (d, J=6.7, 3H)

【0510】

実施例229: 2-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール229

5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンを53aと反応させ、逆相HPLCによる水性HCl精製(49mg)でのTHP除去後に、229を得た。
LCMS: 421.2

10

【0511】

実施例230: 2-(3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノール230

DCM中の8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンの溶液に(tert-ブチル-ジメチル-シランイルオキシ)-アセトアルデヒド及び酢酸と続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加えた。反応物を室温で約5時間を攪拌し、1NのNaOHでクエンチした。DCMを加え、混合物を3回DCMで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中0–10%のMeOH)で精製して、8-(1-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シランイルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-イル}-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン、MS (ESI+) 589.3を得、これを酸で処理して230を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.4, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.3, 1H), 7.32 (d, J=1.6, 1H), 5.90–5.78 (m, 1H), 4.97 (quin, J=6.9, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.47 (t, J=5.4, 1H), 3.73 (t, J=7.6, 2H), 3.47–3.37 (m, 4H), 2.58 (t, J=7.7, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6, 6H)

20

30

【0512】

実施例231: 5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン231

5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンをカーボン担持10%Pdの存在下で水素化し、逆相HPLCの後に231を得た。LCMS: 311.2。

【0513】

実施例232: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン232

40

25mLの丸底フラスコに9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン411(1.0g, 2.6mmol)、ビスピナコール酸ビスボロネート(0.719g, 2.83mmol)、酢酸カリウム(0.76g, 7.7mmol)及びDCMとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(0.21g, 0.26mmol)を窒素雰囲気下で充填した。組み合わせた混合物をジメチルスルホキシド(8.5mL)で希釈し、85℃で12時間加熱した。反応混合物をついで室温まで冷却し、水とDCMで希釈した。相を分配し、水性部分をDCMで3回抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、232をプロチオ-脱ハロゲン化

50

副産物 (66 mg、収率7%) として得た。MS (ESI+) m/z 310. 2 (M+H⁺) , 計算値310. 4。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8. 41 (dd, J=8. 0, 1. 6 Hz, 1H) , 7. 89 (s, 1H) , 7. 33 (dd, J=11. 0, 4. 3 Hz, 1H) , 7. 16 (t, J=7. 6 Hz, 1H) , 7. 07 (d, J=8. 1 Hz, 1H) , 5. 83 (dt, J=13. 0, 6. 6 Hz, 1H) , 4. 51 (q, J=5. 6 Hz, 4H) , 2. 26 (s, 3H) , 1. 46 (d, J=6. 6 Hz, 6H)

【0514】

実施例233: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン233

10

5. 0 mLのエタノール及び5. 0 mLのTHF (5. 0 mL、62 mmol) 中の22 (82. 7 mg、0. 250 mmol) 、カーボン担持10%パラジウム (0. 1:0. 9、パラジウム:カーボンブラック、83 mg) 及びTEA (0. 104 mL、0. 750 mmol) を1 atmで3時間水素化した。触媒を濾過除去し、濾過物を濃縮し、残留物をアセトニトリル勾配のRP HPLCで精製して、233を得た。収率32 mg (43%)。MS (ESI+) : 297. 2。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8. 40 (s, 1H) , 8. 30 (d, J=5. 2, 1H) , 8. 25 (d, J=5. 2, 1H) , 8. 08 (s, 1H) , 7. 94 (s, 1H) , 5. 87 (dt, J=13. 0, 6. 6, 1H) , 4. 60 (dd, J=13. 1, 5. 5, 4H) , 1. 49 (d, J=6. 6, 6H)。

20

【0515】

実施例234: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン234

1,4-ジオキサン (8. 0 mL) 中の22 (132 mg、0. 400 mmol) 、1-メチル-ピペラジン (88. 7 μL、0. 800 mmol) 、酢酸パラジウム (44. 9 mg、0. 200 mmol) 、2,8,9-トリ-*i*-ブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン (71. 0 μL、0. 200 mmol) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド (38. 4 mg、0. 400 mmol) の混合物を脱気した。反応物に200ワットで120℃、30分間マイクロ波を照射した。混合物を濾過し、濾過物を真空下で濃縮した。残留物を水とEtOAc間で分配した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物を、DCM中に1%のアンモニアを含むメタノールの5-10%勾配を使用して4 gシリカカラムで精製した。収量50 mg (30%)。MS: 395. 2。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8. 04 (s, 1H) , 8. 03 (s, 1H) , 7. 94 (s, 1H) , 7. 63 (s, 1H) , 5. 69 (dt, J=13. 3, 6. 6, 1H) , 4. 61-4. 53 (m, 2H) , 4. 49-4. 41 (m, 2H) , 3. 41 (s, 4H) , 2. 45 (s, 4H) , 2. 23 (s, 3H) , 1. 50 (d, J=6. 6, 6H)。

30

【0516】

実施例235: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピリミジン-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン235

40

48を5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジンと、パラジウム触媒下、鈴木条件下で反応させて235を得た。MS (ESI+) 388. 2。 ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9. 24-9. 20 (m, 3H) , 8. 54 (d, J=8. 4, 1H) , 7. 96 (s, 1H) , 7. 65 (dd, J=8. 4, 1. 4, 1H) , 7. 58 (d, J=1. 2, 1H) , 5. 96-5. 71 (m, 1H) , 4. 57 (s, 4H) , 2. 26 (s, 3H) , 1. 48 (d, J=6. 6, 6H)

【0517】

50

実施例 236: 9-(5-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 236

48を3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジンと、パラジウム触媒下、鈴木条件下で反応させて236を得た。MS (ESI+) 405.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, J=2.6, 1H), 8.52 (d, J=8.4, 1H), 8.19-8.14 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (dd, J=8.3, 1.3, 1H), 7.54 (d, J=1.4, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 4.57 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.6, 6H)

10

【0518】

実施例 237: 2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル 237

5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンを亜鉛シアン化物と反応させ、逆相HPLC後に237を得た。LCMS: 336

【0519】

実施例 238: N-(5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド 238

20

48をN-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミドと、パラジウム触媒下、鈴木条件下で反応させて238を得た。MS (ESI+) 444.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, J=8.4, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.4, 1H), 7.43 (d, J=1.4, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 4.55 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.47 (d, J=6.6, 6H)

【0520】

30

実施例 239: 9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン 239
工程 1: メチル-9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシレート

攪拌棒を備えたマイクロ波フラスコにおいてアセトニトリル (10.00 mL、191.5 mmol) 中の1-(2-(2-ブロモ-5-クロロフェノキシ)エチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸メチルに炭酸セシウム (0.9036 g、2.773 mmol) を加えた。混合物をシリンジによって窒素をバブリングして脱気した。テトラエチル塩化アンモニウム (0.2298 g、1.387 mmol)、酢酸パラジウム (0.1556 g、0.6933 mmol)、及びヨウ化銅 (I) (0.02641 g、0.1387 mmol) を各々加え、容器にクリンプして密封した。次に、フラスコを攪拌しながら165℃に18分間マイクロ波で加熱した。ひとたび反応物が室温まで冷却されたところで、粗物質をセライト (登録商標) で濾過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、メチル-9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシレートを15%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.05 (s, 3H)。LRMS m/z 計算値 (C₁₂H₁₀ClN₃O₃): 279.04107, 実測値: 280.0 [M+1]

40

【0521】

50

工程 2 :

メチル-9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキシレート (0.144 g、0.515 mmol) を 3:2:1 の THF:MeOH:H₂O (5.0 mL) に溶解させ、4 N の水性 LiOH (0.644 mL) で処理した。混合物を 30 分間 25 °C で攪拌した。反応物を 1 N の水性 HCl (1.0 mL) でクエンチし、溶液を EtOAc で抽出した (3 × 20 mL)。組み合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸を得た (収率 89%)。

【0522】

10

工程 3 :

DMF (1.20 mL、15.4 mmol) 中の 9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボン酸 (0.137 g、0.515 mmol) に N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.587 g、1.54 mmol) 及び 6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.262 g、1.54 mmol) を加えた。混合物を激しく攪拌し、NH₄Cl (0.220 g、4.12 mmol) を加えた。10 分後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.359 mL、2.06 mmol) を加えた。反応物を室温で 3 時間攪拌した。ついで、反応物を濃縮し、乾固させ、水で洗浄した。粗生成物を DCM/MeOH で溶出するシリカゲルプラグと、ついで逆相 HPLC で精製して、9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミドを得た (収率 5.3%)

【0523】

20

工程 4 :

トルエン (0.160 mL、1.50 mmol) 中の 9-クロロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド (0.053 g、0.020 mmol) に 1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.0150 mL、0.113 mmol) を加え、混合物を攪拌しながら 102 °C で 2 時間密封したフラスコで加熱した。次に、反応混合物を冷却し、濃縮乾固させ、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.00376 g、0.0340 mmol) 及び酢酸 (0.0938 g、1.56 mmol) を加え、反応物を密封し、102 °C に一晩攪拌しながら加熱した。ついで、反応物を濃縮乾固し、DMF 中に取り上げ、逆相 HPLC で精製して、9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピンを 98% 収率で得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.84–5.66 (m, 1H), 4.84–4.70 (m, 2H), 4.62–4.47 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)。LRMS m/z 計算値 (C₁₅H₁₅ClN₆O): 330.09959, 実測値: 331.1 [M+1]

【0524】

30

実施例 241: 5-(9-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン 241

5-(8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンを 3-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンと鈴木パラジウムカップリング条件で反応させた。粗生成物を逆相 HPLC で精製して、241 を得た。LCMS: 406.2

【0525】

実施例 242: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(テ

40

50

トラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン242

1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾールを2-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾールの水素によるパラジウム還元によって調製した。

無水DMF (2.5 mL) 中の194 (250 mg、0.67 mmol) 及び1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾール (204 mg、0.73 mmol) の混合物に窒素下でCsF (254 mg、1.68 mmol)、CuI (13 mg、0.067 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (39 mg、0.034 mmol) を加えた。反応混合物を130℃で40分間マイクロ波で加熱した。室温で冷却し、得られた混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、pre-TLC (100% EtOAc) で精製して、242を黄色固形物として得た (49.3 mg、収率: 17%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.92–5.89 (m, 1H), 5.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.55–4.52 (m, 4H), 4.04 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60–3.56 (m, 1H), 2.29–1.90 (m, 3H), 1.58–1.48 (m, 9H)。MS: (ESI, m/z) = 446 [M+H]⁺

【0526】

実施例243: 3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド243

9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン411及び2-メチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸エチルを鈴木パラジウムカップリング条件下で (Pd(dppf)Cl₂、Cs₂CO₃) と反応させ、3-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチルを得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 490 (M+H)、水中の水酸化リチウムで水素化させ、ついで対応する酸を塩化アンモニウム、HATU、ジイソプロピルエチルアミン及びDMFを用いて処理して243を得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 461 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, J = 8.4, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.7, 2H), 7.25 (d, J = 1.7, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.82 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.51 (s, 4H), 4.30 (dd, J = 13.5, 7.6, 1H), 4.02 (dd, J = 13.5, 7.0, 1H), 2.91 (dd, J = 14.3, 7.1, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6, 5H), 1.01 (d, J = 7.0, 3H)

【0527】

実施例244: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピリジン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン244

48を3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジンと反応させて244を得た。MS (ESI⁺) 387.2

【0528】

実施例245: 5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ

10

20

30

40

50

ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-N, N-ジメチルピリミジン-2-アミン 245

48をジメチル-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イル]-アミンと反応させて245を得た。MS (ESI+) 431.2

【0529】

実施例246: 5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-N-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン 246

5-(9-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-N-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミンを10% Pdカーボンの存在下で水素化させ、逆相HPLC後に246を得た。LCMS: 325.2

【0530】

実施例247: N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 247

THF中の66 (350mg、0.71mmol)の懸濁液に炭酸カリウム (245mg、1.78mmol)と、続いてN-イソプロピル-2-クロロアセトアミド (106mg、0.78mmol)を加え、反応混合物を18時間室温で攪拌した後、50℃で2時間加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から5% MeOH勾配)に供して247を白色固形物として得た (180mg、53%)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.28 (1H, d, J=8.28Hz), 7.86 (1H, d, J=0.63Hz), 7.85 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=8.18Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.36, 1.77Hz), 6.89 (1H, d, J=1.72Hz), 5.88-5.79 (1H, m), 4.48-4.41 (4H, m), 3.89-3.83 (1H, m), 2.89-2.79 (4H, m), 2.13 (2H, td, J=10.70, 4.11Hz), 1.74-1.64 (4H, m), 1.43 (6H, d, J=6.60Hz), 1.04 (6H, d, J=6.59Hz)。1プロトンは溶媒ピークによって不明瞭。LCMS: R_T = 2.94 分, M+H⁺ = 478

【0531】

実施例248: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド 248

50%水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) 及びDCM (2.5mL) の二相混合物を2-ブromo-2,N-ジメチル-プロピオンアミド (121mg、0.67mmol)、臭化テトラブチルアンモニウム (118mg、0.37mmol) 及びDCM (1mL) 中の66 (300mg、0.61mmol) の溶液で処理した。得られた混合物を室温で3時間攪拌した後、更なる臭化テトラブチルアンモニウム (118mg、0.37mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水で洗浄した。組み合わせた水性抽出物をDCMで洗浄し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から5%の5% MeOH勾配)に供し、ついでジエチルエーテルで粉碎して248をクリーム色の固形物として得た (120mg、41%)。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.27 (1H, d, J=8.26Hz), 7.86 (1H, d, J=0.63Hz), 7.85 (1H, s), 7.64 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=8.34, 1.75Hz), 6.91 (1H, d, J=1.70Hz), 5.88-5.78 (1H, m), 4.48-4.42 (4H, m), 2.74 (2H, d, J=10.86Hz), 2.59 (3H, d, J=4.75Hz), 2.17-2.08 (2H, m), 1.75-1.69 (4H, m), 1.43 (6H, d, J=6.6

10

20

30

40

50

0 Hz), 1.05 (6H, s)。1プロトンは溶媒ピークによって不明瞭。LCMS: $R_T = 2.78$ 分, $M+H^+ = 478$

【0532】

実施例249: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルエタンスルホンアミド249

66をN,N-ジメチルエタンスルホンアミドと反応させ249を白色固形物として得た。 ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.28 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 0.63$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 8.37, 1.77$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 1.72$ Hz), 5.88-5.80 (1H, m), 4.48-4.42 (4H, m), 3.23-3.15 (2H, m), 2.95 (2H, d, $J = 11.09$ Hz), 2.74 (6H, s), 2.68-2.60 (2H, m), 2.09-1.98 (2H, m), 1.73 (2H, d, $J = 12.61$ Hz), 1.64-1.55 (2H, m), 1.43 (6H, d, $J = 6.61$ Hz)。1プロトンは溶媒ピークによって不明瞭。LCMS: $R_T = 2.90$ 分, $M+H^+ = 513$

【0533】

実施例250: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド250

4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを52 (500mg、1.12mmol)及び4-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル垂鉛ヨージド (1.68mmol) から調製し、4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (569mg、100%) を得た。LCMS: $R_T = 4.79$ 分, $M+H^+ = 493$ 。

【0534】

ジオキサン (15mL) 及びメタノール (5mL) 中の4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (569mg、1.16mmol) の溶液にジオキサン (15mL) 中の4MのHClを加え、反応混合物を20時間室温で攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル及びメタノールの混合物中で粉砕して2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩を黄褐色の固形物として得た (212mg、43%)。LCMS: $R_T = 2.34/2.66$ 分, $M+H^+ = 393$ 。

【0535】

DMF (1.5mL) 中の2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 (120mg、0.28mmol) の混合物を炭酸カリウム (97mg、0.7mmol) と、続いてブromoアセトアミド (43mg、0.336mmol) で処理し、室温で18時間攪拌した。反応混合物をEtOAc/メタノールで希釈し、水で洗浄し、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた固形残留物をメタノールから再結晶化させて、250を白色固形物として得た (51mg、41%)。 ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.27 (1H, d, $J = 8.28$ Hz), 7.81 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 8.36, 1.78$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 1.72$ Hz), 5.81-5.73 (1H, m), 4.45-4.41 (4H, m), 2

. 89-2. 82 (2H, m), 2. 83 (2H, s), 2. 20 (3H, s), 2. 16-2. 07 (2H, m), 1. 72-1. 66 (4H, m), 1. 40 (6H, d, $J = 6. 61 \text{ Hz}$)。1プロトンは溶媒ピークによって不明瞭。LCMS: $R_T = 2. 97$ [M+H]⁺ = 450

【0536】

実施例251: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸251

DMF (50 mL) 中の4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (5 g, 0. 03 mol) 及び炭酸セシウム (10 g, 0. 03 mol) の溶液に2-ブロモイソブチル酸エチル (4. 2 mL, 0. 03 mol) を加えた。反応物を110℃に加熱し、一晚攪拌した。反応物を室温で冷却し、H₂Oで希釈し、水性層をEtOAc (2×) で抽出し、組み合わせた有機部分をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物は二つの異性体の混合物であり、これをついでヘキサンで粉砕することで分離し、所望の生成物2-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン酸エチルを単離した。LC/MS (ESI⁺): m/z 309 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7. 89 (d, $J = 4. 1$, 1H), 7. 84 (s, 1H), 4. 22-4. 08 (m, 2H), 1. 85 (d, $J = 7. 6$, 6H), 1. 36-1. 31 (m, 12H), 1. 20 (td, $J = 7. 1, 2. 8$, 3H)。

【0537】

9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン411及びエチル2-メチル-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパネートを鈴木条件下でカップリングさせて、2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチルを得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 490 (M+H)

【0538】

2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチル (750 mg, 0. 0015 mol) をMeOH (10 mL) 中の1MのLiOH/H₂O (1. 6 mL) で処理した。反応物を室温で2時間攪拌した。混合物を10%のクエン酸水溶液でpH=5となるまで酸性化し、EtOAcで2回抽出し、MgSO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗物質をPrep HPLCで精製して251を得た。LC/MS (ESI⁺): m/z 462 (M+H)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8. 44 (s, 1H), 8. 36 (d, $J = 8. 4$, 1H), 7. 97 (s, 1H), 7. 86 (s, 1H), 7. 44 (dd, $J = 8. 4, 1. 7$, 1H), 7. 35 (d, $J = 1. 7$, 1H), 5. 82 (dt, $J = 13. 1, 6. 6$, 1H), 4. 52 (s, 3H), 2. 25 (s, 2H), 1. 78 (s, 4H), 1. 45 (t, $J = 13. 9$, 4H)

【0539】

実施例252: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール252

2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを1-(4-ブロモ-イミダゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オールと反応させて252を得た。MS (ESI⁺) 448. 3

【0540】

実施例253：5-(9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン253

89 (0.200 mg、0.47 mmol) を1,2-ジクロロエタン (3 mL、40 mmol) に溶解させ、TFA (3 mL、40 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応の完了をLCMSで確認し、反応混合物を真空下で濃縮した。粗固形物をHPLCにより精製して、253 (18.3 mg、収率12%) を得た。

【0541】

実施例254：2-(4-(2-(3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール254

8-ブロモ-2-(5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールとマイクロ波条件下で反応させて、254を得た。MS (ESI+) 378.2

【0542】

実施例255：2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)エタノール255

化合物256 (90 mg、0.18 mmol) を3 mLのメタノールに溶解させ、HCl-メタノール (3 mL、4 M) を0℃で滴下して加えた。混合物を室温までゆっくりと温め、室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をEtOAcで洗浄して、65 mgの255をHCl塩として得た。収率=82%。¹H NMR(CDC13, 400 MHz) δ 8.65-8.61 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 5.81-5.78 (m, 1H), 4.68-4.60 (m, 4H), 4.31-4.29 (m, 2H), 3.95-3.92 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.65 (d, J=1.2 Hz, 6H)。LC-MS: m/z = 404 [M+H⁺]

【0543】

実施例256：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン256

4-ヨード-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾールをDMF中の4-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール、Cs₂CO₃及び2-(2-ブロモ-エトキシ)-テトラヒドロピランの反応により調製した。DCM (10 mL) 中の4-ヨード-2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-1H-イミダゾール (500 mg、1.9 mmol) の混合物に臭化エチルマグネシウム (0.7 mL、3 mol/L、2.2 mmol) を-78℃で加えた。混合物の温度をゆっくりと約10℃にまで温め、再び冷却した。塩化トリメチルスズ (2.2 mL、1 mol/L、2.2 mmol) を-78℃で滴下して加えた。添加後、温度をゆっくりと室温まで温めた。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、ついでDCMで抽出した。有機物を水で2回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して0.44 gの2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾールを得た。収率=63%。¹H NMR(CDC13, 400 MHz): δ 7.04 (s, 1H, ArH), 3.71 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.29 (s, 6H), 0.06 (s, 9H)。LC-MS: m/z = 375 [M+H⁺]

【0544】

10

20

30

40

50

ジオキサン (2 ml) 中の 194 (300 mg、0.8 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (93 mg、0.08 mmol)、2-メチル-1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾール (600 mg、1.6 mmol) の混合物に約 2 分間 N₂ をバブリングし、120℃で 35 分間マイクロ波照射下で攪拌した。濾過し、濃縮して、pre-TLC (EtOAc) によって精製して、130 mg の 256 を得た。収率 = 32%。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.44-8.42 (m, 1H, ArH), 7.81 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.51-4.95 (m, 1H), 4.45-4.44 (t, 1H), 4.39-4.38 (m, 2H), 4.38-4.37 (m, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 4.00-4.97 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.48-1.47 (m, 2H) LC-MS: m/z = 504 [M+H⁺]

【0545】

実施例 257: 5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピリミジン-2-アミン 257

48 を 5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリミジン-2-イルアミンと反応させて 257 を得た。MS (ESI⁺) 403.2

【0546】

実施例 258: 5-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン 258

10-ブromo-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを 6-フルオロピリジン-3-イルボロン酸と反応させて 10-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン (0.121 g、39%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, J = 2.4, 1H), 8.52 (d, J = 2.6, 1H), 8.25 (td, J = 8.2, 2.7, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5, 2.5, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.8, 1H), 7.19 (d, J = 8.5, 1H), 5.69 (dt, J = 13.3, 6.6, 1H), 4.56 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6, 6H)。MS (ESI⁺): m/z 405.2 (M+H)

10-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを HCl で加水分解して 258 を得た (0.028 g、25%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.4, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 9.5, 2.8, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 2.5, 1H), 7.10 (d, J = 8.5, 1H), 6.47 (d, J = 9.5, 1H), 5.70 (dt, J = 13.2, 6.5, 1H), 4.52 (q, J = 5.8, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.6, 6H)。MS (ESI⁺): m/z 403.2 (M+H)。

【0547】

実施例 261: N-(アゼチジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-アミン 261

1,4-ジオキサン (1.50 mL、19.2 mmol) 中の 22 (90.0 mg、0.272 mmol)、3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (46.9 mg、0.272 mmol)、酢酸パラジウム (6.11 mg、0.0272 mmol)、X

10

20

30

40

50

Phos (13.0 mg、0.0272 mmol) 及びナトリウム-tert-ブトキシド (52.3 mg、0.544 mmol) の溶液をマイクロ波で115℃で20分間加熱した。反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、EtOAcで洗浄した。濾過物を水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、粗中間体3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-イルアミノ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得、これをDCM (10.0 mL) に溶解させた。TFA (0.419 mL、5.44 mmol) を加え、反応物を3時間攪拌した。反応物を濃縮し、r HPLCに供して261を得た。MS: (ESI+) = 367.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.74 (dt, J=13.1, 6.5 Hz, 2H), 4.73-4.60 (m, 3H), 4.58-4.51 (m, 2H), 4.43 (dd, J=12.7, 6.9 Hz, 2H), 4.24 (dt, J=15.9, 5.6 Hz, 1H), 2.77 (m, J=34.8, 13.1, 5.3 Hz, 2H), 1.50 (d, J=6.6, 2.9 Hz, 6H)

【0548】

実施例262: 3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-イルアミノ)プロパン-1,2-ジオール262

1,4-ジオキサン (1.50 mL、19.2 mmol) 中の22 (90.0 mg、0.272 mmol)、(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メタンアミン(0.0353 mL、0.272 mmol)、酢酸パラジウム (6.11 mg、0.0272 mmol)、XPhos (13.0 mg、0.0272 mmol) 及びナトリウム-tert-ブトキシド (52.3 mg、0.544 mmol) の溶液をマイクロ波で115℃で20分間加熱した。反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、ついでEtOAcですすいだ。濾過物を水とブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して中間体N-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メチル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-アミンを得、これにジオキサン (5.00 mL) 中の4.00 Mの塩化水素を加えた。反応物を3時間攪拌した。反応物を濃縮し、HPLCに供して262を得た。MS: (ESI+) = 386.2. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.86 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.78 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.61-4.46 (m, 3H), 4.46-4.33 (m, 2H), 3.64 (dd, J=11.4, 5.3 Hz, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.21-3.10 (m, 1H), 1.49 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0549】

実施例263: 3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン263

203の手順に従って、10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを0.756 g、62%調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 8.24 (d, J=4.7, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (d, J=9.4, 1H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.5, 1H), 5.70 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.57 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6, 6H)。MS (ESI(+)): m/z 405.2 (M+H)

10

20

30

40

50

10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-
-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼ
ピンをHClで加水分解して263を得た(0.412g、収率70%)。¹H NMR
(500MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.86 (d, J=2.3, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (ddd, J=9.0, 7.7, 2.2, 2H),
, 7.37 (d, J=5.0, 1H), 7.06 (d, J=8.5, 1H), 6.31 (t, J=6.6, 1H), 5.73 (dt, J=13.2, 6.6, 1H), 4.61-
4.47 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (d, J=6.6, 6H)。MS (ESI(+)) : m/z 403.2 (M+H)。

【0550】

実施例265: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,
6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2-メチル
-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール265

1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-4-ヨード-2-
メチル-1H-イミダゾールをDCM中の1-(4-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール-1-
-イル)-2-メチルプロパン-2-オール、ルチジン、トリメチルスルホン酸tert-ブチ
ルジメチルシリル(TBSOTf)の反応により得た。

DCM(15mL)中の1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプ
ロピル)-4-ヨード-2-メチル-1H-イミダゾール(1.5g、3.8mmol)の混合
物に臭化エチルマグネシウム(1.9mL、3mol/L、5.7mmol)を-78℃
で加えた。混合物の温度を約10℃までゆっくりと温め、再び冷却した。塩化トリメチル
スズ(6.5mL、1mol/L、6.5mmol)を-78℃で滴下して加えた。添加
後、温度をゆっくりと室温まで温めた。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液に注ぎ、ついで
DCMで抽出した。有機物を2回水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、
0.44gの1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-2-
メチル-4-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾールを得た。収率=63%。¹H N
MR(CDC13, 400MHz) : δ 7.04 (s, 1H, ArH), 3.74 (s,
2H), 2.43 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 6H), 0.88 (s, 9H),
, 0.29 (s, 6H), 0.03 (s, 8H)。LC-MS : m/z = 375 [M+
H+]

【0551】

ジオキサン(2mL)中の194(300mg、0.8mmol)、Pd(PPh₃)₄
(93mg、0.08mmol)、1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-
メチルプロピル)-2-メチル-4-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾール(690m
g、1.6mmol)の混合物に2分間N₂をバブリングさせ、マイクロ波照射下におい
て120℃で35分間攪拌し、pre-TLC(純粋なEtOAc)で精製して160m
gの9-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-2-メチ
ル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-
イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た。収率
=46%。LC-MS : m/z = 548 [M+H⁺]

9-(1-(2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロピル)-2-メチル-
1H-イミダゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イ
ル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(110mg、
0.196mmol)を5mLのTHFに溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム(
102mg、0.392mmol)を0℃で加えた。温度をゆっくりと室温まで温め、室
温で一晩攪拌した。濃縮し、残留物をEtOAc-水で分割して、30mgの265を得
た。収率=36%。¹H NMR(CDC13, 400MHz) : δ 8.48 (d, J=8
.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.47
(m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.03-5.99 (m, 1H), 4.51-4
.43 (m, 4H), 3.85 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.65-1.5

6 (m, 6H), 1.28–1.26 (m, 6H)。LC-MS: $m/z = 433$ [M+H⁺]

【0552】

実施例269: 3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン269

1,2-ジメトキシエタン (3.00 mL、28.9 mmol) 中の10-(2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピン (0.087 g、0.22 mmol) を10%の水性HCl (3 mL) に加えた。反応物を攪拌し、80℃で一晩加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して、269を得て、rHPLCで分析した。MS: (ESI+) = 390.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.45–8.39 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.47 (dd, J=6.1, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (t, J=6.7 Hz, 1H), 5.91 (dt, J=13.3, 6.7 Hz, 2H), 5.91 (dt, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J=13.1, 5.5 Hz, 4H), 1.52 (d, J=6.6 Hz, 6H)。

【0553】

実施例270: 2-(5-(9-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロパン-1-オール270

マイクロ波バイアルにTHF (2.0 mL) 及び水 (2.0 mL) 中の2-[5-(8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-3-メチル-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロパン-1-オール (0.140 g、0.000346 mol) 及びリン酸カリウム (0.220 g、0.00104 mol) を充填した。混合物に十分にN₂をバージした。2-シクロプロピル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.189 mL、0.00104 mol) 及びPd(PPh₃)₄ (0.0400 g、0.0000346 mol) を加え、バイアルを直ぐに密封した。反応物をマイクロ波で120℃で20分間加熱した。反応物をDCMで希釈し、セライト (登録商標) で濾過した。飽和NH₄Clを加え、混合物をDCMで3回抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質を逆相HPLCで精製して、35 mgの270を白色固形物として得た。MS (ESI+) 366.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.86 (dd, J=8.4, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.73–5.57 (m, 1H), 4.85 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.50–4.43 (m, 4H), 3.76 (ddd, J=10.7, 7.56.0 Hz, 1H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.97–1.85 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.02–0.93 (m, 2H), 0.75–0.67 (m, 2H)

【0554】

実施例271: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン271

265の手順に従って、194の混合物と位置異性体2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-4-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾール及び2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5-(トリメチルスタンニル)-1H-イミダゾールの混合物を反応させて、9-(1-((2-(tert-ブチルジメチルシリル)エトキシ)メチル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得、これをエタノール (3 mL) に溶解させた (360 mg、0.71 mmol)

)。混合物にHCl-メタノール(3 mL、4 mol/L)を0℃で滴下して加えた。30分後、温度を70℃にまで温め、一晚攪拌した。濃縮し、残留物をTEAで塩基性にし、pre-TLCで精製して、240 mgの271を得た。収率=91%。¹H NMR (MeOD, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.72-5.72 (m, 1H), 4.65-4.64 (m, 2H), 4.60-4.59 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.63-1.62 (d, J=6.8 Hz, 6H)。LC-MS: m/z=376 [M+H⁺]

【0555】

実施例272: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール272

無水DMF(4 mL)中の194(500 mg、1.336 mmol)及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(509 mg、2.004 mmol)の混合物に窒素下でKOAc(393 mg、4.01 mmol)及びPd(dppf)Cl₂(50 mg、0.067 mmol)を加えた。反応混合物を120℃で20分間マイクロ波下で加熱した。室温まで冷却し、濃縮して、粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=3:1~1:2)で精製して、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを黄色の固形物として得た(275 mg、収率:49%)。LCMS: (ESI, m/z)=422 [M+H]⁺

【0556】

無水DMF(2 mL)中の2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン(200 mg、0.48 mmol)及び1-(4-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール(166 mg、0.71 mmol)の混合物に窒素下でCsF(180 mg、1.19 mmol)、CuI(9 mg、0.048 mmol)及びPd(PPh₃)₄(27 mg、0.024 mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波下、130℃で40分間加熱した。室温まで冷却し、得られた混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、pre-HPLCで精製して272を白色固形物として得た(34.9 mg、収率:16%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.23-7.11 (m, 3H), 5.93-5.89 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 4H), 3.74-3.66 (m, 5H), 1.46 (dd, J=6.4 Hz, 6H), 1.24 (brs, 6H)。MS: (ESI, m/z)=448 [M+H]⁺

【0557】

実施例274: N-tert-ブチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド274

THF(5 mL)中の66(300 mg、0.61 mmol)の懸濁液に炭酸カリウム(295 mg、2.13 mmol)及びN-tert-ブチル-2-クロロアセトアミド(100 mg、0.67 mmol)を加えた。混合物を5日間攪拌し、DCMで希釈し、水で洗浄した(2×30 mL)。有機相を乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉碎し、274をクリーム色の固形物として得た(169 mg、0.34 mmol、56%)。LCMS: R_T=3.12分, [M+H]⁺=492。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.29 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.86 (1H, d, J=0.63 Hz), 7.85 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.03 (1H, dd, J=8.36, 1.77 Hz), 6.89 (

1 H, d, $J = 1.71 \text{ Hz}$), $5.90 - 5.80$ (1 H, m), $4.48 - 4.41$ (4 H, m), 2.85 (2 H, d, $J = 11.24 \text{ Hz}$), 2.81 (2 H, s), $2.20 - 2.09$ (2 H, m), $1.78 - 1.67$ (2 H, m), $1.70 - 1.58$ (2 H, m), 1.44 (6 H, d, $J = 6.60 \text{ Hz}$), 1.25 (9 H, s)。1 H は溶媒により不明瞭。

【0558】

実施例 275: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1 H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド 275

DMF (10 mL) 中の 48 (1.2 g、3.09 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.8 g、5.82 mmol)、PdCl₂dppf・DCM (339 mg、0.46 mmol) 及び炭酸カリウム (1.9 g、13.9 mmol) の懸濁液を脱気し、窒素雰囲気下において 1.5 時間 90 °C で加熱した。冷却した反応混合物を EtOAc 及び水で希釈し、水性分を EtOAc で抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中 0 から 100 % EtOAc の勾配、最終溶出剤中に 1 % の TEA) で精製して 4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを黄褐色の泡状物として得た (1.5 g、99 %)。LCMS: R_T = 3.77 分, [M+H]⁺ = 491

【0559】

IMS (15 mL) 中の 4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2 H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g、3.06 mmol) の溶液を脱気し、カーボン担持パラジウム (10 % パラジウム、水 50 %、450 mg) で処理し、反応混合物を水素雰囲気下、室温で 18 時間、ついで 40 °C で 8 時間、ついで室温で 18 時間攪拌した。更にカーボン担持パラジウム (10 % パラジウム、50 % 水、450 mg) を加え、40 °C で 8 時間攪拌を続けた後、セライト (登録商標) のパッドを用いて濾過し、真空下で溶媒を除去した。得られた残留物をメタノール (5 mL) に溶解させ、メタノール (10 mL) 中の 3 M の HCl で処理し、室温で 1.5 時間攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉砕して、2-(2-イソプロピル-5-メチル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩を黄色固形物として得た (1.26 g、79 %)。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.03 (2 H, s), 8.37 (1 H, d, $J = 8.31 \text{ Hz}$), 8.17 (1 H, s), 7.06 (1 H, dd, $J = 8.37, 1.7 \text{ Hz}$), 6.92 (1 H, d, $J = 1.7 \text{ Hz}$), 5.78 (1 H, m), 4.54 (4 H, d, $J = 17.19 \text{ Hz}$), 3.35 (2 H, d, $J = 12.43 \text{ Hz}$), 2.98 (2 H, m), 2.87 (1 H, m), 2.38 (2 H, s), 2.08-1.78 (4 H, m), 1.49 (6 H, d, $J = 6.57 \text{ Hz}$)

【0560】

2-(2-イソプロピル-5-メチル-2 H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3 a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 (150 mg、0.35 mmol) の懸濁液に TEA (107 µL、0.77 mmol) を加え、続いて 2-クロロ-N-メチル-アセトアミド (41 mg、0.38 mmol) を加えた。得られた混合物を一晩攪拌し、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (13 mg、0.04 mmol) を加え、反応物を 24 時間攪拌した。混合物を水で洗浄し、ついで DCM (×5) 中の 10 % MeOH で抽出した。組み合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真

空下で濃縮してフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0-10%のMeOH勾配) で二回精製して275を得た (23mg、0.05mmol、14%)。LCMS: R_T = 2.63分, [M+H]⁺ = 464. ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.42 (1H, d, J = 8.30Hz), 7.59 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.35, 1.83Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.79Hz), 5.91-5.81 (1H, m), 4.48-4.44 (2H, m), 4.42-4.36 (2H, m), 3.13-2.91 (4H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.98Hz), 2.56-2.48 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.33 (2H, s), 1.87 (2H, s), 1.78 (2H, s), 1.54 (6H, d, J = 6.65Hz)。NHは観察されず。

10

【0561】

あるいは、THF (5mL) 中の66 (300mg、0.61mmol) の懸濁液にTEA (291μL、2.10mmol) 及び2-ブロモ-N-メチル-アセトアミド (102mg、0.67mmol) を加えた。混合物を2時間攪拌し、炭酸カリウム (169mg、1.22mmol) を加え、更に2時間攪拌した。反応物をDCMで希釈し、水 (2×20mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで粉碎し、275をクリーム色の固形物として得た (156mg、0.35mmol、57%)。LCMS: R_T = 2.62分, [M+H]⁺ = 450. ¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.29 (1H, d, J = 8.27Hz), 7.86 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 8.33, 1.76Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.71Hz), 5.89-5.79 (1H, m), 4.49-4.42 (4H, m), 2.88 (2H, s), 2.84 (2H, d, J = 10.90Hz), 2.59 (3H, d, J = 4.73Hz), 2.13 (2H, s), 1.77-1.67 (4H, m), 1.44 (6H, d, J = 6.60Hz)。1Hが溶媒により不明瞭。

20

【0562】

実施例276: N-エチル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド276

DCM (2mL) 中の2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 (150mg、0.35mmol) の懸濁液にTEA (107μL、0.77mmol) を加えた。得られた混合物を10分間攪拌し、2-クロロ-N-エチル-アセトアミド (46mg、0.38mmol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (13mg、0.04mmol) を加えた。反応物を室温で4日間攪拌した後、反応物を炭酸水素ナトリウム (飽和、水性) で洗浄した。水性相をDCM (×3) 中10%MeOHで抽出し、組み合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) た後、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0-10%のMeOH勾配) で精製して276を得た (91mg、0.19mmol、55%)。LCMS: R_T = 2.75分, [M+H]⁺ = 478. ¹H NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.43 (1H, d, J = 8.29Hz), 7.59 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.00 (1H, dd, J = 8.34, 1.81Hz), 6.88 (1H, d, J = 1.76Hz), 5.91-5.80 (1H, m), 4.48-4.44 (2H, m), 4.42-4.37 (2H, m), 3.37-3.26 (2H, m), 3.06-2.88 (4H, m), 2.57-2.47 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.30 (2H, s), 1.87 (2H, d, J = 12.74Hz), 1.76 (2H, s), 1.54 (6H, d, J = 6.65Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.26Hz)。

30

40

【0563】

実施例277: N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシ

50

アゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド 277

DCM (2 mL) 中の 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 (150 mg、0.35 mmol) の懸濁液に TEA (107 μ L、0.77 mmol) を加えた。得られた混合物を 10 分間攪拌し、2-クロロ-N-イソプロピル-アセトアミド (52 mg、0.38 mmol) 及びヨウ化テトラブチルアンモニウム (13 mg、0.04 mmol) を加えた。反応物を室温で 4 日間攪拌した後、反応物を炭酸水素ナトリウム溶液 (飽和、水性) で洗浄した。水性相を DCM 中の 10% MeOH で洗浄し ($\times 3$)、組み合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM 中 0–10% の MeOH 勾配) で精製して 277 を得た (88 mg、0.18 mmol、51%)。LCMS: $R_T = 2.85$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492$. ^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3): 8.43 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 8.34$, 1.82 Hz), 6.97 (1H, s), 6.89 (1H, d, $J = 1.76$ Hz), 5.92–5.82 (1H, m), 4.48–4.44 (2H, m), 4.42–4.38 (2H, m), 4.13–4.02 (1H, m), 3.10–2.85 (4H, m), 2.58–2.46 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.35–2.20 (2H, m), 1.94–1.84 (2H, s), 1.81–1.68 (2H, m), 1.54 (6H, d, $J = 6.64$ Hz), 1.16 (6H, d, $J = 6.55$ Hz)

【0564】

実施例 278: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド 278

THF (5 mL) 中の 66 (300 mg、0.61 mmol) の懸濁液に炭酸カリウム (295 mg、2.13 mmol) 及び 2-クロロ-N,N-ジメチル-アセトアミド (82 mg、0.67 mmol) を加えた。反応物を 4 時間攪拌した後、DCM で希釈し、混合物を水で洗浄し (2×30 mL)、乾燥させ (MgSO_4)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM 中 0 から 5% MeOH 勾配) で精製した。得られた物質をジエチルエーテルとついで石油エーテルで粉砕して 278 を白色固形物として得た (85 mg、0.17 mmol、29%)。LCMS: $R_T = 2.72$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464$. ^1H NMR δ (ppm) ($\text{DMSO}-d_6$): 8.28 (1H, d, $J = 8.29$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 0.64$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J = 8.35$, 1.78 Hz), 6.86 (1H, d, $J = 1.73$ Hz), 5.89–5.79 (1H, m), 4.48–4.41 (4H, m), 3.10 (2H, s), 3.00 (3H, s), 2.89 (2H, d, $J = 10.79$ Hz), 2.77 (3H, s), 2.11 (2H, dd, $J = 12.35$, 10.20 Hz), 1.71 (2H, d, $J = 12.52$ Hz), 1.61 (2H, td, $J = 12.15$, 3.73 Hz), 1.44 (6H, d, $J = 6.60$ Hz)。1H は溶媒により不明瞭。

【0565】

あるいは、DCM (1 mL)、メタノール (1 mL) 及び TEA (0.07 mL) 中の 94 (66 mg、0.12 mmol) の溶液を N,N-ジメチル-2-クロロアセトアミド (17 mg、0.14 mmol) 及び TBAI (5 mg) で処理し、室温で 48 時間攪拌し、ついで 30°C で 18 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物を DCM と水の間で分配した。水性層を DCM と DCM 中 10% のメタノールで 3 回抽出し、組み合わせた有機抽出物を、相分離カートリッジを使用して乾燥させた後、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM 中 0 から 10% メタノール勾配) に供して 278 を白色固形物として得た (34 mg、61%)。LCMS: $R_T = 2.26$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 465$. ^1H NMR 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ

: 9.43 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.92 (1H, s), 6.91 (1H, s), 5.91-5.90 (1H, m), 4.60-4.58 (4H, m), 3.15 (2H, s), 3.06 (3H, s), 2.93 (2H, d, $J=11.06$ Hz), 2.82 (3H, s), 2.63 (1H, m), 2.15-2.14 (2H, m), 1.82-1.69 (4H, m), 1.50 (6H, d, $J=6.60$ Hz)

【0566】

実施例280: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b][1,2,4]トリアゾロ[1,5-d][1,4]オキサゼピン88 (表1の化合物280)

トルエン (1.68 mL、15.8 mmol;) 中のアミド87 (0.0485 g、0.211 mmol) に1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (0.158 mL、1.19 mmol) を加え、混合物を密封したフラスコで102℃で攪拌しながら2時間加熱した (スキーム18)。ついで、反応混合物を冷却し、濃縮乾固し、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.0396 g、0.358 mmol) 及び酢酸 (0.934 mL、16.4 mmol) を加え、反応を密封し、102℃に一晩攪拌しながら加熱した。ついで、反応物を濃縮乾固させ、DMFに取り上げ、分取HPLC (アセトニトリル/水) で精製して、トリアゾール88を42%の収率で得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=15.6, 7.8$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.51 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)。LRMS m/z 計算値 C₁₂H₁₆N₆O: 296.13856, 実測値: 297.1 [M+1]。

【0567】

実施例281: 10-フルオロ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン281

90 (0.2 g、0.81 mmol)、ジメチルアセトアミド-ジメチルアセタール (0.36 mL、2.4 mmol)、及びトルエン (10 mL、90 mmol) をビクリュー凝縮カラムを備えた丸底フラスコで組み合わせた。95℃で>24時間加熱し、真空下で濃縮した。残留物を酢酸に溶解し、イソプロピルヒドラジン塩酸塩 (0.11 g、0.97 mmol) を加え、付設したビクリュー凝縮カラムを用いて95℃で4時間加熱した。反応の完了をLCMSによって確認した。真空下で濃縮し、HPLCにより精製して、281を得た (67.7 mg、収率26%、M+1 328.1)

【0568】

実施例282: 9-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン282

NaH (12 mg、0.5 mmol) を充填した100 mLの丸底フラスコにDMF (6 mL) と続いて271 (100 mg、0.25 mmol) を滴下して加えた。約1時間攪拌した後、ヨードメタン (48 mg、0.33 mmol) をTHF中で0℃で滴下して加えた。ついで混合物を室温までゆっくりと温め、2時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、EtOAcで抽出し、有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮してpre-TLC (EtOAc) で精製して50 mg (収率52%) の282を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.04-5.98 (m, 1H), 4.51-4.43 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)、及び15 mg (収率16%) の位置異性体9-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[

1,2-d][1,4]オキサゼピン291 ^1H NMR(CDC13, 400MHz): δ 8.57 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.16 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.06–7.04 (m, 2H), 6.02–5.96 (m, 1H), 4.54–4.52 (m, 2H), 4.48–4.47 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H)。LC-MS: $m/z=389$ [$M+H^+$]。

【0569】

実施例285: 2-(4-(2-(1,3-ジメチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール285

10

51をトルエン中のジメチルアセトアミド-ジメチルアセタールと反応させ、続いて酢酸に溶解させ、メチルヒドラジン塩酸塩で処理して、8-ブロモ-2-(2,5-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS (ESI+) 360.0/362.0

マイクロ波バイアルにアセトニトリル(2.0mL)及び水(2.0mL)中の8-ブロモ-2-(2,5-ジメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(0.150g、0.000416mol)及び酢酸カリウム(0.123g、0.00125mol)を加えた。溶液に十分に N_2 をバージした。1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.148g、0.000458mol)及び $Pd(PPh_3)_4$ (0.0481g、0.000416mol)を加え、バイアルを直ぐに密封した。反応物をマイクロ波で140℃に20分間加熱した。混合物を飽和 NH_4Cl とDCMの間で分配し、DCMで3回抽出した。有機相を組み合わせ、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をDCM(5.0mL)に溶解させ、塩化水素(0.00125mol、ジオキサン中4N、0.31mL)を滴下して加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウムとDCM間で分配し、DCMで3回抽出した。生成物の大部分は水性相中に沈殿した一混合物を濾過し、逆相HPLCに供し、EtOH/MeOHで再結晶化させて、24mgの285を白色固形物として得た。MS (ESI+) 392.2。 ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 8.40 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.4, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.90 (t, $J=5.3\text{ Hz}$, 1H), 4.54–4.48 (m, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.16 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (q, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.24 (s, 3H)

20

30

【0570】

実施例286: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン286

DMF(3.5mL)中の66(300mg、0.61mmol)の溶液に炭酸カリウム(290mg、2.10mmol)及び1-ブロモ-2-メトキシ-エタン(93mg、0.67mmol)を加えた。得られた反応混合物を60℃で4時間攪拌した後、室温まで冷却し、DCMで希釈した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液(飽和、水性)、水及びブラインで順次洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、真空中で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM中0から8%MeOH勾配)で精製し、石油エーテルで粉碎して286を白色固形物として得た(127mg、0.29mmol、48%)。LCMS: $R_T=3.02$ 分, [$M+H$] $^+=437$ 。 ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d.) : 8.28 (1H, d, $J=8.28\text{ Hz}$), 7.86 (1H, d, $J=0.62\text{ Hz}$), 7.85 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=8.36, 1.77\text{ Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=1.72\text{ Hz}$), 5.90–5.80 (1H, m), 4.45 (4H, m), 3.40 (2H, t, $J=5.89\text{ Hz}$),

40

50

3. 20 (3H, s), 2. 93 (2H, d, $J=11.11$ Hz), 2. 01 (2H, dd, $J=12.41, 10.21$ Hz), 1. 70 (2H, d, $J=12.52$ Hz), 1. 58 (2H, ddd, $J=24.42, 12.21, 3.61$ Hz), 1. 44 (6H, d, $J=6.60$ Hz)。3Hが溶媒により不明瞭。

【0571】

実施例287: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド287

2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル (312mg, 0.70mmol) に濃硫酸 (3.5mL) を加えた。得られた混合物を3.5時間室温で攪拌した後、氷に注ぎ、炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。水性混合物をDCM中10%のMeOHで抽出した(×5)。組み合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM中0-10%のMeOH勾配)で精製し、ジエチルエーテルで粉碎し(×3)、287を得た(196mg, 0.42mmol, 60%)。LCMS: $R_T=2.67$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+=464$ 。 ^1H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 8.27 (1H, d, $J=8.27$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=0.63$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=3.55$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J=8.34, 1.74$ Hz), 6.91-6.89 (2H, m), 5.89-5.79 (1H, m), 4.48-4.41 (4H, m), 2.80 (2H, d, $J=10.82$ Hz), 2.17-2.09 (2H, m), 1.77-1.60 (4H, m), 1.44 (6H, d, $J=6.60$ Hz), 1.05 (6H, s)。1Hが溶媒により不明瞭。

【0572】

実施例288: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール288

DMF (2mL) 中の2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 (100mg, 0.23mmol) の懸濁液に二塩基性リン酸ナトリウム (107mg, 0.75mmol)、TEA (2滴) 及び2-(2-ブロモ-エトキシ)-テトラヒドロピラン (38µL, 0.25mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、更なるTEA (100µL) を追加した。反応物を50℃で5時間攪拌し、室温で週末にわたって静置した。反応物を50℃で加熱し、一晩攪拌した後、2-(2-ブロモ-エトキシ)-テトラヒドロピラン (38µL, 0.25mmol) 及び臭化カリウム (10mg, 0.06mmol) を加え、ついで55℃で一晩攪拌した。溶液を冷却し、SCX-2カートリッジに充填し、MeOHで洗浄した後、MeOH中の2Mの NH_3 で溶出した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM中0-10%のMeOH勾配)で精製して、288を得た(31mg, 0.07mmol, 31%)。LCMS: $R_T=2.59$ 分, $[\text{M}+\text{H}]^+=437$ 。 ^1H NMR δ (ppm) (CDCl_3): 8.42 (1H, d, $J=8.30$ Hz), 7.58 (1H, s), 7.00 (1H, dd, $J=8.34, 1.83$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=1.78$ Hz), 5.93-5.83 (1H, m), 4.46-4.43 (2H, m), 4.41-4.37 (2H, m), 3.70 (2H, t, $J=5.19$ Hz), 3.17 (2H, d, $J=11.24$ Hz), 2.68 (2H, t, $J=5.17$ Hz), 2.62-2.50 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.36-2.27 (2H, m), 2.05-1.85 (4H, m), 1.54 (6H, d, $J=6.65$ Hz)。OHが観察されなかった。

【0573】

10

20

30

40

50

実施例 289: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパンアミド 289

2-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル (140 mg、0.31 mmol) に濃硫酸 (1.75 mL) を加えた。混合物を室温で 3.5 時間攪拌し、反応物を水で希釈し、炭酸ナトリウムで中和させた。水性混合物を DCM 中の 10% の MeOH で抽出し (×5)、有機相を乾燥させ (MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0-10% の MeOH 勾配) で精製した。物質をジエチルエーテルで粉碎し、逆相 HPLC (C18、勾配 20-70% MeOH/水中 0.1% ギ酸/0.1% ギ酸) で精製した。得られた残留物を MeOH (1.2 mL) 中に取り上げ、ジエチルエーテル中で 0.2 M の HCl で処理した。溶液を真空下で濃縮して、289 (14 mg、0.03 mmol、9%) を得た。LCMS: R_T = 2.65 分, [M+H]⁺ = 478。¹H NMR δ (ppm) (DMSO-d₆): 9.50 (1H, m), 8.33 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.97 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 8.36, 1.75 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.71 Hz), 5.78-5.71 (1H, m), 4.50-4.44 (4H, m), 3.19-3.04 (2H, m), 2.91-2.80 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.12 (2H, d, J = 13.49 Hz), 1.98 (2H, d, J = 13.54 Hz), 1.51 (6H, s), 1.43 (6H, d, J = 6.59 Hz)。溶媒により 2H が不明瞭。

【0574】

実施例 292: 1-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 292

THF (8 mL) 中の 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレントリフルオロアセテート (300 mg、0.61 mmol) の攪拌懸濁液に過塩素酸リチウム (65 mg、0.61 mmol) 及び DIPEA (0.21 mL、1.21 mmol) を加え、続いて 1,2-エポキシ-2-メチルプロパン (0.54 mL、0.81 mmol) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した後、水 (2.5 mL) を加えた。更に 18 時間攪拌した後、DIPEA (0.16 mL、0.92 mmol) を加え、混合物を 45℃ で 5 時間加熱し、ついで室温で 72 時間加熱した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 25% TEA で前条件付けし、DCM 中 0 から 5% のメタノール勾配) に供し、メタノール/水から凍結乾燥させ、石油エーテル中で粉碎して、292 をクリーム色の固形物として得た (92 mg、34%)。LCMS: R_T = 2.76 分, [M+H]⁺ = 451。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.32 (1H, d, J = 8.28 Hz), 7.90 (2H, d, J = 2.80 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.35, 1.77 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.70 Hz), 7.27-4.48 (1H, m), 4.49 (4H, q, J = 5.87 Hz), 4.03 (1H, s), 3.04 (2H, d, J = 10.80 Hz), 2.46 (1H, s), 2.23 (4H, s), 1.70 (4H, s), 1.48 (6H, d, J = 6.59 Hz), 1.10 (6H, s)

【0575】

実施例 293: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)エタノール 293

DMF (3.5 mL) 中の 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イ

ル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレントリフルオロアセテート (300mg、0.61mmol) の攪拌懸濁液に炭酸カリウム (290mg、2.1mmol) 及び2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピランを加え、混合物を60℃で18時間加熱した後、DCMで希釈した。得られた溶液を飽和水性炭酸水素ナトリウム、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から8%メタノール勾配) に供して、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをクリーム色の固形物として得た (147mg、48%)。¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 8.44 (1H, d, J=8.29Hz), 7.87 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J=8.33, 1.81Hz), 6.92 (1H, d, J=1.75Hz), 6.01-6.00 (1H, m), 4.63 (1H, t, J=3.54Hz), 4.46-4.45 (4H, m), 3.92-3.91 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 3.15 (2H, m), 2.73 (2H, m), 2.53 (1H, m), 2.25 (2H, m), 1.87 (5H, m), 1.73-1.69 (3H, m), 1.60 (8H, m)。

【0576】

メタノール (3.5mL) 中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (371mg、0.73mmol) の溶液をジオキサン (3.5mL) 中の4NのHClで処理し、混合物を45分間攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物を先の反応条件下に再度供し、1時間室温で攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をDCM/飽和水性炭酸水素ナトリウムの間で分配し、水性分を2回DCMで抽出し、組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、ついで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中1%のTEAで前条件付けたカラム、DCM中0から70%メタノール勾配) に供して293を黄色の泡状物として得た (94mg、30%)。LCMS: RT=2.61分, [M+H]⁺=423。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8.32 (1H, d, J=8.28Hz), 7.89 (2H, d, J=1.96Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.31, 1.76Hz), 6.89 (1H, d, J=1.71Hz), 5.88-5.87 (1H, m), 4.49 (4H, q, J=5.91Hz), 3.53 (2H, t, J=7.21Hz), 3.03 (2H, d, J=11.27Hz), 2.52 (3H, m), 2.16 (2H, t, J=11.38Hz), 1.76 (2H, d, J=12.61Hz), 1.67 (2H, d, J=12.75Hz), 1.47 (6H, d, J=6.60Hz)。

【0577】

実施例294: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン294

トリフルオロ-メタンスルホン酸3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イルエステル (125mg、0.54mmol)、8-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (200mg、0.491mmol)、PdCl₂dppf、DCM (41mg、0.05mmol、10mol%)、炭酸セシウム (400mg、1.23mmol)、DME (2mL) 及び水 (0.2mL) の混合物を80℃で90分間加熱した。冷却した反応混合物をDCMで希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中0から100%EtOAc勾配) に供して、8-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキ

10

20

30

40

50

サ-1, 3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(73mg、39%)。LCMSRT=4.36, [M+H]⁺=378。

【0578】

8-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(73mg、0.19mmol)、20%水酸化パラジウム/炭素(50mg)及びEtOAc(10mL)の混合物を脱気し、ついで水素雰囲気下で室温において72時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾過物を真空下で濃縮し、残留物をシクロヘキサン中で粉砕して294を白色固形物として得た(51mg、71%)。LCMS:RT=4.30分, [M+H]⁺=380¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8.34 (1H, d, J=8.29Hz), 7.91 (2H, d, J=1.36Hz), 7.08 (1H, dd, J=8.34, 1.79Hz), 6.92 (1H, d, J=1.73Hz), 5.90-5.89 (1H, m), 4.50 (4H, q, J=5.58Hz), 3.96-3.95 (2H, m), 3.44 (2H, td, J=11.21, 3.01Hz), 2.77-2.76 (1H, m), 1.73-1.66 (4H, m), 1.49 (6H, d, J=6.60Hz)

10

【0579】

実施例295: 2-(2-エトキシフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル295

1.0Mの水性炭酸ナトリウム(1.0mL)及びアセトニトリル(1.0mL)中の40(80mg、1当量)、2-エトキシフェニル硼酸(66mg、1.75当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、0.05当量)を140℃で10分間密封したマイクロ波反応器で加熱した。粗反応混合物を濃縮し、逆相HPLCを使用して精製して、295を得た(9mg)。ESI-MS 365.1(M)⁺

20

【0580】

実施例296: 2-(3-イソプロピルフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル296

1.0Mの水性炭酸水素ナトリウム(1.0mL)及びアセトニトリル(1.0mL)中の40(80mg、1当量)、3-イソプロピルフェニル硼酸(65mg、1.75当量)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、0.05当量)を140℃で10分間密封したマイクロ波反応器において加熱した。粗反応混合物を濃縮し、逆相HPLCを使用して精製して、296を得た(4mg)。ESI-MS: 363.1(M)⁺

30

【0581】

実施例297: 2-(2-エチルフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル297

1.0Mの水性炭酸水素ナトリウム(1.0mL)及びアセトニトリル(1.0mL)中の40(80mg、1当量)、2-エチルフェニル硼酸(60mg、1.75当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、0.05当量)を140℃で10分間密封したマイクロ波反応器において加熱した。粗反応混合物を濃縮し、逆相HPLCを使用して精製して、297を得た(11mg)。ESI-MS: 349.1(M)⁺

40

【0582】

実施例298: 2-(2-イソプロピルフェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル298

1.0Mの炭酸水素ナトリウム水溶液(1.0mL)及びアセトニトリル(1.0mL)中の40(80mg、1当量)、2-イソプロピルフェニル硼酸(65mg、1.75当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、0.05当量)を140℃で10分間密封したマイクロ波反応器において加熱した。粗反応混合物を濃縮し、逆相HPLCを使用して精製して、298を得た(23mg)。ESI-MS

50

: 363.1 (M)⁺.

【0583】

実施例299: 2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸メチル299

1. 0Mの水性炭酸水素ナトリウム(1.0mL)及びアセトニトリル(1.0mL)中の40(80mg、1当量)、3-(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(76mg、1.75当量)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(10mg、0.05当量)を140℃で10分間密封したマイクロ波反応器において加熱した。粗反応混合物を濃縮し、逆相HPLCを使用して精製して、299を得た(34mg)。ESI-MS: 389.1 (M)⁺

10

【0584】

実施例300: 2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アセトアミド300

3. 0mLのTHF中の194mg(0.500mmol)の9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン411、0.436mL(2.00mmol)の1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテン、19.6mg(0.025mmol)のジクロロビス(トリ-*o*-トルイルホスフィン)パラジウム(II)(19.6mg、0.0250mmol)及び309mg(1.00mmol)のフッ化トリブチルスズ(309mg、1.00mmol)の混合物を脱気した後、80℃で18時間加熱した。混合物をセライト(登録商標)で濾過し、濾過物を10mLの水と混合し、混合物をpH2に酸性化させ、EtOAcで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中0から5%のメタノール勾配)で精製して、98mgの2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸メチル(51%)を得た。M/z 382.2。計算値381.18

20

【0585】

6mLのメタノール/THF(1:1)混合物中の98mg(0.257mmol)の2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸メチル及び2.0mLの1.0Mの水性水酸化リチウムの混合物を50℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮し、pH3まで1Nの水性塩化水素を注意深く加えて酸性化させた。沈殿物を集め、高真空下で18時間乾燥させ、2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸を得た。収量58mg。M/z 368.2, 計算値367.16

30

【0586】

N,N-3. 0mLのジメチルホルムアミド中の58mg(0.158mmol)の2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸、76mg(0.20mmol)のN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート、16mg(0.30mmol)の塩化アンモニウム及び28μL(0.200mmol)のTEAの混合物を40分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、10mLの水で粉砕した。固形物を集め、RP HPLC(アセトニトリル勾配)で精製して300を得た。収量8.1mg。m/z 367.2, 計算値366.18。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 8.30(d, J=8.2, 1H), 7.86(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.04(d, J=8.3, 1H), 6.96(s, 1H), 6.88(s, 1H), 5.80(dt, J=13.1, 6.5, 1H), 4.49(q, J=6.2, 4H), 3.38(s, 2H), 2.25(s, 3H), 1.45(d, J=6.6, 6H)

40

50

【0587】

実施例302：1-(4-(2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール302

工程1：

DMF (20 mL) 中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (1.92 g、6.2 mmol) 及びN'-イソプロピル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル (1.30 g、7.5 mmol) の混合物に0℃でDIPEA (2.70 mL、15.5 mmol) 及びHATU (3.54 g、9.3 mmol) を加えた。反応混合物を室温で7時間攪拌した後、DMF (40 mL) を加え、一晚攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、得られた残留物をDCMと水の間で分配した。水性相をDCM (×2) で抽出した後、組み合わせた有機抽出物を連続して10%のクエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、ついでブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、シクロヘキサン中0-90% EtOAc 勾配) に供して、N'-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル)-N'-イソプロピル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステルを白色固形物として得た (3.02 g、定量的収率)。LCMS RT = 4.76分, [M+H]⁺ = 465/467. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.62 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.59 Hz), 7.69 (1H, s), 7.23-7.22 (2H, m), 4.81 (1H, s), 4.44 (4H, s), 1.32 (9H, s), 1.13 (6H, d, J = 6.64 Hz)

【0588】

工程2：

メタノール (52 mL) 中のN'-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル)-N'-イソプロピル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル (2.71 g、5.83 mmol) の溶液をジオキサン (5.83 mL、23.3 mmol) 中の4NのHClで処理した。反応混合物を50℃で一晩攪拌し、反応物を真空下で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテルで粉砕して、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-ヒドラジド二塩酸塩を淡黄色の泡状物として得た (2.69 g、定量的収率)。LCMS RT = 4.17分, [M+H]⁺ = 365/367

【0589】

工程3：

DCM (61 mL) 中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-ヒドラジド二塩酸塩 (2.69 g、6.1 mmol) の懸濁液をTEA (3.84 mL、27.6 mmol) で処理した。得られた溶液を0℃にまで冷却し、塩化メトキシアセチル (1.12 mL、12.3 mmol) を滴下して加え、反応物を0℃で1.75時間攪拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、相を分離した。水性相をDCM (×2) で抽出し、組み合わせた有機相を続いて10%のクエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びブラインで洗浄した。有機溶液を乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮し、得られた固形物をジエチルエーテルで粉砕して、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-N'-(2-メトキシ-アセチル)-ヒドラジドをオフホワイトの固形物として得た (2.29 g、5.24 mmol、86%)。LCMS RT = 4.29分, [M+H]⁺ = 437/439. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.61 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.63 Hz), 7.71 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 8.64, 2.06 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.06 Hz), 4.84 (1H, t, J = 6.91 Hz), 4.45 (4H, s), 3.92 (2H, s), 3.33 (3H, s), 1.15 (6H, d, J = 6

. 66 Hz)

【0590】

工程4:

8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-N'-(2-メトキシ-アセチル)-ヒドラジド (1.00 g、2.29 mmol) をオキシ塩化リン(V) (23 mL) に懸濁させ、100℃で18時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をトルエンと共に共沸させて(×3)、茶色の固形物を得た。茶色の固形物に酢酸 (23 mL) 及び塩化アンモニウム (1.76 g、22.9 mmol) を加え、得られた混合物を125℃で2.5時間攪拌し、ついで更に塩化アンモニウム (0.88 g、11.4 mmol) を加え、反応物を125℃で1時間攪拌し、ついで真空下で濃縮した。得られた残留物を水で処理し、及びDCM (×3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた固形物をジエチルエーテルで粉砕して、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを淡褐色の固形物として得た (0.73 g、1.74 mmol、76%)。LCMS RT = 4.95分, [M+H]⁺ = 418/420。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.29 (1H, d, J = 8.65 Hz), 7.93 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.66, 2.05 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.05 Hz), 5.79–5.78 (1H, m), 4.49 (4H, s), 4.33 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.43 (6H, d, J = 6.60 Hz)

【0591】

工程5:

8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (100 mg、0.24 mmol)、2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール (127 mg、0.48 mmol)、PdCl₂(dppf)・DCM (9.8 mg、0.012 mmol)、炭酸セシウム (234 mg、0.72 mmol)、DME (1.6 mL)、水 (0.27 mL) 及びIMS (0.5 mL) の混合物を脱気し、140℃で20分間マイクロ波照射を用いて加熱した。反応混合物をDCMと水の間で分配し、水性分をDCMで2回抽出し、組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、ついで乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をRPHPLC (C18カラム、水中5から95%メタノール+0.1% HCO₂H 勾配) に供して、302を白色固形物として得た (40 mg、35%)。LCMS: RT = 3.77分, [M+H]⁺ = 478。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.37 (1H, d, J = 8.38 Hz), 8.17 (1H, s), 7.94 (2H, d, J = 7.28 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.37, 1.80 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.77 Hz), 5.89–5.88 (1H, m), 4.74 (1H, s), 4.53 (4H, m), 4.38 (2H, s), 4.04 (2H, s), 3.32 (3H, s), 1.49 (6H, d, J = 6.60 Hz), 1.10 (6H, s)。

【0592】

実施例303: (3R,4R)-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-3-オール303

4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.05 g、2.21 mmol) を部分的に無水ジエチレングリコールジメチルエーテル (25 mL) に溶解させ、ボラン/THF複合体 (THF中1M、13.2 mL、13.2 mmol) の溶液を滴下して加えた。少し室

10

20

30

40

50

温で攪拌した後、混合物を16時間放置した。混合物を氷で冷却し、水(2 mL)、2 M水酸化ナトリウム(6.5 mL)及び35%過酸化水素(1.7 mL、16.24 mmol)を順に滴下して加えた。混合物を50℃で6時間加熱し、ついで冷却し、水で希釈し(約45 mL)、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中0から8.5%メタノール勾配)に供し、約20%の4-ヒドロキシピペリジン異性体を含む表題化合物を得た(0.78 g、71%)。この物質をEtOAc/メタノールから二回再結晶化し、<5%のシス型異性体(0.38 g)を含んでいるラセミ体-トランス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。LCMS RT=4.44, [M+H]⁺=495. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.39 (1H, d, J=8.25 Hz), 7.89 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=2.62 Hz), 7.03 (1H, dd, J=8.29, 1.80 Hz), 6.77 (1H, s), 6.07-5.99 (1H, m), 4.37-4.37 (6H, m), 4.19-4.18 (1H, m), 3.73-3.73 (1H, m), 2.66-2.66 (3H, m), 1.81-1.81 (1H, m), 1.61 (6H, d, J=6.01 Hz), 1.50 (9H, s)

【0593】

DCM(1 mL)及びメタノール(0.6 mL)中のトランス-ラセミ体-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(180 mg、0.36 mmol)の溶液にジオキサソ(1.6 mL)中の4M HClをゆっくりと加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉砕して、4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-3-オールを得、これを分離して(3R, 4R)エナンチオマー303を白色固形物として得た(172 mg、定量的)。LCMS: RT=2.41分, [M+H]⁺=395. ¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.30 (1H, br, s), 9.10 (1H, br, s), 8.36 (1H, d, J=8.28 Hz), 8.10 (1H, br, s), 8.06 (1H, s), 7.04 (1H, d, J=8.38 Hz), 6.91 (1H, s), 5.87 (1H, m), 4.53 (4H, d, J=8.12 Hz), 3.90 (1H, br, m), 3.25 (2H, m), 2.78 (1H, m), 2.52 (2H, m), 1.80 (2H, m), 1.50 (1H, d, J=6.58 Hz)

【0594】

実施例305: 2-(5-(9-ブロモ-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アセトアミド305

8-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンと共に2-カルバムイミドイル-アセトアミド塩酸塩及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩を実施例420に従って反応させた。粗生成物を逆相HPLCで精製して305(29 mg 取得)を得た。LCMS: 433.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ: 8.33 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.79 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 3.45 (s, 2H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0595】

実施例306: 5-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-イル)ピリジ

10

20

30

40

50

ン-2(1H)-オン306

溶解した酢酸カリウム(85.5mg、0.871mmol)と共に、22(85.0mg、0.257mmol)をアセトニトリル(2mL、50mmol)及び水(2mL、100mmol)に溶解させた。窒素を5分間バブリングして脱気した。2-フルオロピリジン-5-ボロン酸(47.1mg、0.334mmol)を加え、ついでPd(PPh₃)₄(40mg、0.035mmol)を加えた。反応物を145℃で35分間マイクロ波処理した。室温まで冷却し、EtOAcで抽出した。組み合わせた有機物を濃縮し、フルオロ中間体10-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキサゼピンを得、これを1,2-ジメトキシエタン(3.00mL、28.9mmol)に溶解させた。10%の水性HCl(3mL)を加えた。反応物を攪拌し、80℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮して306を得、rHPLCで分析した。MS:(ESI+)=390.1

【0596】

実施例307:4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[4,3-f][1,4]オキシアゼピン-10-イル)ピペラジン-2-オン307

22(80.0mg、0.242mmol)、ピペラジン-2-オン(48.4mg、0.484mmol)、XPhos(23.0mg、0.0484mmol)及びナトリウム-tert-ブトキシド(46.5mg、0.484mmol)の溶液を125℃で30分間マイクロ波で加熱した。反応物をセライト(登録商標)を通して濾過し、ついでEtOAcで洗浄した。濾液を水、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して307を得、rHPLCで分析した。MS:(ESI+)=395.2。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 8.06(s, 1H), 8.03(d, J=5.7 Hz, 2H), 7.93(s, 1H), 7.59(s, 1H), 5.72(dt, J=13.1, 6.6 Hz, 1H), 4.62-4.52(m, 2H), 4.51-4.39(m, 2H), 3.94(s, 2H), 3.73-3.62(m, 2H), 3.37-3.30(m, 2H), 1.51(d, J=6.6 Hz, 6H)。

【0597】

実施例308:2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド308

工程1:

8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(250mg、0.60mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-N-Boc-4-ボロン酸ピナコールエステル(370mg、1.20mmol)、炭酸セシウム(585mg、1.79mmol)及び1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(ii)ジクロリド、DCM(24mg、0.03mmol)をDME(4.0mL)、IMS(1.3mL)及び水(0.68mL)に懸濁させ、反応混合物にアルゴン进行ージした。反応混合物をマイクロ波照射を用いて、密封したチューブで140℃で20分間加熱した。反応混合物を水で洗浄し、DCM(2×15mL)で抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中5%メタノールで溶出)に供して、4-[2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを茶色の泡状物として得た(224mg、72%)。LCMS:RT=5.08分, [M+H]⁺=521

【0598】

工程2:

10

20

30

40

50

I M S (3 m L) 中の 4 - [2 - (2 - イソプロピル - 5 - メトキシメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 , 3 a - ジアザ - ベンゾ [e] アズレン - 8 - イル] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 2 4 m g 、 0 . 4 3 m m o l) の溶液に触媒量のカーボン担持パラジウム (1 0 重量 %) を加え、反応混合物を水素雰囲気下、5 0 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を I M S (1 0 m L) で洗浄した。濾過物を真空下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (S i O ₂ 、 D C M 中 2 % M e O H) に供し、4 - [2 - (2 - イソプロピル - 5 - メトキシメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 , 3 a - ジアザ - ベンゾ [e] アズレン - 8 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを黄色油として得た (1 6 2 m g 、 7 2 %) 。 L C M S : R T = 5 . 0 5 分 , [M + H] ⁺ = 5 2 3

10

【 0 5 9 9 】

工程 3 :

D C M (1 . 5 m L) 中の 4 - [2 - (2 - イソプロピル - 5 - メトキシメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 , 3 a - ジアザ - ベンゾ [e] アズレン - 8 - イル] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 5 8 m g 、 0 . 3 0 m m o l) の溶液に T F A (1 . 5 m L 、 2 0 . 2 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残留物をエーテルと共沸させた。得られた油をジエチルエーテルで粉碎して、2 - (2 - イソプロピル - 5 - メトキシメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 8 - ピペリジン - 4 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 , 3 a - ジアザ - ベンゾ [e] アズレントリフルオロアセテート塩を固形物として得、これを濾過により集めた (1 0 3 m g 、 6 4 %) 。 L C M S R T = 3 . 0 3 分 , [M + H] ⁺ = 4 2 3 . ¹ H N M R 4 0 0 M H z (D M S O - d .) δ : 8 . 5 6 (1 H , s) , 8 . 3 3 (1 H , d , J = 8 . 3 3 H z) , 7 . 9 0 (1 H , s) , 7 . 0 0 (1 H , d d , J = 8 . 3 8 , 1 . 7 8 H z) , 6 . 8 5 (1 H , d , J = 1 . 7 3 H z) , 5 . 8 1 - 5 . 8 0 (1 H , m) , 4 . 4 6 (4 H , d , J = 2 . 5 1 H z) , 4 . 3 3 (2 H , s) , 3 . 3 4 (2 H , d , J = 1 2 . 5 8 H z) , 3 . 2 7 (3 H , s) , 2 . 9 8 - 2 . 9 5 (2 H , m) , 2 . 8 2 (1 H , t , J = 1 1 . 9 1 H z) , 1 . 9 3 (2 H , d , J = 1 3 . 6 6 H z) , 1 . 7 5 (2 H , t , J = 1 2 . 9 5 H z) , 1 . 4 4 (6 H , d , J = 6 . 6 0 H z)

20

30

【 0 6 0 0 】

工程 4 :

T H F (1 . 8 m L) 中の 2 - (2 - イソプロピル - 5 - メトキシメチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 8 - ピペリジン - 4 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 , 3 a - ジアザ - ベンゾ [e] アズレントリフルオロアセテート塩 (9 9 m g 、 0 . 1 8 m m o l) の懸濁液を 2 - ブロモアセトアミド (1 0 9 m g 、 0 . 2 m m o l) とついで炭酸カリウム (5 6 m g 、 0 . 4 1 m m o l) で処理し、反応混合物を室温で攪拌した後、D C M 及び水で希釈した。水性層を D C M で 2 回抽出し、組み合わせた有機抽出物を飽和水性炭酸水素ナトリウムと続いてブラインで洗浄し、乾燥させ (N a ₂ S O ₄) 、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をメタノールに溶解させ、溶液を 0 ° C に冷却し、水で処理し、沈殿物を形成させ、これを濾過し、冷メタノール / 水で洗浄して白色固形物を得た。固形物をメタノールとついでジエチルエーテルと共に共沸混合させて、3 0 8 を白色固形物として得た (3 8 m g 、 4 3 %) 。 L C M S : R T = 2 . 6 6 分 , [M + H] ⁺ = 4 8 0 . ¹ H N M R 4 0 0 M H z (D M S O - d 6) δ : 8 . 3 9 (1 H , d , J = 8 . 3 2 H z) , 8 . 1 6 (1 H , s) , 7 . 0 9 - 7 . 0 8 (1 H , m) , 6 . 9 7 (1 H , s) , 5 . 7 6 - 5 . 7 4 (1 H , m) , 4 . 5 8 (4 H , d , J = 1 4 . 4 2 H z) , 4 . 5 1 (2 H , s) , 3 . 9 6 (2 H , s) , 3 . 6 0 (2 H , d , J = 1 1 . 7 1 H z) , 3 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 2 0 (2 H , m) , 2 . 8 6 (1 H , m) , 2 . 0 3 (4 H , m) , 1 . 5 3 (6 H , d , J = 6 . 5 7 H z)

40

【 0 6 0 1 】

50

実施例 309: 2-(1-イソプロピル-3-(メトキシメチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 309

工程 1:

DMF (38 mL) 中の 9-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (2.00 g, 5.1 mmol)、2-メトキシ-アセトアミジン塩酸塩 (0.76 g, 6.1 mmol) 及び TEA (5.00 mL、35.9 mmol) の混合物を排気し、窒素で再充填した (×3)。反応物を Xantphos (0.15 g、0.26 mmol) 及び酢酸パラジウム (II) (57 mg、0.26 mmol) で処理し、反応物に一酸化炭素ガスをパージし、60℃で 3.5 時間反応を攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、窒素をパージし、ついでイソプロピル-ヒドラジン塩酸塩 (1.70 g、15.0 mmol) 及び酢酸 (19 mL) で処理した。60℃で 1.5 時間反応物を攪拌した後、反応物を EtOAc (350 mL) で希釈した。溶液を 1N の NaOH (2×50 mL) と、ついでブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中の 0-3% メタノール) に供し、ジエチルエーテルで粉砕して 9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを淡桃色の固形物 (0.85 g、2.0 mmol、40%) を得た。LCMS RT=4.95 分, [M+H]⁺=418/420。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.44 (1H, d, J=2.57 Hz), 7.94 (1H, s), 7.43 (1H, dd, J=8.74, 2.58 Hz), 6.99 (1H, d, J=8.74 Hz), 5.72-5.63 (1H, m), 4.49 (4H, d, J=3.06 Hz), 4.33 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.44 (6H, d, J=6.60 Hz)。

【0602】

工程 2:

IMS (20 mL) 中の 9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (0.85 g、2.0 mmol) の懸濁液に DCM (6 mL) を加えた。混合物を窒素で脱気した後、カーボン担持パラジウム (10% パラジウム、50% 水、350 mg) で処理した。容器を排気し、水素を再充填し、室温で 18 時間攪拌した後、更に触媒を加えて反応物を 72 時間攪拌した。反応物を濾過し、ついで真空下で濃縮して、309 を淡黄色の固形物として得た (0.73 g、定量的収率)。LCMS RT=4.55 分, [M+H]⁺=340。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.37 (2H, dd, J=9.88, 1.75 Hz), 7.30 (1H, ddd, J=7.93, 7.18, 1.70 Hz), 7.12-7.12 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=8.19, 1.22 Hz), 5.83-5.74 (1H, m), 4.48-4.47 (4H, m), 4.36 (2H, s), 3.28 (3H, s), 1.45 (6H, d, J=6.60 Hz)。

【0603】

実施例 313: 9-ブロモ-2-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 313

8-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンとシクロプロパンカルボキシアミジン塩酸塩及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩を実施例 420 に従って反応させた。粗生成物を逆相 HPLC で精製して、313 を得た (75 mg を取得)。LCMS: 414.0。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.30 (m, H), 7.90 (s, 1H), 7.35 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.75 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (m, 4H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.6 Hz, 6H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.84-0.77 (m,

10

20

30

40

50

12H)

【0604】

実施例314: 9-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-
-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼ
ピン314

DCE (3 mL) 中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-
8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン
トリフルオロアセテート (189 mg、0.37 mmol) の攪拌懸濁液に酢酸 (3 滴、
触媒) アセトアルデヒド (0.023 mL、0.41 mmol) 及びトリアゼトキシ水素
化ホウ素ナトリウム (94 mg、0.44 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後
、DCMを加え、混合物を飽和水性炭酸水素ナトリウム、水及びブラインで洗浄し、乾燥
させ (MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマト
グラフィー (SiO₂、DCM中0から20%メタノール) に供し、ついでメタノール/
水から凍結乾燥させ、石油エーテル中で粉碎して314を茶色の固形物として得た (18
mg、12%)。LCMS: RT=2.73分, [M+H]⁺=407。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.32 (1H, d, J=8.29 Hz), 7.90
(2H, d, J=2.38 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.41 Hz), 6.90
(1H, s), 5.90–5.89 (1H, m), 4.49 (4H, d, J=7.47 Hz), 2.97 (2H, d, J=10.98 Hz), 2.34 (2H, q, J=7.20
Hz), 1.95 (2H, t, J=11.47 Hz), 1.76 (2H, d, J=12.54 Hz), 1.72–1.54 (3H, m), 1.48 (6H, d, J=6.59 Hz),
1.02 (3H, t, J=7.20 Hz)

【0605】

実施例315: (5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピ
ン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール315

48%の水性HBr (4.19 mL) 中の8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシ
シメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-
ジアザ-ベンゾ[e]アズレン309 (280 mg、0.67 mmol) の溶液を100℃
で4時間加熱した後、室温まで冷却した。溶液を追加の1M水性炭酸水素ナトリウムを加
えて中和させ、ついでDCMで抽出し、有機層を水で洗浄し、ついで乾燥させ (Na₂S
O₄)、濾過し、真空下で濃縮して、[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3
a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール
-3-イル]-メタノールをクリーム色の固形物として得た (162 mg、60%)。LC
MS RT=4.74分, [M+H]⁺=404。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.30 (1H, d, J=8.65 Hz), 7.91 (1H, s), 7.33
(1H, dd, J=8.65, 2.06 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.03 Hz), 5.82–5.75 (1H, m), 5.18 (1H, t, J=6.03 Hz), 4.
51 (4H, s), 4.40 (2H, d, J=5.99 Hz), 1.44 (6H, d, J=6.60 Hz)

【0606】

IMS中の[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]ア
ズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタノール
(67 mg、0.17 mmol) の溶液を脱気し、ついで、Pd/C (10重量%、120
mg) で処理した後、水素雰囲気下、室温で18時間攪拌した。反応混合物をセライト
(登録商標) で濾過し、DCMで洗浄し、濾過物を真空下で濃縮した。得られた残留物を
フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から7%のメタノール) に供して
、315を白色固形物として得た (13 mg、24%)。LCMS: RT=3.79分,
[M+H]⁺=326。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.42 (1
H, dd, J=8.03, 1.74 Hz), 7.91 (1H, s), 7.33 (1H, dd
dd, J=8.16, 7.12, 1.77 Hz), 7.16–7.16 (1H, m), 7.

0.6 (1H, dd, $J = 8.18, 1.21$ Hz), 5.86 (1H, t, $J = 6.61$ Hz), 5.21 (1H, t, $J = 6.03$ Hz), 4.52 (4H, q, $J = 5.81$ Hz), 4.42 (2H, d, $J = 6.00$ Hz), 1.48 (6H, d, $J = 6.61$ Hz)

【0607】

実施例316: 3-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパンアミド316

4.0 mLのDMF中の0.194 g (0.500 mmol)の194、0.180 mL (2.00 mmol)のアクリル酸メチル、22.4 mg (0.0999 mmol)の酢酸パラジウム、122 mg (0.400 mmol)のトリ-*o*-トルイルホスフィン及び0.278 mL、(2.00 mmol)のTEAの混合物を100℃で6時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、EtOAcと水の間で分配した。有機抽出物を希水性HCl、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮した。残留物をヘプタン-EtOAc勾配で溶出する4 g シリカカラムで精製して、3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アクリル酸(E)-メチルを得た。収量0.11 g。M/z 380.2, 計算値379.16

【0608】

5 mLのTHF/エタノール混合物中の0.11 g (0.28 mmol)の3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アクリル酸(E)-メチルを100 mgの10% Pd-C上で4時間水素化させた。混合物をセライト(登録商標)で濾過し、真空下で濃縮して3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパン酸メチルを得た。収量96 mg。m/z 382.2, 計算値381.18, これを水酸化リチウムで処理して、3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパン酸を得た。M/z 368.2, 計算値367.16

【0609】

実施例300の手順に従って、2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパン酸メチルを316に転換させた。m/z 367.1, 計算値366.18。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.29 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.81 (dt, $J = 13.16.4$, 1H), 4.48 (s, 4H), 2.8 (t, $J = 7.5$, 2H), 2.36 (dd, $J = 16.89.2$, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.45 (d, $J = 6.5$, 6H)

【0610】

実施例317: 9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン(264)317

トルエン(28.2 mL、265 mmol)中の[9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド(0.520 g、1.96 mmol)及び1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(1.305 mL、9.824 mmol)の混合物を1時間還流下で加熱した。LCMS: 無stm, 主ピークm/z 320.1。冷却後、中間体を濃縮した。酢酸(18 mL、320 mmol)中の中間体とイソプロピルヒドラジン塩酸塩(0.4345 g、3.929 mmol)の混合物を85℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、不溶性の不純物から濾過した。母液を真空下で濃縮した。残留物をEtOAcで抽出した後、水及びブラインで洗浄した。有

機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して317を得た。MS: (ESI+) = 331.0。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.29 (s, 1H), 7.97 (d, J = 24.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.31-7.19 (m, 1H), 5.85 (dq, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 2H), 4.63-4.54 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0611】

実施例318: 1-(5-(5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン318

DCM (5 mL) 中の[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタノール315 (166 mg、0.51 mmol) の懸濁液をデスーマーチンペルヨージナン (DMP、238 mg、0.56 mmol) で処理し、得られた溶液を室温で2時間、窒素雰囲気下で攪拌した。反応物をチオ硫酸ナトリウム (1 mL の水中に620 mg) を加えてクエンチした後、水を更に加え、DCMで2回抽出した。組み合わせた有機抽出物を水で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮して、5-(4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルバルデヒドをクリーム色の固形物として得た (170 mg、定量的)。LCMS RT = 4.30分, $[M+H]^+$ 324。 ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ : 9.91 (1H, s), 8.43 (1H, dd, J = 8.06, 1.78 Hz), 8.11 (1H, s), 7.34-7.34 (1H, m), 7.17-7.17 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 8.17, 1.23 Hz), 6.03 (1H, m), 4.57-4.48 (4H, m), 1.55 (6H, d, J = 6.60 Hz)

【0612】

THF (5 mL) 中の5-(4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-カルバルデヒド (85 mg、0.26 mmol)、酢酸 (触媒的、2滴)、4 Å モレキュラーシーブ及びジメチルアミン塩酸塩 (24 mg、0.29 mmol) の混合物を室温で10分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (66 mg、0.31 mmol) を加えた。室温で更に18時間攪拌した後、反応混合物をDCMで希釈し、有機層を飽和水性炭酸水素ナトリウムと、続いて水、ついでブラインで洗浄した後、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をRPHPLC (C18カラム、水中5から98%メタノール水中+0.1% HCO_2H 勾配) に供して、318を白色固形物として得た (13 mg、14%)。LCMS: RT = 3.18分, $[M+H]^+$ 353。 ^1H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ : 8.45 (1H, dd, J = 8.02, 1.76 Hz), 7.97 (1H, s), 7.39-7.32 (1H, m), 7.19-7.19 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.15, 1.25 Hz), 5.89 (1H, m), 4.54 (4H, d, J = 2.46 Hz), 3.47 (2H, s), 2.24 (6H, s), 1.51 (6H, d, J = 6.59 Hz)

【0613】

実施例319: ラセミ体-シス-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド319

工程1:

実施例328からのラセミ体-トランス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (約24%の4-ヒドロキシピペリジン異性体、0.32 g、0.65 mmol 含有) をDCM (15

10

20

30

40

50

mL) に溶解させ、氷浴で冷却した。デスーマーチンペルヨージナン (DCM 中 0.3 M、4.33 mL、1.3 mmol) を滴下して加え、混合物を 7 時間 0–10 °C で攪拌し、16 時間冷蔵した。水性重硫酸ナトリウム及び炭酸水素ナトリウム (各々 10 mL) を加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。相を分離し、水性相を DCM で 2 回抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0–5 % メタノールの勾配) に供し、ついでエーテルで粉碎して、4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (86 mg) を得た。更なる生成物を粉碎母液 (59 mg) から回収した。総収量 145 mg (45 %)。LCMS RT = 3.53, [M+H]⁺ = 493, [M+H+MeOH]⁺ = 525。

【0614】

工程 2 :

無水 THF (10 mL) 中の 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (145 mg、0.29 mmol) の溶液を -78 °C で冷却し、THF 中のリチウムトリ-sec-ブチル水素化ホウ素 (L-Selectride (登録商標) 1 M、0.30 mL、0.30 mmol) を滴下して加えた。混合物を -78 °C で 1 時間攪拌し、ついで水性炭酸水素ナトリウムを滴下して加えた。室温まで温めた後、混合物を 3 回 EtOAc で抽出した。組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中の 0–5 % メタノール) で精製して、ラセミ体-シス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (92 mg、64 %) を得た。LCMS RT = 3.39, [M+H]⁺ = 495。

【0615】

工程 3 :

DCM (0.5 mL) 及びメタノール (0.3 mL) 中のラセミ体-シス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (92 mg、0.186 mmol) の溶液にゆっくりとジオキサン (4 M、0.8 mL) 中の塩化水素の溶液を加えた。混合物を室温で 2 時間 20 分間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をエーテルで 2 回粉碎し、真空下で乾燥させて、ラセミ体-シス-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-3-オール塩酸塩 (86 mg、108 %) を得た。LCMS RT = 1.93, [M+H]⁺ = 395。

工程 4 :

シス-ラセミ体-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-3-オール塩酸塩 (86 mg、0.19 mmol) を N,N-ジメチル-2-クロロアセトアミド (26 mg、0.21 mmol) と反応させて 319 を得た (51 mg、57 %)。LCMS : RT = 2.58 分, [M+H]⁺ = 480。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ : 8.29 (1H, d, J = 8.29 Hz), 7.90–7.90 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 8.37, 1.72 Hz), 6.98 (1H, d, J = 1.65 Hz), 5.89–5.88 (1H, m), 4.56–4.41 (4H, m), 4.08 (1H, br), 3.79 (1H, br), 3.17 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.88 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.62 (1H, m), 2

10

20

30

40

50

. 3 9 (1H, m), 2. 2 2 (2H, m), 1. 5 3 (1H, m), 1. 4 8 (6H, d, J = 6. 6 1 Hz)

【0616】

実施例320: ラセミ体-トランス-2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド320

トランス-ラセミ体-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-3-オール塩酸塩(0. 15g、0. 35mmol)をN,N-ジメチル-2-クロロアセトアミド(46mg、0. 38mmol)と反応させて320を得た(135mg、80%)。LCMS: RT=2. 50分, [M+H]⁺=480。¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ 8. 40 (1H, d, J=8. 26Hz), 7. 86 (1H, s), 7. 43 (1H, s), 7. 08-7. 03 (1H, m), 6. 82 (1H, d, J=1. 72Hz), 6. 02 (1H, m), 4. 38 (4H, m), 4. 10 (1H, br, m), 3. 38 (2H, m), 3. 31 (2H, m), 3. 09 (3H, s), 3. 00 (1H, m), 2. 98 (3H, s), 2. 47 (2H, m), 1. 86 (2H, m), 1. 60 (6H, dd, J=6. 59, 2. 76Hz)

10

【0617】

実施例321: 2-((1R,3r,5S)-3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド321

20

工程1:

容器に52(1. 00g、2. 67mmol、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(905mg、4. 01mmol)、酢酸カリウム(918mg、9. 35mmol)及びジオキサン(12mL)を充填した後、容器を密封し、窒素で10分間脱気した。反応混合物にPdCl₂dppf·DCM(109mg、0. 13mmol、5mol%)を加え、反応物に窒素をパージした後、90℃で65時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、DCM(200mL)で希釈し、活性炭で処理した。混合物を濾過し、濾過物を水で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、真空下で濃縮して8-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(1. 00g、2. 46mmol、92%)。LCMS RT=3. 79分, [M-HCC(CH₃)₂CH+H]⁺=340

30

【0618】

工程2:

THF(5mL)中の3-オキソ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(500mg、2. 22mmol)の溶液に-78℃でTHF(2. 44mL、2. 44mmol)中の1MのLiHMDSを滴下して加えた。得られた混合物を1時間-78℃で攪拌し、THF(5mL)中のN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(872mg、2. 44mmol)の溶液を滴下して加えた。反応混合物を-78℃で4時間攪拌し、飽和水性炭酸水素ナトリウムでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中0から40%のEtOAc勾配)に供した。得られた残留物を更にフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中0から100%DCM勾配)で精製して、3-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(402mg、0. 56mmol、25%)を得た。¹H NMR 400MHz (CDCl₃) δ: 6. 11 (1H, s), 4. 48 (2H, m), 3. 02 (1H, m), 2. 26 (1H, m), 2. 13 (1H, m), 2. 09 (1H, m), 2. 04 (1H, m), 2. 03 (1H, s) 1. 48 (9H, s)

40

50

【0619】

工程3:

容器に8-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(237mg、0.56mmol)、PdCl₂dppf·DCM(46mg、0.06mmol、10mol%)及び炭酸セシウム(456mg、1.40mmol)を充填した後、排気し、窒素を再充填した。得られた混合物にDME(2mL)中の3-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(402mg、0.56mmol)の溶液を加え、続いて水(0.2mL)を加えた。反応物を窒素を排気し、窒素を再び充填して、110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水の間で分配し、有機相を分離し、乾燥させ(MgSO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、シクロヘキサン中0-100%のEtOAc勾配)に供して3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチルエステルを無色の油として得た。(177mg、0.35mmol、63%)。LCMSRT=4.84分、[M+H]⁺=503

10

【0620】

工程4:

酢酸(7mL)中の3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-2-エン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(176mg、0.35mmol)の脱気溶液に炭素上の水酸化パラジウム(20%パラジウム、50%水、62mg)を加えた。容器を排気し、水素ガスを再充填(×3)した後、反応物を室温で100時間攪拌した。反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを介して濾過し、EtOAcで洗浄し、濾過し、濾過物を真空下で濃縮して、エンド/エキソ-3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステルの混合物を黒色ガムとして得た(177mg、0.35mmol、定量的収率)。LCMSRT=4.83分、[M+H]⁺=505

20

30

【0621】

工程5:

ジオキサン(10mL)中の3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸tert-ブチルエステル(177mg、0.35mmol)の溶液にジオキサン(5mL)及びメタノール(5mL)中の4MのHClを加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をメタノールに取り上げ、SCX-2カートリッジに充填し、メタノールと、ついでメタノール中の2MのNH₃で溶出した。塩基性画分を真空下で濃縮して、エンド/エキソ-8-(8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンの混合物を茶色のガラス状物として得た(91mg、0.22mmol、64%)。LCMSRT=2.77分及び2.91分、[M+H]⁺=405

40

【0622】

工程6:

DCM(1mL)中のエンド/エキソ-8-(8-アザ-ビスクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(91mg、0.22mmol)の溶液をTEA(38μL、0.27mmol)と、続いてブromoアセトアミド(37mg、0.27mmol)で処理し、反応混合物を室温で22時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られ

50

た残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ SiO_2 、DCM中0から7%の2Mの NH_3 （メタノール）勾配）で精製し、エンド／エキソ異性体をRPHPLC（C6-フェニルカラム、水中5から25%アセトニトリル+0.1% HCO_2H 勾配で20分以上に渡って）で分離して、白色固形物として表題化合物を得た（各々3mg及び13mgの一番目及び二番目に溶出した異性体）。一番目に溶出した異性体を321とした：LCMS：RT=2.64分， $[\text{M}+\text{H}]^+=462$ 。 ^1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ : 8.45 (1H, d, $J=8.40\text{Hz}$), 8.10 (1H, br), 7.97 (1H, br), 7.89 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J=8.52\text{Hz}$), 7.02 (1H, s), 5.99 (1H, m), 5.81 (1H, br), 4.49-4.47 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.19 (3H, m), 2.66-2.56 (2H, m), 2.04-1.96 (4H, m), 1.66 (2H, m), 1.59 (6H, d, $J=6.63\text{Hz}$)

【0623】

実施例322：2-((1R,3s,5S)-3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アセトアミド322

実施例321の手順に従って、二番目に溶出した異性体を322とした：LCMS：RT=2.70分， $[\text{M}+\text{H}]^+=462$ 。 ^1H NMR 400MHz (CDCl₃) δ : 8.45 (1H, d, $J=8.31\text{Hz}$), 8.02 (1H, br), 7.88 (1H, d, $J=0.67\text{Hz}$), 7.74 (1H, br), 7.66 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=8.35, 1.82\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=1.77\text{Hz}$), 5.99-5.98 (1H, m), 5.75 (1H, br), 4.47-4.46 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.16 (2H, s), 2.92-2.90 (1H, m), 2.10-2.08 (2H, m), 2.00 (2H, t, $J=12.82\text{Hz}$), 1.82-1.81 (4H, m), 1.59 (6H, d, $J=6.63\text{Hz}$)

【0624】

実施例323：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン323

N,N-ジメチルアセトアミド（3.00mL、32.3mmol）中の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン（66.0mg、0.200mmol；）、1-メチル-ピペラジン（88.5 μL 、0.798mmol）及びTEA（167 μL 、1.20mmol）の溶液をマイクロ波で160℃で20分間加熱した。反応物をセライト（登録商標）を通して濾過し、ついでEtOAcで洗浄した。濾過物を水及びブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をrHPLCで精製して、323を得た。MS：(ESI⁺) = 395。2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.50 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.88 (dt, $J=13.2, 6.7\text{Hz}$, 1H), 4.49 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)

【0625】

実施例324：4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-2-オン324

実施例323の手順に従って、9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン及びピペラジン-2-オンを反応させて324を得た。MS：(ESI⁺) = 395.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 8.55 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H)

, 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.88 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.6-4.40 (m, 4H), 4.06 (s, J=8.0 Hz, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 6H)。

【0626】

実施例325: 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペラジン-2-オン325

N-メチルピロリジノン (3.00 mL、31.1 mmol) 中の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン264 (55.0 mg、0.166 mmol)、ピペラジン-2-オン (0.110 g、1.10 mmol) 及びTEA (0.275 mL、1.97 mmol) の溶液を150℃で2日間加熱した。反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、ついでEtOAcで洗浄した。濾過物を水及びブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して325を得、rHPLCで分析した。MS: (ESI+) = 395.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.88 (dt, J=13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.63-4.30 (m, 4H), 4.06 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.81-3.63 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.6 Hz, 6H)。

【0627】

実施例327: 4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-イル)ピリジン-2(1H)-オン327

203の手順に従って、2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸を2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸に代えて調製して、10-(2-フルオロピリジン-4-イル)-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピンを得た (0.242 g、24%, MS (ESI+)): m/z 404.9 (M+H)、これを10%水性HClで処理して327を得た (0.141 g、59%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.53 (s, 1H), 8.72 (d, J=2.2, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (dd, J=8.5, 2.3, 1H), 7.49 (d, J=6.9, 1H), 7.15 (d, J=8.6, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.48 (d, J=6.2, 1H), 5.70 (dt, J=13.2, 6.7, 1H), 4.56 (s, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6, 6H)。MS (ESI+): m/z 403.1 (M+H)。

【0628】

実施例328: (3R,4S)-4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-3-オール328

工程1:

4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.60 g、1.22 mmol) を無水ジエチレングリコールジメチルエーテル (14 mL) に部分的に溶解させ、ボラン/THF複合体 (THF中1M、7.29 mL、7.29 mmol) の溶液を滴下して加えた。室温で簡単に攪拌した後、混合物を16時間放置した。混合物をついで氷で冷却し、水 (1.1 mL)、2Mの水酸化ナトリウム (3.6 mL) 及び35%の過酸化水素 (0.94 mL、8.98 mmol) を順に滴下して加えた。混合物を50℃で8時間加熱し、冷却し、水 (約30 mL) で希釈し、EtOAcで3回抽出した。組み合わせた有機

10

20

30

40

50

抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中の0–10%メタノール勾配)で精製して、約20%の4-ヒドロキシピペリジン異性体を含むラセミ体-トランス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.46 g, 74%)を得た。LCMS RT=4.48, [M+H]⁺=509。

【0629】

工程2:

ラセミ体-トランス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.215 g, 0.42 mmol) を無水THF (10 mL) 及びトリフェニルホスフィン (0.22 g, 0.85 mmol) に懸濁させ、クロロ酢酸 (82 mg, 0.85 mmol) を加えた。アゾジカルボン酸ジエチル (0.133 mL, 0.85 mmol) を滴下して加え、混合物を24時間室温で攪拌した。混合物を濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中の0–10%メタノール勾配) に供した。得られた不純物を無水DCM (5 mL) に溶解させ、トリフェニルホスフィン、クロロ酢酸及びアゾジカルボン酸ジエチルを加えた (上述の量)。混合物を室温で16時間攪拌した後、真空下で濃縮し、粗生成物をエーテルで粉碎し、液を濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中の0–5%メタノール勾配) で精製して不純のラセミ体-シス-3-(2-クロロ-アセトキシ)-4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.297 g) を得、これを更に精製することなく次の工程に用いた。LCMS RT=4.61, [M+H]⁺=585/587。

【0630】

工程3:

ジオキサン (5 mL) 中の不純のラセミ体-シス-3-(2-クロロ-アセトキシ)-4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.297 g) の溶液を水性水酸化ナトリウム (1 M, 4.2 mL) と共に室温で16時間攪拌し、続いて50℃で約24時間加熱した。冷却した混合物を3回EtOAcで抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、DCM中の0–5%メタノール) に供してラセミ体-シス-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (17 mg) を得た。LCMS RT=4.50, [M+H]⁺=509

【0631】

DCM (1 mL) 及びメタノール (0.6 mL) 中のシス-ラセミ体-3-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (17 mg, 0.36 mmol) の溶液にジオキサン (1.5 mL) 中の4MHC1をゆっくりと加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌し、真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル中で粉碎してラセミ体シス-4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-3-オールを得、これを分離して (3R, 4S) エナンチオマー328を白色固形物として得た (10 mg, 67%)。MS RT 2.47, [M+H]⁺=409。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.

9.2 (1H, br, d), 8.33 (1H, d, $J=8.30$ Hz), 7.97 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.36$ Hz), 6.96 (1H, d, $J=1.66$ Hz), 5.79 (1H, t, $J=6.59$ Hz), 4.50 (4H, d, $J=7.99$ Hz), 4.06 (1H, s), 3.27 (2H, m), 3.17 (2H, m), 2.97 (2H, d, $J=14.58$ Hz), 2.32–2.27 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.74 (1H, d, $J=13.43$ Hz), 1.46 (6H, d, $J=6.59$ Hz)

【0632】

実施例329: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド329

10

DCM (6 mL) 及び TEA (0.3 mL、2.16 mmol) 中の 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩 (310 mg、0.72 mmol) の懸濁液を超音波処理し、攪拌した後、N,N-ジメチル-2-クロロアセトアミド (98 mg、0.8 mmol) 及び TBAI (28 mg、0.072 mmol) を加え、反応混合物を72時間室温で攪拌した後、真空下で濃縮した。得られた残留物を水とDCMの間で分配し、水性分をDCMで5回抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中の10%メタノール勾配) に供し、ついでジエチルエーテル中で粉砕して、329を白色固形物として得た (129 mg、38%)。LCMS: RT = 2.71分, [M+H]⁺ = 478。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ : 8.44 (1H, d, $J=8.30$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.04 (1H, d, $J=8.43$ Hz), 6.91 (1H, s), 5.91 (1H, t, $J=6.63$ Hz), 4.45 (4H, d, $J=14.92$ Hz), 3.39 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.10 (3H, s), 2.99 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.54 (2H, m), 2.41 (3H, s), 1.90 (4H, s), 1.57 (6H, d, $J=6.65$ Hz)

20

【0633】

実施例330: 2-(3-ヒドロキシ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-N,2-ジメチルプロパンアミド330

30

トランス-ラセミ体-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-3-オール塩酸塩 (199 mg、0.46 mmol)、2-ブロモ-2-メチル-N-メチルプロピオンアミド (83 mg、0.46 mmol)、NaOH (2 mL、50%水溶液)、TBAB (16 mg、0.05 mmol) 及び DCM (2.5 mL) の混合物を激しく室温で7.5時間攪拌した。相を分離し、水性層をDCM中の10%メタノールで3回抽出し、組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から10%メタノール勾配) に供して330を得た (84 mg、37%)。LCMS: RT = 2.54分, [M+H]⁺ = 494。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ : 8.44 (1H, d, $J=8.23$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.17 (1H, br), 7.08 (1H, m), 6.86 (1H, s), 6.03–6.01 (1H, m), 4.77–4.07 (4H, m), 3.82 (1H, br), 3.17 (1H, m), 2.86 (3H, d, $J=4.98$ Hz), 2.85 (2H, m), 2.46 (1H, m), 2.27 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.61 (6H, m), 1.27 (6H, d, $J=10.69$ Hz)

40

【0634】

50

実施例 331: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド 331

N-メチルピロリジノン (4.36 mL、45.2 mmol) 中の 9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン 264 (80.0 mg、0.242 mmol)、2-(ピペラジン-1-イル)酢酸エチル (0.275 g、1.60 mmol) 及び TEA (0.400 mL、2.87 mmol) の溶液を 150 °C で 2 日間加熱した。反応物をセライト (登録商標) を通して濾過し、ついで EtOAc で洗浄した。濾過物を水とブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。THF (3.00 mL、37.0 mmol) 及び水 (3.00 mL、166 mmol) 中の粗エチルエステル中間体の溶液に水酸化リチウム水和物 (0.0406 g、0.967 mmol) を加えた。反応物を室温で攪拌した。反応物を水でクエンチし、EtOAc で洗浄した。水性層を濃縮して 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸を得、これを次の工程に用いた。MS: (ESI+) = 439.2

【0635】

2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸 (0.050 g、0.00011 mol) を DMF (1.79 mL、0.0231 mol) に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.119 mL、0.000686 mol)、ジメチルアミン塩酸塩 (0.0373 g、0.000457 mol)、ついで N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.0521 g、0.000137 mol) で順に処理した。室温で 2 時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム塩を加え、EtOAc で抽出した。硫酸ナトリウムで有機物を乾燥させ、濃縮して 331 を得、rHPLC で分析した。MS: (ESI+) = 466.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.10 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.01-5.79 (m, 1H), 4.50 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.18 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.4 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

【0636】

実施例 332: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド 332

実施例 331 (0.050 g、0.11 mmol) からの 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸を DMF (1.79 mL、0.0231 mol) に溶解させ、順に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.119 mL、0.686 mmol)、塩化アンモニウム (0.0244 g、0.457 mmol) ついで N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.0521 g、0.137 mmol) で処理した。室温で 2 時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム塩を加え、EtOAc で抽出した。硫酸ナトリウムで有機物を乾燥させ、濃縮して 332 を得、rHPLC で分析した。MS: (ESI+) = 466.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.93 (dt, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.4 Hz, 4H), 3.57 (s, 5H), 2.91 (s, 2H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

【0637】

10

20

30

40

50

実施例 333: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9(8H)-オン 333

硫酸 (0.70 mL、13 mmol) 及び水 (0.70 mL、39 mmol) 中の 9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド (55.0 mg、0.166 mmol) の溶液を 125℃ で 2 時間加熱した。反応物を水で希釈し、1 M の NaOH で中和し、ついで EtOAc で抽出した。Na₂SO₄ で有機層を乾燥させ、濃縮して rHPLC 精製後に 333 を得た。MS: (ESI+) = 313.0

【0638】

実施例 334: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド 334

N-メチルピロリジノン (4.36 mL、45.2 mmol) 中の 9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン (150.0 mg、0.4535 mmol)、2-(ピペラジン-1-イル)酢酸エチル (0.275 g、1.60 mmol) 及び TEA (0.400 mL、2.87 mmol) の溶液を 150℃ で 2 日間加熱した。反応物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して、中間体エチルエステルを得、これを THF (8.00 mL、98.6 mmol) 及び水 (8.00 mL、444 mmol) に溶解させた。水酸化リチウム水和物 (0.07612 g、1.814 mmol) を加えた。反応物を室温で攪拌し、ついで水でクエンチし、EtOAc で洗浄した。水性層を濃縮して 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸を得た。MS: (ESI+) = 439.4

【0639】

2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸 (0.050 g、0.00011 mol) を DMF (1.79 mL、0.0231 mol) に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.119 mL、0.000686 mol)、THF (0.228 mL) 中の 2.00 M のメチルアミン、ついで N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.0521 g、0.000137 mol) で順に処理した。室温で 2 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 334 を得、rHPLC で分析した。MS: (ESI+) = 452.2

【0640】

実施例 335: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド 335

実施例 334 (0.050 g、0.00011 mol) 中の 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)酢酸を DMF (1.79 mL、0.0231 mol) に溶解させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.119 mL、0.000686 mol) ジメチルアミン塩酸塩 (0.0373 g、0.000457 mol) ついで N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.0521 g、0.000137 mol) で順に処理した。室温で 2 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、EtOAc で抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して 335 を得、rHPLC で分析した。MS: (ESI+) = 466.3

【0641】

10

20

30

40

50

実施例 337: 1-((2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチル)尿素 337

実施例 40 に従って調製された 40 (0.6 g、2.0 mmol)、1-イソプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (0.477 mmol、2.02 mmol) 及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド (0.059 g、0.084 mmol) を 35 mL のマイクロ波容器中で組み合わせた。ついで、炭酸カリウム (水中 1.0 M、5 mL) 及びアセトニトリル (5 mL) を加えた。反応容器について 140 °C で 20 分間マイクロ波照射を施した。混合物を更に EtOAc で希釈し、生成物を酸塩基抽出によって分離して、0.3 g (50 % 収率) の 2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸を得た。

【0642】

2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボン酸 (0.3 g、0.9 mmol) を THF (3 mL) に溶解させ、塩化アンモニウム (0.19 g、3.6 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.31 mL、1.8 mmol) を加え、続いて HATU (0.37 g、0.98 mmol) を最後に加え、得られた混合物を 2 時間雰囲気温度で攪拌した。反応物の完了を LCMS 分析によって確認した。反応混合物をついで飽和水性炭酸水素ナトリウムで希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。組み合わせた有機層をブラインで一回洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。液を濾過し、濃縮乾固させた。粗残留物を次の反応に更に精製することなく用いた。これにより、0.3 g (定量的) の 2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボキサミド 346 が得られた。MS (ESI+) m/z 338.1 (M+H⁺)、計算値 338.4

【0643】

テトラヒドロアルミン酸リチウム (0.047 g、1.3 mmol) を THF (8 mL) に懸濁させ、0 °C に冷却した。THF (2 mL) 中の 346 (0.3 g、0.9 mmol) の溶液を加え、反応混合物を冷温度で 10 分間攪拌した。フラスコを除々に室温にし、16 時間攪拌した。反応物を、ジエチルエーテル及び飽和ロッシェル塩水溶液 (1:1) の混合物に注ぎ込むことでクエンチした。有意なエマルションを含む混合物を、相が分離するまで (約 2 時間)、非常に激しく攪拌した。相を分配し、水性層を何回も EtOAc で抽出した。組み合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(0.15 g、0.46 mmol) (2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メタンアミン 347 を得た。(MS (ESI+) m/z 323.1 (M+H⁺)、計算値 323.4)、これを氷酢酸 (0.8 mL) 及び水 (5 mL) に溶解させた。水中シアン酸カリウム (0.114 g、1.41 mmol) の溶液を滴下して加えた。DMF (3 mL) を加えることで溶解させやすくした。得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。続いて反応物を 50 °C で 3 時間加熱し、混合物を室温まで冷やし、濾過して、0.02 g (10 % 収率) の 337 を得た。MS (ESI+) m/z 367.1 (M+H⁺)、計算値 367.4。¹H

NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 5H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.42 (s, 7H), 4.47 (s, 3H), 4.17 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

【0644】

実施例 338: (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド 338

実施例 339 の手順に従って、93 及び L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をフ

ラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から8%メタノール勾配) に供し、
 ついで、メタノールから再結晶化させ、338を白色固形物として得た (115mg、4
 4%)。LCMS: RT=2.48分, [M+H]⁺ 409。¹H NMR 400MHz
 (DMSO-d₆) δ: 9.06 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.83 (1H
 , s), 7.33 (1H, br), 6.92 (1H, br), 5.97-5.96 (1H
 , m), 5.94 (1H, s), 4.53-4.45 (4H, m), 4.30 (1H, d
 , J=8.51Hz), 3.59 (1H, s), 3.37 (1H, d, J=9.93Hz
), 2.18 (1H, m), 1.95 (3H, m), 1.47 (6H, dd, J=6.5
 9, 3.43Hz)

【0645】

実施例339: 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-
 ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジ
 ン-4-カルボキサミド339

93を水素化ナトリウムで処理し (1.2当量)、反応混合物を室温又は40℃で15
 分から1.25時間攪拌した後、ベンゼンビス (トリフルオロメタン) スルホンアミド (1.2
 当量) を加えた。ピリドンの消費の完了が観察 (TLC又はLCMS) されるまで
 室温で攪拌し続け、ピペリジン-4-カルボン酸アミドを加え (1から2.5当量)、反応
 混合物を70から100℃に、更なる反応が見られなくなるまで加熱した。粗生成物を真
 空下で溶媒を取り除き、水の添加からの沈殿、水の添加とEtOAc又はDCMでの抽出
 、又はIsolute SCX-2カートリッジを使用して、分離し、粗生成物をメタノール
 から再結晶化させて、339を白色固形物として得た (161mg、60%)。LCMS: RT=2.41分,
 [M+H]⁺ 423。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9.10 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=0.65Hz), 7.83 (1H,
 s), 7.27 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.34 (1H, s), 5.93-5.92 (1H, m), 4.51-4.49 (4H, m), 4.31 (2H, d,
 J=13.19Hz), 2.94-2.8 (2H, m), 2.38-2.35 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.5 (2H, dd, J=12.25, 3.87Hz),
 1.47 (6H, d, J=6.60Hz)

【0646】

実施例340: 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-
 ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジ
 ン-4-オール340

実施例339の手順に従って、93及び4-ヒドロキシピペリジン、粗生成物をメタノ
 ールから再結晶化させて340を白色固形物として得た (106mg、42%)。LCMS: RT=2.48分,
 [M+H]⁺ 396。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9.09 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=0.64Hz), 7.83 (1H,
 s), 6.33 (1H, s), 5.97-5.88 (1H, m), 4.69 (1H, d, J=4.26Hz), 4.49-4.48 (4H, m), 4.03-3.99 (2H,
 m), 3.75-3.67 (1H, m), 3.14-3.13 (2H, m), 1.80-1.71 (2H, m), 1.47 (6H, d, J=6.60Hz), 1.34-1.33 (2H, m)

【0647】

実施例341: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-モルホ
 リン-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン341

実施例339の手順に従って、93及びモルホリン、粗生成物をメタノールから再結晶
 化させて341を白色固形物として得た (107mg、44%)。LCMS: RT=3.12分, [M+H]⁺ 382。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9.14 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=0.63Hz), 7.86 (1H, s), 6.36 (1H, s), 5.93-5.92 (1H, m), 4.57-4.48 (4H, m), 3.70 (4H, t, J=4.74Hz), 3.50 (4H, t, J=4.74Hz)

10

20

30

40

50

), 1.49 (6H, d, J = 6.60 Hz)

【0648】

実施例342: N-イソプロピル-2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド342

実施例331の手順に従って342を調製した。MS: (ESI+) = 480.2

【0649】

実施例343: 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-3-カルボキサミド343

イソプロピルアルコール (1.00 mL, 13.1 mmol) 中の9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド (45.0 mg, 0.136 mmol)、アゼチジン-3-カルボン酸 (30.0 mg, 0.297 mmol) 及びTEA (0.300 mL, 2.15 mmol) の溶液を150℃で2日間加熱した。反応物を水で希釈し、EtOAcで洗浄した。水性層を酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮してカルボン酸中間体1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (MS: (ESI+) 396.1) を得、これをDMF (2.37 mL, 0.0306 mol) に溶解させ (0.060 g, 0.00015 mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.158 mL, 0.000910 mol)、塩化アンモニウム (0.0325 g, 0.000607 mol)、ついでN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.0692 g, 0.000182 mol) で順に処理した。室温で2時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、EtOAcで抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して343を得、rHPLCで分析した。MS: (ESI+) = 395.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.9-5.76 (m, 1H), 4.48 (d, J = 10.2 Hz, 4H), 4.09 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。

【0650】

実施例345: 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパンアミド345

4.0 mLの1,4-ジオキサン中の187 mg (0.500 mmol) の194、320.6 mg (2.000 mmol) の(1-トリメチルシリルオキシ)-1-メトキシプロパ-1-エン、19.4 mg (0.025 mmol) のブromo(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウムダイマー及び154.5 mg (0.500 mmol) のフッ化トリブチルスズの脱気混合物を105℃で18時間加熱した。作業後、飽和及び不飽和エステルの混合物をDCM中1-4%のメタノール勾配で溶出するカラムクロマトグラフィーによって脱臭素化した生成物から分離した。98 mgの上記混合物及び12 mLのエタノール中の100 mgの10% Pdカーボンを用いて、3時間水素化した。混合物を濾過し、真空下で濾過物を濃縮して、80 mgの純粋な2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパン酸メチルを得た。M/z 382.1, 計算値 381.18

【0651】

2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパン酸メチル及び水酸化

10

20

30

40

50

リチウムを反応させて、2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)プロパン酸を得た。m/z 368.2, 計算値367.16, これを345に転換させた。m/z 367.1, 計算値366.18。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.32 (d, J=8.3, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.5, 1H), 7.0 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.88 (dt, J=12.5, 6.2, 1H), 4.50 (d, J=4.7, 4H), 3.57 (q, J=6.9, 1H), 1.48 (d, J=6.5, 6H), 1.31 (d, J=6.9, 3H)

【0652】

実施例348: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン348

ボロン酸の生成: THF (7.38 mL) 及び水 (1.84 mL) の4:1混合物中の2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (実施例57, 0.495 g, 0.00114 mol) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (0.730 g, 0.00341 mol) の溶液を室温で30分間攪拌した。塩酸水溶液 (0.000796 mol, 1N, 0.8 mL) を加え、反応混合物を一晩室温で攪拌した。混合物を水で希釈し、DCMで3回抽出した。有機層を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質を更に精製することなく次に用いた。

【0653】

CEMマイクロ波バイアルに、脱気したイソプロピルアルコール (0.91 mL) 及びDMSO (1.5 mL) 中の粗ボロン酸 (0.154 g, 0.437 mmol)、ヨウ化ニッケル (II) (0.0186 g, 0.0596 mmol)、トランス-2-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (0.00904 g, 0.0596 mmol) 及びヘキサメチルジシラザンナトリウム (0.477 mmol, THF中の2M, 0.24 mL) を加えた。混合物に連続して窒素をパージした。イソプロピルアルコール (0.21 mL) 中の3-ヨードオキセタン (0.0731 g, 0.398 mmol) を加え、バイアルに直ちにキャップをした。反応物をマイクロ波で85℃で25分間加熱した。約50%の生成物への転換がLC/MSによって観察されープロトン化脱ホウ素反応もまた観察された。混合物をDCMで希釈し、セライト (登録商標) で濾過した。水を加え、混合物を3回DCMで抽出した。粗物質を固形物としてシリカゲルに充填し、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中50% EtOAc) で精製し、逆相HPLCにより再精製して、25.8 mgの348を白色固形物として得た。MS (ESI+) 366.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.935.73 (m, 1H), 4.94 (t, J=7.0 Hz, 2H), 4.63 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.55-4.46 (m, 4H), 4.33-4.18 (m, 1H), 2.2 (s, 3H), 1.46 (d, J=6.4 Hz, 6H)

【0654】

実施例352: N-ヒドロキシ-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アセトアミド352

実施例316の手順に従って、2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸336及びヒドロキシルアミンを反応させて352を得た。m/z 369.1, 計算値368.16。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.69 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.2, 1H), 7.92 (d, J=2.9, 2H), 7.04 (d, J=8.2, 1H), 6.9 (s, 1H), 5.95-5

10

20

30

40

50

. 81 (m, 1H), 4.50 (d, J=5.7, 4H), 3.29 (s, 2H), 1.48 (d, J=6.6, 6H)

【0655】

実施例354: 1-((2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)メチル)尿素354

酢酸及び水中のC-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-メチルアミンを水中のシアン酸カリウムと反応させて354を得た。MS (ESI+) 452.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (td, J=8.7, 6.2Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 6.44 (t, J=6.1Hz, 1H), 5.57 (br, 2H), 4.49-4.38 (m, 4H), 4.12 (d, J=6.1Hz, 2H), 2.35 (s, 3H)

【0656】

実施例355: (2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)メタンアミン355

トルエン(85mL)中の51(5.00g、0.0162mol)の溶液にジメチルアセトアミド-ジメチルアセタール(7.23mL、0.0487mol)を加えた。反応物を95℃で4時間攪拌した。トルエンを真空下で除去し、粗46を更に精製することなく次に用いた。MS (ESI+) 377.1/379.1

【0657】

46(0.0162mol)を酢酸(50mL)に溶解させた。2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(3.52g、0.0195mol)を加え、反応物を95℃で一晩攪拌した。酢酸を真空下において取り除いた。粗物質を固形物としてシリカゲルに充填し、フラッシュクロマトグラフィー(DCM中の4-10%メタノール)で精製して、3.662gの8-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンを橙色固形物として得た。MS (ESI+) 458.0/460.0

【0658】

8-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンをシアン化亜鉛及びDMF中のPd(PPh₃)₄と60ワットで30分間マイクロ波照射下(T_{max}=175℃)で反応させ、2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボニトリルを得た。MS (ESI+) 405.1

【0659】

THF中の2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボニトリルにリチウムテトラヒドロアルミネート(THF中1M)を0℃で滴下して加えた。反応物を2時間攪拌し、飽和Na₂SO₄でH₂の発生が終わるまでクエンチした。MgSO₄を加え、全体を大量のDCMで希釈し、セライト(登録商標)で濾過し、真空下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中1-15%のMeOH、Et₃Nを添加)で精製して355を得た。MS (ESI+) 409.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.89 (s, 1H), 7.68 (td, J=8.7, 6.2Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (dd, J=8.2, 1.2Hz, 1H), 4.48-4.38 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.35 (s, 3H)。

【0660】

実施例 356 : 9-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N-イソプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-カルボキサミド 356

工程 1 :

8-ブロモ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン (500 mg、1.28 mmol)、塩化パラジウム(II) (6 mg、0.03 mmol) 及び 4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (15 mg、0.03 mmol) を含む密封したフラスコに CO をフラッシュした。2-イソプロピルアミノエタノール (172 mg、1.67 mmol) 及び TEA (0.53 mL、3.8 mmol) をトルエン (2.5 mL) 中の溶液として加え、反応混合物を 100℃で 3.5 時間加熱した。反応混合物を水で洗浄し、及び EtOAc で抽出した (2×30 mL)。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 2-3% メタノール勾配) で精製して、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミドを得た (123 mg、23%)。LCMS : RT = 3.11 分, [M+H]⁺ = 394 / 396

【0661】

工程 2 :

8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド (114 mg、0.28 mmol)、3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-N-Boc-4-ボロン酸ピナコールエステル (129 mg、0.62 mmol)、炭酸カリウム (96 mg、0.69 mmol) 及び PdCl₂dppf·DCM (20 mg、0.02 mmol) を DMF (1.5 mL) に懸濁化させ、反応混合物にアルゴン进行をパージした。反応混合物を 100℃で 3 時間加熱した。反応混合物を水で洗浄し、EtOAc で抽出し (2×15 mL)、組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0 から 5 中 0-2% MeOH 勾配) に供して、4-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-カルバモイル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (115 mg、80%)。LCMS : RT = 3.48 分, [M+H]⁺ = 497

【0662】

工程 3 : 8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド塩酸塩

IMS (3 mL) 中の 4-{2-[(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-カルバモイル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (112 mg、0.23 mmol) の溶液に塩酸 (2 mL、2 M、4.0 mmol) 及びカーボン担持パラジウム (20 mg、10 重量%) を加えた。反応混合物を水素雰囲気下 50℃で 4.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固形物を IMS (10 mL) で洗浄した。濾過物を真空下で濃縮し、アセトニトリルと供沸混合させて、8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド塩酸塩を濃い油として得た (110 mg)。LCMS : RT = 0.32 分, [M+H]⁺ = 399

【0663】

DMF (2 mL) 中の 8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド塩酸塩 (127 mg、0.23 mmol) の攪拌混合物に炭酸カリウム (127 mg、0.92 mmol)、N,N-ジメチル-2-クロロアセトアミド (36 mg、0.3 mmol) 及び KI (触媒的) を加え、室温で 72 時間攪拌し続けた後、真空下で濃縮した。得ら

10

20

30

40

50

れた残留物をEtOAcで希釈し、水と、続いてブラインで洗浄した後、乾燥させ(Na_2SO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をIsoluteSCX-2カートリッジに通過させ、DCM/メタノールで溶出し、ついでメタノール中の2Mの NH_3 で溶出した。塩基性画分を組み合わせ、真空下で濃縮し、残留物をRPHPLC(C18カラム、水中5から95% $\text{CH}_3\text{CN}+0.1\%\text{HCO}_2\text{H}$ 勾配)に供して、356を無色のガラス状物として得た(22mg、20%)。LCMS:RT=1.90分, [M+H]⁺=484¹H NMR 400MHz(CDC13) δ : 8.42(2H, s), 8.20(1H, br, s), 8.34(1H, d, J=8.32Hz), 7.81(1H, s), 7.04(1H, dd, J=8.40, 1.77Hz), 6.90(1H, d, J=1.69Hz), 4.63(2H, m), 4.45-4.44(4H, m), 3.38(3H, m), 3.32(2H, m), 3.16(2H, d, J=11.21Hz), 3.11(3H, s), 2.99(H, s), 2.56(1H, m), 2.48(2H, m), 1.87(4H, m), 1.4(6H, d, J=6.46Hz)

【0664】

実施例357: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン357

DCE(5mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレントリフルオロアセテート(250mg、0.51mmol)の懸濁液にアセトン(0.06mL、0.77mmol)を加え、4Åモレキュラーシーブをアルゴン雰囲気下において10分間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(216mg、1.02mmol)を加え、18時間室温で攪拌した。更なるアセトン(0.06mL)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(216mg)を加え、更に24時間攪拌し続けた。反応混合物をDCMで希釈した。飽和水性炭酸水素ナトリウム及び有機層を水で洗浄し、続いてブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた固形物をRPHPLC(水中20から70%メタノール+0.1% HCO_2H 勾配)に供して357を黄色固形物として得た(17mg、8%)。LCMS:RT=2.81分, [M+H]⁺=421. ¹H NMR 400MHz(DMSO-d₆) δ : 8.37-8.26(1H, m), 7.90-7.89(2H, m), 7.05(1H, dd, J=8.33, 1.81Hz), 6.89(1H, d, J=1.73Hz), 5.89-5.88(1H, m), 4.49-4.48(4H, m), 2.91(2H, d, J=10.95Hz), 2.76-2.75(1H, m), 2.46(1H, s), 2.26(2H, t, J=11.38Hz), 1.78(2H, d, J=12.43Hz), 1.64(2H, td, J=12.20, 3.68Hz), 1.48(6H, d, J=6.60Hz), 1.01(6H, d, J=6.57Hz)

【0665】

実施例358: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール358

2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩(100mg、0.255mmol)、2-ブロモ-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル(45μL、0.31mmol)、炭酸セシウム(187mg、0.57mmol)及びDMF(0.5mL)の混合物を70℃で3時間加熱し、ついで室温で18時間攪拌し、ついで再び70℃で4時間加熱した後、真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM中0から5%の勾配のメタノール)に供して、2-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを得た(47mg、36%)。LCMS RT=2

10

20

30

40

50

. 24, [M+H]⁺ = 507.

【0666】

無水THF (3 mL) 中の2-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸エチルエステル (47 mg、0.092 mmol) の溶液を0℃にまで冷却し、水素化アルミニウムリチウム (THF中の1 M溶液、0.3 mL、0.3 mmol) で処理し、混合物を攪拌し、室温まで温め、飽和水性炭酸水素ナトリウムを加えてクエンチした。得られた混合物をEtOAcで2回抽出し、組み合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をRPHPLC (C18カラム、水中0から60%メタノール+0.1%ギ酸勾配) に供して358を白色固形物として得た (20 mg、47%)。LCMS: RT = 2.74分, [M+H]⁺ = 465。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.33 (1H, d, J = 8.28 Hz), 8.26 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.35, 1.77 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.71 Hz), 5.82–5.81 (1H, m), 4.49 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.21 (2H, d, J = 11.33 Hz), 2.58 (1H, t, J = 11.87 Hz), 2.47 (2H, d, J = 11.47 Hz), 2.26 (3H, s), 1.85 (2H, d, J = 12.54 Hz), 1.72 (2H, m), 1.46 (6H, d, J = 6.60 Hz), 1.07 (6H, s)

【0667】

実施例359: 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピペリジン-1-イル)-2-メチルプロパン-1-オール359

実施例358の手順に従って、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレントリフルオロアセテート (103 mg) を359の白色固形物に転換させた (6.6 mg、総収率2%)。LCMS: RT = 2.73分, [M+H]⁺ = 451。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8.33 (1H, d, J = 8.28 Hz), 7.91 (2H, d, J = 2.06 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.35, 1.76 Hz), 6.90 (1H, d, J = 1.71 Hz), 5.90 (1H, t, J = 6.60 Hz), 4.50 (4H, dd, J = 11.70, 5.85 Hz), 3.34 (2H, br, m), 3.13 (2H, d, J = 11.26 Hz), 2.55 (1H, m), 2.35 (2H, t, J = 11.38 Hz), 1.81 (2H, d, J = 12.50 Hz), 1.64 (2H, d, J = 12.44 Hz), 1.49 (6H, d, J = 6.60 Hz), 1.02 (6H, s)

【0668】

実施例360: 4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピラゾリジン-3,5-ジオン360

6.0 mLの1,4-ジオキサン中の194 (1410 mg (3.77 mmol)、マロン酸ジエチル (2.00 mL、13.2 mmol)、酢酸パラジウム (II) (42.3 mg、0.188 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル (148 mg、0.377 mmol) 及びリン酸カリウム (2.80 g、13.2 mmol) の混合物を脱気し、24時間100℃で加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAc中の1%のMeOHで溶出する24 gシリカカラムで精製して、2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)マロン酸ジエチルを得た。収量974 mg。M/z 454.3, 計算値453.20

【0669】

4.0 mLのエタノール中の181 mg (0.40 mmol) の2-(2-(1-イソプロ

ピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)マロン酸ジエチル及び0.314mL(10.0mmol)のヒドラジンの混合物を75℃で18時間加熱した。混合物を濃縮し、残留物を酢酸で粉碎した。沈殿物を濾過除去し、酢酸及びエチルエーテルで洗浄し、エチルエーテル/エタノール混合物から再結晶化させて360を得た。収量59mg(37.5%)。m/z 394.1, 計算値393.15. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.20(s, 2H), 8.29(d, J=8.6, 1H), 7.89(d, J=12.9, 2H), 7.70(d, J=8.5, 1H), 7.63(s, 1H), 5.93(dt, J=13.1, 6.7, 1H), 4.48(d, J=7.2, 4H), 1.49(d, J=6.6, 6H)

10

【0670】

実施例361: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン361

THF(5mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレントリフルオロアセテート(250mg、0.51mmol)懸濁液をTEAで処理し、混合物にアルゴンをフラッシュした。2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(0.15mL、1.02mmol)を加え、混合物を室温で72時間攪拌した。反応混合物をDCMと水の間で分配し、有機層を飽和水性炭酸水素ナトリウムで洗浄し、続いてブラインで洗浄し、ついで乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物をメタノール中の1.25MのHClに溶解させ、ついで真空下で濃縮して固形物を得、これをIPAで粉碎し、ついでジエチルエーテルで粉碎した。得られた固形物をRPHPLC(C18カラム、水中10から98%メタノール水中+0.1%HCO₂H勾配)に供して361を白色固形物として得た(49mg、23%)。LCMS: RT=4.59分, [M+H]⁺=461. ¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 8.33(1H, d, J=8.29Hz), 7.91-7.91(2H, m), 7.08(1H, dd, J=8.36, 1.79Hz), 6.92(1H, m), 5.91-5.90(1H, m), 4.51(4H, q, J=5.90Hz), 3.21(2H, q, J=10.30Hz) 3.03(2H, d, J=11.25Hz), 2.45(3H, m), 1.76(2H, m), 1.69-1.67(2H, m), 1.49(6H, d, J=6.60Hz)

20

30

【0671】

実施例363: 1-((2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)メチルアミノ)-2-メチルプロパン-2-オール363

メタノール(0.5mL)中のC-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-メチルアミン(0.150g、0.000367mol)及び炭酸セシウム(0.0335g、0.000103mol)のスラリーに酸化イソブチレン(0.0359mL、0.000404mol)を加えた。フラスコを密封し、70℃で2時間加熱した。混合物をジエチルエーテルで希釈し、水を加えた。混合物を3回ジエチルエーテルで抽出した。有機相を組み合わせ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、11.2mgの363を白色固形物として得た(収率6.4%)。MS(ESI⁺) 481.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.89(s, 1H), 7.68(td, J=8.6, 6.0Hz, 1H), 7.63-7.51(m, 2H), 7.29(td, J=8.2, 1.5Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.90(dd, J=8.3, 1.3Hz, 1H), 4.47-4.38(m, 4H), 4.20(s, 1H), 3.67(s, 2H), 2.35(s, 3H), 2.33(s, 2H), 1.08(s, 6H)

40

50

【0672】

実施例364：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン364

メタノール(1.91mL、47.1mmol)中の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン264(35.0mg、0.106mmol)の溶液にTEA(0.0147mL、0.106mmol)とパラジウム(0.0113g、0.0106mmol)を加えた。反応物をH₂雰囲気下で一晩攪拌した。室温で反応物をセライト(登録商標)を通して濾過した。溶質を濃縮し、EtOAcで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をisocラムで精製して364を得た。MS:(ESI+)=297.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.49(s, 1H), 8.36(d, J=5.7Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.05(d, J=5.7Hz, 1H), 5.90(dt, J=13.2, 6.5Hz, 1H), 4.59(dt, J=26.2, 13.1Hz, 4H), 1.50(d, J=6.6Hz, 6H)

10

【0673】

実施例365：(2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド365

N-メチルピロリジノン(1.36mL、14.1mmol)中の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン264(25.0mg、0.0756mmol)、R-プロリンアミド(0.0570g、0.499mmol)及びTEA(0.125mL、0.897mmol)の溶液を150℃で2日間加熱した。反応物をセライト(登録商標)を通して濾過し、ついでEtOAcで洗浄した。濾過物を水、ブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して365を得、rHPLCで分析した。MS:(ESI+) 409.2

20

【0674】

実施例366：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン366

実施例365の手順に従って、366を調製した。MS:(ESI+)=366.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.08(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.82(s, 1H), 5.94(dd, J=13.6, 6.9Hz, 1H), 4.6-4.32(m, 4H), 3.40(d, J=6.3Hz, 4H), 1.95(t, J=6.5Hz, 4H), 1.48(d, J=6.6Hz, 6H)

30

【0675】

実施例367：2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-9-アミン367

60mlのメタノール中の1.936g(11.00mmol)の2,6-ジクロロニコチンアルデヒド、6.384g(44.00mmol)の水性エタングアール及び水性アンモニア(4.996g、88.00mmol)の混合物を3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、pH<1まで200mlの0.5Nの水性HClで酸性化させた。水溶液をEtOAcで抽出した(3×30mL)。有機抽出物を廃棄する一方、飽和NaHCO₃を加えて塩基性化した。混合物をEtOAcで抽出し(3×30mL)、組み合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮して、2,6-ジクロロ-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン(粗0.85g、収率36%)を得た。m/z 214.0, 計算値212.99。¹H NMR(500MHz, DMSO) δ 12.51(s, 1H), 8.31(d, J=8.1, 1H), 7.74-7.63(m, 1H),

40

50

7. 26 (s, 2H)

【0676】

0. 856 g (4. 00 mmol) の2, 6-ジクロロ-3-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン、704 mg (8. 00 mmol) の炭酸エチレン及び2930 mg (9. 00 mmol) の炭酸セシウムの混合物を25. 0 ml のDMF中で13時間90℃で加熱した。混合物を濾過し、濾過物を高真空下で濃縮し、残留物をヘプタン中80%のEtOAcで溶出する10 gのシリカカラムで精製し、9-クロロ-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンを得た。収量0. 359 g (41%)。m/z 222. 0, 計算値221. 04。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8. 84 (d, J=8. 2, 1H), 7. 18 (s, 1H), 7. 15 (d, J=8. 2, 1H), 7. 02 (s, 1H), 4. 63-4. 57 (m, 2H), 4. 47-4. 41 (m, 2H)

10

【0677】

20. 0 mLのDMF中の0. 359 g (1. 62 mmol) の9-クロロ-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン及び0. 913 g (4. 06 mmol) のN-ヨードスクシンイミドの混合物を80℃で60時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAc (40 mL) 及び0. 1 M Na₂CO₃水溶液間で分配した。有機抽出物を5%水性Na₂S₂O₅、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して9-クロロ-2, 3-ジヨード-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンを得た。収量0. 644 (84%)。m/z 473. 9, 計算値472. 83。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8. 85 (d, J=8. 2, 1H), 7. 19 (s, 1H), 7. 16 (d, J=8. 2, 1H), 7. 03 (s, 1H), 4. 60 (dd, J=9. 9, 5. 8, 2H), 4. 47-4. 42 (m, 2H)

20

【0678】

THF (0. 782 mL) 中の2. 0 Mの塩化イソプロピルマグネシウムを12 mLのTHF中の0. 644 g (1. 36 mmol) 9-クロロ-2, 3-ジヨード-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンの溶液に-10℃で滴下して加えた。混合物を15℃にまで温めた。混合物をついで20 mLの飽和水性NH₄Clを加えることでクエンチし、EtOAcで抽出した。有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、9-クロロ-2-ヨード-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンを得た。収量448 mg (98%)。m/z 348. 2, 計算値M346. 93。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8. 83 (d, J=8. 2, 1H), 7. 16 (dd, J=14. 0, 5. 9, 1H), 7. 10 (s, 1H), 4. 61-4. 54 (m, 2H), 4. 41 (dd, J=5. 0, 2. 9, 2H)

30

【0679】

実施例20-22を含むここでの実施例の手順に従って、9-クロロ-2-ヨード-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンを9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピンに転換させた。3. 0 mLのN-メチルピロリジン中の110 mg (0. 33 mmol) の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 2-f][1, 4]オキサゼピン、87 mg (1. 3 mmol) のメチル塩化アンモニウム及び0. 23 mL (1. 3 mmol) のN,N-ジイソプロピルエチルアミンの混合物を170℃で90分間マイクロ波処理した。NMPを高真空下で取り除き、残留物を1 MのNa₂CO₃で塩基性にし、EtOAcと水の間で分配した。有機抽出物を5%の水性クエン酸、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物をRPHPLC (アセトニトリル勾配) で精製して367を得た。収量12 mg。m/z 326. 3, 計算値325. 17。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8. 37 (d, J=8. 6, 1H), 7.

40

50

8.8 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.34 (d, J=8.6, 1H), 5.88 (dt, J=13.0, 6.5, 1H), 4.46 (d, J=9.2, 4H), 2.78 (d, J=2.9, 3H), 1.46 (d, J=6.6, 6H)

【0680】

実施例368: (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド368

実施例339の手順に従って、92及び4-トランス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、組成物をIMSから再結晶化させて、368を白色固形物として得た(86 mg、53%)。LCMS: RT=2.19分, [M+H]⁺ 439。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.02 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.40 (1H, br), 6.90 (1H, br), 5.90 (1H, s), 5.87-5.85 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=3.93 Hz), 4.52-4.41 (4H, m), 4.39 (1H, m), 4.31 (1H, m), 3.66 (1H, dd, J=10.60, 4.98 Hz), 2.2 (3H, s), 2.16-2.10 (1H, m), 2.00-1.99 (1H, m), 1.43 (6H, dd, J=6.59, 2.86 Hz)

10

【0681】

実施例369: (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド369

20

実施例339の手順に従って、92及びL-プロリンアミドを反応させ、粗成生物をIMSから再結晶化させて、369を白色固形物として得た(130 mg、67%)。LCMS: RT=2.48分, [M+H]⁺ 423。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.06 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.35 (1H, br), 6.94 (1H, br), 5.96 (1H, s), 5.90-5.88 (1H, m), 4.50 (4H, d, J=17.28 Hz), 4.32 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.45 (1H, m), 2.26 (2H, s), 2.24-2.15 (1H, m), 1.98-1.97 (3H, m), 1.47 (6H, dd, J=6.59, 3.27 Hz)

30

【0682】

実施例370: 1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)アゼチジン-3-オール370

実施例339の手順に従って、93及び3-ヒドロシアゼチジン塩酸塩にDIPEA (2.2当量)を加えて反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、DCM中0から8%メタノール勾配)に供し、IMSから再結晶化させて、370を淡緑色の結晶として得た(16 mg、14%)。LCMS: RT=2.26分, [M+H]⁺ 368。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.09 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=0.63 Hz), 7.84 (1H, s), 5.95-5.94 (1H, m), 5.91 (1H, s), 5.70 (1H, d, J=6.40 Hz), 4.59 (1H, s), 4.55-4.47 (4H, m), 4.18 (2H, t, J=7.66 Hz), 3.70 (2H, dd, J=8.85, 4.66 Hz), 1.4 (6H, d, J=6.60 Hz)

40

【0683】

実施例371: (3R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-3-オール371

実施例339の手順に従って、93及び(R)-プロリノール塩酸塩を加えたDIPEA (2.2当量)と共に反応させ、粗生成物をメタノールから再結晶化させて、371を緑

50

色の固形物として得た (46 mg、34%)。LCMS: RT=2.26分, [M+H]⁺=382。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.09 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=0.63 Hz) 7.82 (1H, s), 5.97–5.96 (1H, m), 5.94 (1H, s), 4.97 (1H, d, J=3.62 Hz), 4.49–4.48 (4H, m) 4.39 (1H, s), 3.53–3.42 (3H, m), 2.02–2.00 (1H, m), 1.90–1.87 (1H, m), 1.48 (6H, d, J=6.60 Hz)

【0684】

実施例 372: (1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピペリジン-4-イル)メタノール 372

10

実施例 339 の手順に従って、93 及び 4-ピペリジンメタノールを反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0 から 8% メタノール勾配) に供し、ついでメタノールから再結晶化させて、372 を白色固形物として得た (69 mg、48%)。LCMS: RT=2.57分, [M+H]⁺=410。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.10 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.84 (1H, s), 6.32 (1H, s), 5.99–5.90 (1H, m), 4.54–4.44 (5H, m), 4.34 (2H, d, J=13.11 Hz), 3.28 (2H, t, J=5.64 Hz), 2.84 (2H, t, J=12.55 Hz), 1.71 (2H, d, J=13.74 Hz), 1.65 (1H, m), 1.49 (6H, d, J=6.60 Hz), 1.13 (2H, t, J=12.33 Hz)

20

【0685】

実施例 373: (2S,4S)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド 373

実施例 339 の手順に従って、93 及び 4-シス-フルオロ-L-プロリンアミド塩酸塩を加えた DIPEA (2.2 当量) と共に反応させ、粗生成物を IMS から再結晶化させて、373 を白色固形物として得た (56 mg、22%)。LCMS: RT=2.59分, [M+H]⁺=427。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.05 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=0.63 Hz), 7.80 (1H, s), 7.11 (1H, s), 6.92 (1H, s), 5.93–5.91 (2H, m), 5.42 (1H, s), 5.29 (1H, s), 4.46–4.44 (5H, m), 3.83–3.54 (2H, m), 2.28 (1H, dd, J=20.28, 14.80 Hz), 1.43 (6H, dd, J=6.59, 3.60 Hz)

30

【0686】

実施例 374: (2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド 374

実施例 339 の手順に従って、93 及び 4-トランス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM 中 0 から 10% メタノール勾配) に供して、374 を白色固形物として得た (56 mg、27%)。LCMS: RT=2.16分, [M+H]⁺=425。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9.05 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.42 (1H, br), 6.92 (1H, br), 5.95 (1H, m), 5.92 (1H, s), 5.07 (1H, d, J=3.93 Hz), 4.50–4.49 (4H, m), 4.40 (1H, m) 4.32 (1H, m), 3.67 (1H, t, J=5.33 Hz), 2.16 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.47 (6H, dd, J=6.59, 3.01 Hz)

40

【0687】

実施例 375: (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)

50

-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド375

トルエン(10.0mL、93.9mmol)中の374mg(1.00mmol)の194、342.5mg(2.000mmol)のL-プロリンtert-ブチルエステル、26mg(0.050mmol)のビス(トリ-t-ブチルホスフィン)パラジウム及び192mg(2.00mmol)のナトリウムtert-ブトキシドの脱気混合物を95℃で24時間加熱した。同じ量のL-プロリンtert-ブチルエステル、ナトリウムtert-ブトキシド及び触媒を加え、混合物を、反応混合物中に最初の臭化物が残っていない状態になるまで6時間115℃で加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残留物をEtOAcと5%水性クエン酸の間で分配した。有機抽出物を水、飽和水性NaHCO₃、水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、DCM中4%のメタノールで溶出するシリカゲル12gカラムで精製して、1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(S)-tert-ブチルを得た。収量153mg(純度55-60%、生成物は脱臭素化副産物で汚染)。M/z 465.2, 計算値464.25

【0688】

3mlのTFAを5mlのDCM中の153mgの1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸(S)-tert-ブチル及び0.2mlのトリエチルシランの混合物に加えた。反応混合物を3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を1Mの水性Na₂CO₃及びエチルエーテルの間で分配した。水性層をEtOAcで更に2回抽出した。有機層を捨て、水溶液をpH6まで中和させた。沈殿物を集め、水で洗浄し、高真空下で36時間乾燥させて、(S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸を得た。収量55mg。M/z 409.3, 計算値408.19

【0689】

N,N-ジメチルアセトアミド(3.0mL、32mmol)中の55mg(0.135mmol)の(S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボン酸、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート(57.0mg、0.150mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(52.2uL、0.300mmol)及び塩化アンモニウム(8.02mg、0.150mmol)の混合物を1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、残留物を水、0.01Nの水性HCL、水で粉碎し、真空下で乾燥させ、RPHPLCに供し、ついでキラル精製を施して375を得た。収量12mg。m/z 408.2, 計算値407.21. ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.19(d, J=8.9, 1H), 7.87(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.40(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.36(dd, J=9.0, 2.4, 1H), 6.07(d, J=2.4, 1H), 5.91(dq, J=13.3, 6.5, 1H), 4.44(d, J=6.5, 4H), 4.01-3.93(m, 1H), 3.57(t, J=7.0, 1H), 3.24(d, J=9.0, 1H), 2.23(dd, J=12.1, 6.9, 1H), 1.98(dd, J=14.8, 11.3, 3H), 1.47(dd, J=6.6, 3.3, 6H)

【0690】

実施例376:(2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド376

実施例316の手順に従って、194及び1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-1-メトキシエテンを反応させて、2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール

10

20

30

40

50

ル-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸メチルを得た。M/z 368. 2, 計算値367. 16

2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸メチル及び水酸化リチウムを反応させて、2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)酢酸を得た。336. M/z 354. 1, 計算値353. 15

336及びアンモニアを反応させて376を得た。M/z 353. 1, 計算値352. 16。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 32 (d, J=8. 3, 1H), 7. 91 (s, 2H), 7. 48 (s, 1H), 7. 04 (d, J=8. 2, 1H), 6. 97 (s, 1H), 6. 92 (s, 1H), 5. 95-5. 81 (m, 1H), 4. 50 (d, J=5. 8, 4H), 3. 38 (s, 2H), 1. 48 (d, J=6. 5, 6H)

【0691】

実施例377: (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド377

臭化エチルマグネシウム (Et₂O中の3. 0M、100mmol、33. 3mL) を THF (173mL) 中の9-クロロ-2-ヨード-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン (10. 0g、28. 8mmol) の溶液に-20℃で滴下して加えた。混合物をこの温度で20分間維持し、ついで雰囲気温度まで1時間の期間温めた。この時点で、反応物を-20℃にまで再び冷却し、DMF (8. 9mL、115mmol) を混合物に加えた。16時間攪拌し続けた後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (220mL) でクエンチし、更にEtOAc (250mL) で希釈した。相を分離し、水性層をEtOAcで2回抽出した。組み合わせた有機部分をブラインで一回洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これにより、7. 08g (収率98%) の9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-カルバルデヒドを、分析的HPLCにより定量して>95%の純度で黄色固形物として得た。MS (ESI+) : m/z 249. 8 (M+H⁺), 計算値249. 65

【0692】

100mLの丸底フラスコに、9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-カルバルデヒド (1. 1g、4. 4mmol)、40%水溶液のエタンジアル (2. 1mL、18. 0mmol)、水酸化アンモニウム (2. 55mL、65. 5mmol) 及びメタノール (10. 5mL) を組み合わせた。得られた反応混合物を一緒に室温で6時間攪拌した。この時間の後、混合物を蒸発乾固させ、油状の残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中の0-100%のEtOAc、ゆるやかな勾配) で精製して、1. 13g (収率86%) の9-クロロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピンを得た。

【0693】

DMF (9. 6mL) 中の9-クロロ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン (0. 402g、1. 4mmol) の溶液にCs₂CO₃ (0. 6g、2. 0mmol) と続いてヨウ化イソプロピル (0. 2mL、2mmol) を加えた。反応混合物を50℃で20時間加熱した。混合物を続いて室温まで冷却し、水、EtOAcで希釈した。混合物をEtOAcで2回抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中0-10%のMeOH) で精製した。これにより、0. 22g (収率48%) の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピンを得、これをN,N-ジメチルアセトアミド (6. 7mL) 中のL-プロリンアミド (0. 152g、1. 33

10

20

30

40

50

mmol)と組み合わせ、圧力容器内に密封した。混合物を150℃で40時間加熱し、その時点で更なる量のL-プロリンアミド(0.152g、1.33mmol)を加え、混合物を12時間加熱し続けた。この期間の終わりに50%のみの転換が観察され、加熱を止め、物質をアセトニトリル中0.1%のNH₄OHで溶出するrp-HPLCにより精製して、19.8mg(収率8%)の377を得た。MS(ESI+) m/z 408.2(M+H⁺), 計算値408.5。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.03(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.43-7.26(m, 2H), 6.89(d, J=1.0Hz, 2H), 5.94(s, 1H), 5.72(dt, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 4.56-4.38(m, 4H), 4.29(d, J=8.0Hz, 1H), 3.59(s, 1H), 2.17(d, J=8.9Hz, 1H), 1.98(dd, J=31.1, 24.1Hz, 4H), 1.44(d, J=4.2Hz, 6H)。

【0694】

実施例378:(2S)-1-(2-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド378

トルエン(40mL)中の8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(2.40g、0.00907mol)の溶液に1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(4.82mL、0.0363mol)を加えた。フラスコを密封し、95℃に8時間加熱した。反応物はTLCにより完了したとみなされた。溶媒を真空下で除去し、8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メチリデンアミドを得、これを粗物質のまま使用した。MS(ESI+) 320.1

【0695】

8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メチリデンアミド(0.00907mol)を酢酸(36mL)に溶解した。2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(1.965g、0.01088mol)を加え、反応物を95℃で2.5時間攪拌した。AcOHを真空下で除去した。粗物質をiPrOH中で粉碎し、2.828g(2工程にわたって収率78%)の8-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレンを、¹H NMRによりクリーンな淡褐色の粉として得た。MS(ESI+) 401.1

【0696】

N-メチルピロリジノン(5mL)中の8-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン(0.200g、0.499mmol)、L-プロリンアミド(0.171g、0.00150mol)及びTEA(0.417mL、0.00299mol)の溶液をN₂下で150℃で一晩加熱した。混合物をDCMで希釈した。飽和NH₄Clを加え、混合物をDCMで3回抽出した。有機相を組み合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質を逆相HPLCで精製して、94mg(収率39%)の378を淡桃色の固形物として得た。MS(ESI+) 479.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.35(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.69(td, J=8.7, 6.0Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 6.92(br, 1H), 5.84(s, 1H), 4.47-4.36(m, 4H), 4.24(d, J=7.4Hz, 1H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.42-3.32(m, 1H), 2.24-2.08(m, 1H), 2.02-1.83(m, 3H)

【0697】

実施例379:(2R)-2-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド379及び(2S)-2-(2-(1-イソプロピル-3-メ

チル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド380

無水2-メトキシ-2-メチルプロパン(12mL)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン(1.02mL、0.00584mol)及びN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(0.881mL、0.00584mol)の溶液に-78℃でsec-ブチルリチウム(0.00584mol、シクロヘキサン中1.4M、4.17mL)を加えた。反応物を3時間-78℃で攪拌した。二塩化亜鉛(0.00350mol、THF中の0.5M、7.0mL)の溶液を素早く攪拌しながら滴下して加え、-78℃で30分間攪拌した。ついで、反応物を室温まで温め、更に30分間攪拌した。48(0.900g、0.00232mol)、酢酸パラジウム(0.0260g、0.000116mol)及びテトラフルオロボロン酸トリ-t-ブチルホスホニウム(0.0420g、0.000145mol)を含むN₂を充填したフラスコに亜鉛クロライドピロリジン溶液(1.25当量、0.243M、11.9mL)を加えた。反応物を90℃で一晩加熱した。LC/MSにより生成物への転換が未完了であることが観察された。混合物をDCMで希釈し、セライト(登録商標)で濾過した。飽和NH₄Clを加え、混合物を3回DCMで抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をDCM(4.5mL)に溶解させた。TFA(5.5mL)を加え、反応物を室温で30分間攪拌した後、濃縮した。粗物質を逆相HPLCで精製し、エナンチオマーをキラルSFCで分離して、10mgの2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-2-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンの各エナンチオマーを白色固形物として得た。MS(ESI+) 379.2

【0698】

酢酸(4.06μL、0.0000713mol)及び水(0.13mL)中の2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-2-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン(0.009g、0.00002mol)の溶液に水中(0.13mL)のシアン酸カリウム(0.00579g、0.0000713mol)を滴下して加えた。DMF(0.13mL、0.0017mol)を加えて試薬を可溶化させた。反応物を50℃で一晩攪拌し、冷却し、濾過し、冷水で洗った。粗物質をMeOH/水中に沈殿させて精製し、10mgの各エナンチオマー379及び380を得た。MS(ESI+) 422.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.32(d, J=8.3Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 6.95(dd, J=8.3, 1.6Hz, 1H), 6.79(d, J=1.3Hz, 1H), 5.90-5.76(m, 1H), 5.69(br, 2H), 4.89(dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 4.53-4.44(m, 4H), 3.58-3.49(m, 1H), 3.42-3.34(m, 1H), 2.25(s, 3H), 2.25-2.17(m, 1H), 1.92-1.65(m, 3H), 1.45(dd, J=6.6, 3.9Hz, 6H)。

【0699】

実施例381:(2S)-4,4-ジフルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド381

実施例339の手順に従って、93及び4,4-ジフルオロ-L-プロリンアミド塩酸塩を添加したDIPEA(2.2当量)と共に反応させ、粗生成物をRPHPLC(C18カラム、水中5から95%アセトニトリル+0.1%HCO₂H勾配)に供し、ついでIMSから再結晶化させて、381を白色固形物として得た(24mg、11%)。LCMS:RT=3.21分, [M+H]⁺=445。¹H NMR 400MHz(DMSO-d₆) δ: 9.11(1H, s), 7.90(1H, d, J=0.64Hz), 7.87(1H, s), 7.53(1H, br), 7.14(1H, br), 6.08(1H, s), 5.99-5.91(1H, m), 4.61(1H, dd, J=9.53, 4.24Hz), 4.58-4.49(4H, m), 4.00-3.98(2H, m), 2.91-

2.90 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $J=13.51, 4.18$ Hz), 1.49 (6H, dd, $J=6.59, 3.35$ Hz)

【0700】

実施例382: (2S, 4S)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド382

実施例339の手順に従って、92及び4-シス-フルオロ-L-プロリンアミド塩酸塩を添加したTEA (2.5当量)と共に反応させ、粗生成物をIMS/DCMから再結晶化させて382を白色固形物として得た (68mg, 42%)。LCMS: RT=2.58分, $[M+H]^+ 441$ 。 ^1H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 9.04 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.10 (1H, s), 6.91 (1H, s), 5.95 (1H, s), 5.87-5.80 (1H, m), 5.42 (1H, s), 5.29 (1H, s), 4.49-4.36 (5H, m), 3.74-3.73 (2H, m), 2.46-2.45 (1H, m), 2.2 (3H, s), 1.40 (6H, dd, $J=6.59, 3.37$ Hz)

【0701】

実施例383: (2S)-4, 4-ジフルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド383

実施例339の手順に従って、92及び4, 4-ジフルオロ-L-プロリンアミド塩酸塩を添加したTEA (2.5当量)と共に反応させ、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から5%の勾配のメタノール)に供して、383を白色固形物として得た (29mg, 17%)。LCMS: RT=3.14分, $[M+H]^+ 459$ 。 ^1H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 9.09 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=0.64$ Hz), 7.55 (1H, br), 7.15 (1H, br), 6.05 (1H, s), 5.93-5.81 (1H, m), 4.61 (1H, dd, $J=9.53, 4.24$ Hz), 4.58-4.49 (4H, m), 4.00-3.98 (2H, m), 2.91-2.90 (1H, m), 2.45 (1H, dd, $J=13.51, 4.18$ Hz), 2.25 (3H, s), 1.49 (6H, dd, $J=6.59, 3.35$ Hz)

【0702】

実施例384: (2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド384

実施例339の手順に従って、93及び4-シス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をIMSから再結晶化させて、384を白色固形物として得た (75mg, 28%)。LCMS: RT=2.32分, $[M+H]^+ 425$ 。 ^1H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ : 9.08 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J=0.63$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.47 (1H, br), 7.13 (1H, br), 6.00 (1H, s), 5.95-5.94 (1H, m), 5.28 (1H, d, $J=6.27$ Hz), 4.51 (4H, d, $J=11.64$ Hz), 4.32 (2H, m), 3.60 (1H, m), 3.50 (1H, m), 2.42 (1H, t, $J=4.54$ Hz), 1.94 (1H, d, $J=13.24$ Hz), 1.49 (6H, dd, $J=6.59, 2.75$ Hz)

【0703】

実施例385: (2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ[1, 2-d]ピリド[3, 4-f][1, 4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド385

実施例339の手順に従って、92及び4-シス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をIMSから再結晶化させて、385を白色固形物として得た (74mg

10

20

30

40

50

、46%）。LCMS：RT=2.34分， $[M+H]^+$ 439。 ^1H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 9.05 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.45 (1H, br), 7.11 (1H, br), 5.98 (1H, s), 5.90–5.84 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J=6.27$ Hz), 4.48 (4H, m), 4.31–4.28 (2H, m), 3.59 (1H, dd, $J=10.61, 4.77$ Hz), 3.48 (1H, d, $J=10.45$ Hz), 2.40–2.38 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.93 (1H, d, $J=13.06$ Hz), 1.45 (6H, dd, $J=6.59, 2.55$ Hz)

【0704】

実施例386：2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン386

10

実施例377に従って調製した9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン(0.044g、0.13mmol)をエタノール(5mL)に取り上げ、20%のカーボン担持水酸化パラジウム(19mg、0.03mmol)、及び氷酢酸(0.2mL)を加えた。混合物を減圧下で排気し、 H_2 雰囲気下にリサイクルした。このプロセスは2回繰り返した。最終的に反応物を H_2 雰囲気下に置き、2時間雰囲気温度で攪拌した。この期間の終わりに、混合物をセライト(登録商標)パッドを介して濾過し、真空下で濃縮した。残留物をrp-HPLC(アセトニトリル中0.1% NH_4OH)で精製して、13mg(収率39%)の386を得た。MS(ESI+) m/z 296.1 ($M+H^+$), 計算値 295.3。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.33 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 5.66 (dq, $J=13.3, 6.6$ Hz, 1H), 4.57 (td, $J=7.9, 3.5$ Hz, 4H), 1.38 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)

20

【0705】

実施例387：(5-(9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール387

48%の水性HBr(2.1mL)中の8-クロロ-2-[5-メトキシメチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン(500mg、1.20mmol)の懸濁液を密封し、LCMSで注意深くモニタリングしながら、100℃で3時間加熱した。混合物を室温まで冷やし、10%のKOHの冷溶液に注いだ。固形物を濾過により集め(LCMS及び ^1H NMR分析により~90%純度)。固形物を精製しないで次の工程に用いた。少量をHPLCにより精製して、17mgの387を得た。LCMS: 401.0。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.27 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.81 (q, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.34 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.71–4.57 (m, 4H), 4.46 (d, $J=6.0$ Hz, 2H)。

30

40

【0706】

実施例388：(2R)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド388

250mLの氷酢酸中の2.64g(8.00mmol)の9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン264の溶液を350mLのガラス製圧力容器に入れた。容器を閉じ、混合物を155℃で64時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。白色沈殿物が現れた。混合物を50mLの体積まで真空下で濃縮し、固形物質を濾過し、酢酸、エチルエーテルで洗浄し、空气中で乾燥させた。重量1.68g。上記生成物を15

50

mlの飽和NaHCO₃で1時間攪拌し、濾過し、2×10mlの水で洗浄し、THF／水（10：1）混合物に溶解させ、濃縮した。残留物を真空下で18時間乾燥させて2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9(10H)-オンを得た。収量1.12g（45%）。m/z 313.1, 計算値312.13. ¹H NMR（400MHz, DMSO）δ 11.79（s, 1H）, 8.41（s, 1H）, 7.89（s, 1H）, 7.82（s, 1H）, 5.84（s, 1H）, 5.78（dt, J=13.2, 6.6, 1H）, 4.57-4.51（m, 2H）, 4.50-4.45（m, 2H）, 1.45（d, J=6.6, 6H）

【0707】

10

水素化ナトリウム（192mg（4.80mmol）の鉱物油中60%懸濁液）を5.0mlのジメチルホルムアミド中の600mg（1.92mmol）の2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9(10H)-オンの懸濁液に加え、混合物を45℃で1時間加熱した。N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)（1373mg、3.842mmol）を加え、上記反応混合物を45℃で20時間加熱した。混合物をEtOAcと5%クエン酸間で分配し、有機抽出物を水（×2）、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。残留物を12gシリカカラムで精製し、DCM中で4%MeOHで2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イルトリフルオロメタンスルホネートを溶出させた。収量560mg（66%）。M/z 445.2, 計算値444.08

20

【0708】

N,N-ジメチルアセトアミド（3.0mL、32mmol）中の134mg（0.30mmol）の2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート、(S)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド（84.1mg、0.750mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（61.0μL、0.350mmol）の混合物を80℃で18時間加熱した。混合物を高真空下で濃縮し、残留物を5%の水性クエン酸で粉碎した。沈殿物を濾過し、水性クエン酸、水で洗浄し、真空下で乾燥させ、RP HPLC（アセトニトリル勾配）で精製して、388を得た。収量28mg。m/z 407.2, 計算値406.19. ¹H NMR（400MHz, DMSO）δ 9.08（s, 1H）, 7.88（s, 1H）, 7.84（s, 1H）, 7.38（s, 1H）, 6.98（s, 1H）, 6.13（dd, J=6.2, 1.9, 1H）, 6.02-5.88（m, 3H）, 4.97（s, 1H）, 4.5（dd, J=9.3, 7.1, 4H）, 4.39-4.18（m, 2H）, 1.48（dd, J=6.6, 2.5, 6H）

30

【0709】

実施例390：（5-(9-(ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール390

40

（5-(9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール387をピロリジンと反応させて390（13mg）を無色の固形物として得た。LCMS：436.1. ¹H NMR（400MHz, DMSO）δ 9.05（s, 1H）, 7.93（s, 1H）, 5.95（s, 1H）, 5.84（q, J=8.9Hz, 2H）, 5.32（t, J=6.1Hz, 1H）, 4.50（m, 4H）, 4.45（d, J=6.0Hz, 2H）, 3.41（m, 4H）, 1.95（m, 4H）

【0710】

実施例391：（2S）-1-(2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-メチル-1H-1,2,

50

4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド391

(S)-1-(2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-ピロリジン-2-カルボン酸アミドをアセトアミジン塩酸塩及び3,5-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩と共に実施例420に従って反応させた。粗生成物を逆相HPLCで精製して391を得た(13mg、収率11%)。LCMS: 493.2。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.45 (m, 4H), 4.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 3H)。

【0711】

実施例392: (2S)-2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イルアミノ)プロパンアミド392

N,N-ジメチルアセトアミド(1mL)中のL-アラニンアミドHCl(0.15g、1.21mmol)及び実施例377に従って調製した9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン264(0.1g、0.3mmol)を含む溶液を90℃で16時間加熱した。粗反応混合物を直接rp-HPLCで精製して8mg(収率7%)の392を得た。MS(ESI+) m/z 383.1 (M+H⁺), 計算値383.2。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.92 (dt, J=13.1, 6.5Hz, 1H), 4.47 (q, J=5.8Hz, 4H), 4.37-4.21 (m, 1H), 1.47 (dd, J=6.6Hz, 6H), 1.25 (d, J=7.0Hz, 3H)。

【0712】

実施例393: (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-3,3-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミド393

実施例388の手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート及び(S)-3,3-ジメチルピロリジン-2-カルボキサミドを反応させて393を得た。m/z 437.2, 計算値436.23。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.95 (dd, J=14.5, 7.9, 2H), 4.49 (dd, J=14.6, 5.6, 4H), 3.90 (s, 1H), 3.63 (t, J=8.5, 1H), 3.43 (d, J=7.8, 1H), 1.96 (dd, J=21.1, 9.3, 1H), 1.68 (dd, J=11.9, 5.8, 1H), 1.48 (dd, J=6.6, 3.6, 6H), 1.08 (d, J=6.9, 6H)。

【0713】

実施例394: (5-(9-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール394

(5-(9-クロロ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール387をジメチルアミン-HClと反応させて394(11mg)を無色の固形物として得た。LCMS: 410.1。¹H NMR (400MHz, DMSO)

δ 9.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.84 (q, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.32 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.50 (m, 4H), 4.45 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.05 (s, 6H)

【0714】

実施例395: (2S, 3S)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド395

実施例339の手順に従って、92及び3-トランス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をIMSから再結晶化させて、395を白色固形物として得た(63 mg、39%)。LCMS: RT=2.23分, [M+H]⁺ 439。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ : 9.07 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.38 (1H, br), 7.02 (1H, br), 5.97 (1H, s), 5.91-5.90 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J=3.77$ Hz), 4.50 (5H, m), 4.35 (1H, t, $J=5.08$ Hz), 4.27 (2H, m), 3.65 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.07 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.46 (6H, dd, $J=6.60$, 3.78 Hz)

【0715】

実施例396: (2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド396

実施例339の手順に従って、92及び3-シス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をIMSから再結晶化させ、ついで熱IMS中で粉碎して、396を白色固形物として得た(37 mg、23%)。LCMS: RT=2.29分, [M+H]⁺ 439。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ : 9.04 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.17 (1H, br), 6.91 (1H, br), 5.91 (1H, s), 5.88 (1H, m), 5.22 (1H, d, $J=4.70$ Hz), 4.47 (4H, m), 4.24 (1H, m), 3.64 (1H, m), 3.37 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.07 (2H, m), 2.02 (1H, m), 1.44 (6H, dd, $J=6.59$, 3.11 Hz)

【0716】

実施例397: (2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド397

実施例339の手順に従って、93及び3-シス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をRPHPLC(C18カラム、水中15から55%メタノール+0.1% HCO₂H 勾配)で精製して、397を白色粉末として得た(11 mg、6%)。LCMS: RT=2.28分, [M+H]⁺ 425。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ : 9.08 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=0.63$ Hz), 7.85 (1H, s), 7.20 (1H, br), 6.94 (1H, br), 6.00-5.98 (1H, m), 5.94 (1H, s), 5.25 (1H, d, $J=4.81$ Hz), 4.51-4.50 (4H, m), 4.47 (1H, m), 4.27 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.09-2.08 (1H, m), 2.04-2.01 (1H, m), 1.50 (6H, dd, $J=6.59$, 3.26 Hz)

【0717】

実施例398: (2S, 3S)-3-ヒドロキシ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド398

実施例339の手順に従って、93及び3-トランス-ヒドロキシ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をRPHPLC(C18カラム、水中15から55%メタノール+0.1% HCO₂H 勾配)で精製して、398を白色粉末として得た(63 mg、39%)

。LCMS: RT=2.20分, [M+H]⁺+425。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9.09 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=0.63Hz), 7.86 (1H, s), 7.40 (1H, br), 7.04 (1H, br), 5.99 (1H, m), 5.89 (1H, s), 5.29 (1H, d, J=3.76Hz), 4.53 (4H, m), 4.29 (1H, m), 4.21 (1H, br), 3.66 (1H, d, J=m) 3.50 (1H, m), 2.13-2.02 (1H, m), 1.91 (1H, dd, J=12.83, 6.39Hz), 1.50 (6H, dd, J=6.59, 3.95Hz)

【0718】

実施例399: (2S)-1-(2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド399

実施例378の手順に従って、8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メチリデンアミドをトリフルオロエチルヒドラジンと反応させて8-クロロ-2-[5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン (MS (ESI⁺) 385.1/387.1) を得、これをL-プロリンアミドと反応させて399を得た。MS (ESI⁺) 463.2。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.02 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.86-5.72 (m, 2H), 4.55-4.54 (m, 4H), 4.35-4.26 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 3H)

【0719】

実施例400: (2S,4R)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド400

実施例339の手順に従って、92及び4-トランス-フルオロ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物をIMSから再結晶化させて、400を白色固形物として得た (53mg、33%)。LCMS: RT=2.77分, [M+H]⁺+441。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9.01 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.00 (1H, s), 5.96 (1H, s), 6.00-5.66 (1H, m), 5.46 (1H, s), 5.33 (1H, s), 4.45-4.44 (4H, m), 4.34 (1H, t, J=8.00Hz), 3.86 (1H, s), 3.71 (1H, ddd, J=36.66, 12.73, 3.36Hz), 2.53-2.52 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.40 (6H, dd, J=6.59, 2.53Hz)

【0720】

実施例401: (2S,4R)-4-フルオロ-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド401

実施例339の手順に従って、92及び4-トランス-フルオロ-L-プロリンアミドを反応させ、粗生成物から再結晶化させIMS白色固形物を得た。母液を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、DCM中0から10%メタノール勾配) に供し、純粋な生成物を組み合わせて401を白色固形物として得た (45mg、28%)。LCMS: RT=2.80分, [M+H]⁺+427。¹H NMR 400MHz (DMSO-d₆) δ: 9.02 (1H, s), 7.84 (1H, d, J=0.63Hz), 7.80 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.00 (1H, s), 5.97 (1H, s), 5.90-5.89 (1H, m), 5.46 (1H, s), 5.33 (1H, s), 4.50-4.43 (4H, m), 4.34 (1H, t, J=8.09Hz), 3.73-3.72 (1H, m), 2.53-2.52 (1H, m), 2.13-2.1

10

20

30

40

50

2 (1H, m), 1.43 (6H, dd, J=6.59, 2.68 Hz)。

【0721】

実施例405: (2S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミド405

実施例388の手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート及び(S)-N-メチルピロリジン-2-カルボキサミドを反応させて405を得た。m/z 423.2, 計算値422.22。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J=4.3, 1H), 5.95 (p, J=6.7, 2H), 4.58-4.41 (m, 4H), 4.35 (d, J=8.5, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.57 (d, J=4.6, 3H), 2.15 (dd, J=10.8, 7.7, 1H), 1.94 (d, J=6.6, 3H), 1.47 (dd, J=6.6, 2.4, 6H)

【0722】

実施例406: (2S,3S)-1-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)-3-メチルピロリジン-2-カルボキサミド406

実施例388の手順に従って、2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イルトリフルオロメタンスルホネート及び(2S,3S)-3-メチルピロリジン-2-カルボキサミドを反応させて406を得た。m/z 432.2, 計算値422.22。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.01-5.88 (m, 2H), 4.49 (d, J=8.8, 4H), 3.88 (s, 1H), 3.55 (t, J=6.7, 2H), 2.32 (dd, J=10.3, 6.4, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.59 (dd, J=12.0, 5.7, 1H), 1.48 (dd, J=6.6, 2.9, 6H), 1.10 (d, J=6.9, 3H)

【0723】

実施例409: (2S)-1-(2-(1-シクロヘキシル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド409

実施例の378手順に従って、8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メチリデンアミドをシクロヘキシルヒドラジン塩酸塩と反応させて8-クロロ-2-(2-シクロヘキシル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン (MS (ESI+) 371.2/373.2) を得、これをL-プロリンアミドと反応させて409を得た。MS (ESI+) 449.2。

【0724】

実施例410: (2S)-1-(2-(1-(2-クロロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド410

実施例378の手順に従って、8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メチリデンアミドを2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩と反応させて8-クロロ-2-[2-(2-クロロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン (MS (ESI+) 399.1/401.1) を得、これをL-プロリンアミドと反応させて410を得た。MS (ESI+) 477.1。¹H NMR (40

10

20

30

40

50

0 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=8.0$, 1.1 Hz, 1H), 7.66–7.52 (m, 3H), 7.29 (br, 1H), 6.91 (br, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.45–4.38 (m, 4H), 4.23 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.61–3.53 (s, 1H), 3.40–3.32 (m, 1H), 2.23–2.06 (m, 1H), 2.02–1.84 (m, 3H)

【0725】

実施例 413: (5-(9-(ジメチルアミノ)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール 413

10

8-クロロ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレンと共に2-メトキシアセトアミジン塩酸塩及びイソプロピルヒドラジン塩酸塩を実施例 420に従って反応させ、濾過による収集後に8-クロロ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(1.42 g、収率66%)。

【0726】

8-クロロ-2-[5-メトキシメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレンを48% HBr水溶液と反応させ、FCC(CH₂Cl₂/MeOH)による精製後に[5-(8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタノールを29%分離収率で得た。

20

【0727】

[5-(8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタノールをジメチルアミン-HClと反応させて、413(10 mg)を無色固形物として得た。LCMS: 370.2。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.98–5.85 (m, 1H), 5.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.56–4.44 (m, 4H), 4.41 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.05 (s, 6H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)

30

【0728】

実施例 417: (5-(9-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メタノール 417

[5-(8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタノールを3,3-ジフルオロアゼチジン-HClと反応させて、417(23 mg)を無色の固形物として得た。LCMS: 418.1。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (dt, $J=13.2$, 6.6 Hz, 1H), 5.18 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.60–4.47 (m, 4H), 4.41 (オーバーラップm, 6H), 1.47 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)

40

【0729】

実施例 420: 2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(2-メチルベンジル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン 420

DMF(20 mL)に溶解させた8-クロロ-2-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン(2.00 g、0.58 mmol)及びアセトアミジン塩酸塩(0.653 g、0.69 mmol)とEt₃N(4.0 mL)の溶液を、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(Xantphos、0

50

． 166 g、． 029 mmol) 及び Pd(OAc)₂ (0.0646 g、0.029 mmol) で窒素雰囲気下で処理した。フラスコに一酸化炭素のバルーンを取り付け、反応混合物を 65℃ で 2 時間加熱した。室温まで冷却後、酢酸 (5 mL) 中のトリフルオロエチルヒドラジン (H₂O 中 70 重量%、1.12 g、0.69 mmol) を加えた。65℃ で 3 時間後、混合物を冷却し、水で希釈した。8-クロロ-2-[5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレンを濾過により集めた (水、ヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥させた、1.74 g、収率 78%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.76 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.71–4.53 (m, 4H), 2.29 (s, 3H)

【0730】

10 mL のマイクロ波バイアルに 8-クロロ-2-[5-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン (85 mg、0.22 mmol) 及び 2-(2-メチル-ベンジル)-ピロリジン (231 mg、6 当量) を充填した。0.5 mL の NMP 及び 0.5 mL の TEA を加えた。バイアルを密封し、160℃ で 24 時間加熱した。室温まで冷却後、溶液を直接逆相 HPLC (0.1% NH₄OH/ACN) によって精製した。分離した固形物を更にキラル SFC (AD カラム、35% MeOH 均一濃度) で精製して、27 mg の 1 つのエナンチオマーと 29 mg の 420 を得た (48% 総収率)。LCMS: 524.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.27–7.06 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.80 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.50 (m, 4H), 4.38 (brs, 1H), 3.49 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.60–2.53 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10–1.89 (m, 2H), 1.81–1.71 (m, 2H)

【0731】

実施例 421: 2-(3-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d]ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン 421

[5-(8-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1,3a,9-トリアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-メタノールを 1-ピロリジン-2-イルメチル-ピペリジンと反応させ、逆相 HPLC 後に 421 を得た (67 mg)。LCMS: 542.2

【0732】

実施例 423: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 423

マイクロ波バイアルに 3.0 mL の ACN/1.0 mL の水中の 9-ブロモ-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 411 (0.239 mg、0.617 mmol) の懸濁液を充填した。この懸濁液に酢酸カリウム (182 mg、1.85 mmol) 及び 1-メチルピラゾールボロン酸ピナコールエステル (154 mg、740 mmol) を加えた。反応懸濁液をシリンジを介して攪拌混合物に窒素をバブリングして脱気した。数分後にシリンジを取り除き、Pd(PPh₃)₄ (57 mg、56 mmol) を加え、反応バイアルを素早く密封した。密封したバイアルを 150℃ で 30 分間フラッシュ加熱した。冷却した反応物を EtOAc で希釈し、有機溶液を水×1、生理食塩水×1 で洗浄し、乾燥させた (Na₂SO₄) 後、真空下で濃縮した。粗残留物を分取 RP-HPLC で精製して、132 mg の 423 を得た (55% 理論収率)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90

(d, $J = 23.3$ Hz, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.83 (dt, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 4.51 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)

【0733】

実施例424: 2-(3-アミノ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-10-カルボニトリル424

実施例425の手順に従って、2-(10-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-アミン (150mg、0.350mmol) を31mgの424に転換した (24%理論収率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.58 (q, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H)

【0734】

実施例425: 2-(3-アミノ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル425

マイクロ波バイアルに1.0mL DMF中の2-(9-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-アミン (0.200mg、0.466mmol) の溶液を充填した。この溶液にシアン化亜鉛 (160mg、1.4mmol) を加えた。反応混合物をシリンジを介して攪拌混合物に窒素をバブリングして脱気した。数分後、シリンジを取り除き、ビス(ジtertブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (66mg、0.093mmol) を加え、反応バイアルに素早く密封した。密封したバイアルをマイクロ波で125℃で30分間フラッシュ加熱した。冷却した反応物をEtOAcで希釈し、有機溶液を水×1、生理食塩水×1で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。粗残留物を分取RP-HPLCで精製して、81mgの425を得た (理論収率38%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.51 (dd, $J = 11.8, 5.7$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 75.8$ Hz, 1H), 7.78–7.40 (m, 2H), 5.58 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.50 (s, 2H)

【0735】

実施例431: 5-(9-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン431

マイクロ波バイアルに0.500mL THF及び0.300mL水中の5-(9-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (100mg、0.200mmol) の溶液を充填した。この溶液にリン酸カリウム (164mg、0.770mol) 及びシクロプロピルボロン酸ピナコールエステル (308mg、1.48mol) を加えた。反応懸濁液をシリンジを介して攪拌混合物に窒素をバブリングして脱気した。数分後、シリンジを取り除き、ビス(ジtertブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (20mg、0.026mmol) を加え、反応バイアルを素早く密封した。密封したバイアルをマイクロ波で130℃で30分間フラッシュ加熱した。冷却した反応物をEtOAcで希釈し、有機溶液を水×1、生理食塩水×1で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。粗残留物を分取RP-HPLCで精製して、16.7mgの431 (14%理論上収率) を得た。 ^1H NMR (400MHz, D

MSO) δ 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.85 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.73 (dt, $J=13.3$, 6.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.46 (d, $J=2.3$ Hz, 4H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.11-0.88 (m, 2H), 0.72 (q, $J=4.9$ Hz, 2H)

【0736】

実施例442: 5-(10-シクロプロピル-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン442

実施例431の手順に従って、5-(10-ブromo-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-2-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン (150 mg、0.350 mmol) を 8.4 mg の 442 に転換させた (理論収率 6.4%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.72 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.5$, 2.1 Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.73 (dt, $J=13.3$, 6.8 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.46 (d, $J=2.3$ Hz, 4H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.40 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.11-0.88 (m, 2H), 0.72 (q, $J=4.9$ Hz, 2H)

【0737】

実施例443: 2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル443

マイクロ波バイアルに 2.0 mL DMF 中の 9-ブromo-2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン 411 (0.300 mg、0.699 mmol) の溶液を充填した。この溶液にシアン化亜鉛 (250 mg、2.1 mmol) を加えた。反応混合物をシリンジを介して攪拌混合物に窒素をバブリングして脱気した。数分後にシリンジを取り除き、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (100 mg、0.140 mmol) を加え、反応バイアルを素早く密封した。密封したバイアルを 125 °C で 30 分間マイクロ波でフラッシュ加熱した。冷却した反応物を EtOAc で希釈し、有機溶液を水 $\times$ 1、生理食塩水 $\times$ 1 で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) させた後、真空下で濃縮した。粗残留物を分取 RP-HPLC で精製して、156 mg の 443 を得た (理論収率 59%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74-7.46 (m, 2H), 5.79 (dt, $J=13.1$, 6.6 Hz, 1H), 4.57 (s, 4H), 2.29 (d, $J=28.5$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J=6.6$ Hz, 6H)

【0738】

実施例475: 2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-9-(2-(メチルスルホニル)フェニル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン475

DMF (0.5 mL) 中の 52194 (0.050 g、0.13 mmol) 及び粉碎したリン酸カリウム (0.0851 g、0.401 mmol) の溶液を N_2 で十分に脱気した。2-メチルスルホニルフェニルボロン酸 (0.053 g、0.27 mmol)、酢酸パラジウム (0.0015 g、0.0067 mmol) 及び S-Phos (0.00686 g、0.0167 mmol) を加え、混合物をマイクロ波で 180 °C で 30 分間加熱した。反応物を DCM で希釈し、セライト (登録商標) で濾過した。飽和 NH_4Cl を加え、混合物を DCM で 3 回抽出した。有機層を組み合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質を逆相 HPLC で精製して、8.1 mg の 475 を白色固形物として得た。MS (ESI+) 450.1。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=8.0$, 1.1 Hz, 1H), 7.

9.8 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (td, J=7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (td, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.93 (hept, J=6.2 Hz, 1H), 4.57 (q, J=5.7 Hz, 4H), 2.93 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0739】

実施例476: 2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)ベンズアミド476

10

実施例475の手順に従って、52194を(2-アミノカルボニルフェニル)ボロン酸と反応させて476を得た。MS (ESI+) 415.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.39 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.93 (hept, J=6.2 Hz, 1H), 4.55 (q, J=5.7 Hz, 4H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0740】

実施例477: 9-(2-エチルフェニル)-2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキサゼピン477

20

実施例475の手順に従って、52194を2-エチルフェニルボロン酸と反応させて477を得た。MS (ESI+) 400.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J=1.6 Hz, 1H), 5.93 (hept, J=6.2 Hz, 1H), 4.65-4.41 (m, 4H), 2.61 (q, J=7.6 Hz, 2H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.07 (t, J=7.5 Hz, 3H)

【0741】

30

実施例478: (2-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロベンゾ[f]イミダゾ[1,2-d][1,4]オキシアゼピン-9-イル)フェニル)メタノール478

実施例475の手順に従って、52を2-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸と反応させて478を得た。MS (ESI+) 402.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.41 (td, J=7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.02-5.83 (m, 1H), 5.16 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.56 (q, J=6.1 Hz, 4H), 4.45 (d, J=5.3 Hz, 2H), 1.50 (d, J=6.6 Hz, 6H)

40

【0742】

実施例901: p110α (アルファ) PI3K結合アッセイ

結合アッセイ: 最初の偏光実験を、アナリストHT96-384 (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA.) で実施した。蛍光偏光親和性測定のための試料を、偏光バッファー (10 mMのトリス (pH 7.5)、50 mMのNaCl、4 mMのMgCl₂、0.05%のChaps、及び1 mMのDTT) 中の20 μg/mLの最終濃度で開始するp110α PI3Kの1:3段階希釈物 (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) を、10 mMの最終濃度のPIP₂ (Echelon-Inc, Salt Lake City, UT.) に加える

50

ことによって調製した。室温での30分のインキュベーション時間後、それぞれ100 nM及び5 nMの最終濃度のGRP-1及びPIP3-TAMRAプローブを加えることによって反応を止めた。384ウェルの黒の低容量プロキシプレート(PerkinElmer, Wellesley, MA)中のロードミンフルオロフォア($\lambda_{\text{ex}} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ nm}$)について標準的なカットオフフィルターで読み取る。蛍光偏光値をタンパク質濃度の関数としてプロットし、KaleidaGraphソフトウェア(Synergy software, Reading, PA)を使用してデータを4パラメータ式にフィットさせることによって EC_{50} 値を得た。この実験はまた阻害剤での続く競争実験において使用する適切なタンパク質濃度を確立する。

【0743】

PIP₂ (10 mMの最終濃度) と合わせた0.04 mg/mLのp110 α PIP3K (最終濃度) を、偏光バッファー中の25 mMの最終濃度のATP(Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA)中のアンタゴニストの1:3段階希釈物を含むウェルに加えることによって、阻害剤の IC_{50} 値を決定した。室温で30分のインキュベーション時間後、それぞれ100 nM及び5 nMの最終濃度のGRP-1及びPIP3-TAMRAプローブ(Echelon-Inc, Salt Lake City, UT.)を加えることによって反応を止めた。384ウェルの黒の低容量プロキシプレート(PerkinElmer, Wellesley, MA)中のロードミンフルオロフォア($\lambda_{\text{ex}} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{em}} = 590 \text{ nm}$)について標準的なカットオフフィルターで読み取る。蛍光偏光値をアンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Assay Explorerソフトウェア(MDL, San Ramon, CA.)でデータを4パラメータ式にフィットすることによって IC_{50} 値を得た。

【0744】

別法では、精製した組換え酵素及びATPを1 μ Mの濃度で使用する放射測定アッセイでPIP3Kの阻害を決定した。式I化合物を100%のDMSOで段階希釈した。キナーゼ反応物を室温で1時間インキュベートし、PBSを添加することによって反応を終了させた。続いて、 IC_{50} 値を、シグモイド用量応答曲線の当てはめ(可変勾配)を使用して決定した。

【0745】

実施例902: インビトロ細胞増殖アッセイ

式Iの化合物の効能を、次のプロトコル(Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza等(2002) Cancer Res. 62:5485-5488)を用いた細胞増殖アッセイによって測定した:

1. 培地中に約 10^4 の細胞を含む細胞培養物(PC3、Detroit 562、又はMDMB361.1)の100 μ lのアリコート、384ウェルの不透明な壁のプレートの各ウェルに沈着させた。
2. 培地を含み細胞を伴わないコントロールウェルを調製した。
3. 化合物を実験ウェルに加え、3-5日間インキュベートした。
4. プレート室温に約30分間平衡化した。
5. 各ウェル中に存在する細胞培養培地の体積と等しい体積のCell Titer-Glo試薬を加えた。
6. 内容物をオービタルシェーカーで2分間混合し、細胞溶解を誘発した。
7. プレート室温で10分間インキュベートし、発光シグナルを安定化させた。
8. 発光を記録し、RLU=相対発光単位としてグラフで報告した。

【0746】

別法では、細胞を96ウェルプレートに最適密度で播き、試験化合物の存在下で4日間インキュベートした。続いて、アラマブルー(商標)をアッセイ培地に加え、細胞を6時間インキュベートした後、544 nmの励起、590 nmの発光で読み取った。シグモイド用量反応曲線の当てはめを使用して EC_{50} 値を計算した。 EC_{50} なる用語は半数効果濃度を意味し、薬剤がある特定の曝露時間後にベースラインと最大との間の中間の応答を誘導する濃度である。これは薬剤の効能の指標として一般に使用される。

【0747】

式 I の例示的化合物の抗増殖効果を、次のものを含む様々な腫瘍細胞株に対して Cell Titer - Glo (登録商標) アッセイによって測定した：

表 4

細胞株	組織型	変異 状態	EC50 (μmole) 107	EC50 (μmole) 180	EC50 (μmole) 186	EC50 (μmole) 196	EC50 (μmole) 207
AU565	乳癌	WT	0.259	0.230	0.47	0.152	3.729
BT474	乳癌	PI3K (amped			0.324	0.086	1.678
CAL120	乳癌	WT		2.121			
CAL51	乳癌	PI3K/PTEN		0.672			
EFM19-2A	乳癌	WT		0.146			
EVSA-T	乳癌	PTEN	1.406	2.035	1.997	1.123	1.769
HCC1954	乳癌	PI3K		0.168	0.420	0.128	3.388
KPL4	乳癌	PI3K		0.039	0.088	0.016	1.364
MCF7	乳癌	PI3K		0.121			
MDA-MB -231	乳癌	K-RAS		10			
MDA-MB -361.1	乳癌	PI3K	1.050	0.214	0.710	0.178	10
MFM223	乳癌	PI3K		0.439	1.099	0.211	7.253
SKBR3	乳癌	WT		0.144	0.860		
T47D	乳癌	PI3K		0.123	0.133	0.045	0.762
Colo205	結腸癌	B-Raf		0.259			
HCT116	結腸癌	PI3K/KRAS		1.02			
KM12	結腸癌	PTEN				4.687	10
MDST8	結腸癌	PTEN				4.009	7.789
RK0	結腸癌	PI3K		2.5			
LN229	神経膠腫	PI3K		0.869			
U87MG	神経膠腫	PTEN		0.787		1.019	5.769
H1703	肺癌 (NSCLC)	WT		0.225		0.136	
H2122	肺癌 (NSCLC)	K-RAS		0.515	2.948	0.366	10
H520	肺癌 (NSCLC)	PTEN				0.264	1.287
537MEL	メラノーマ	PTEN		2.433			
A2058	メラノーマ	PTEN		10		9.24	
A375	メラノーマ	B-Raf		10		10	
IGROV1	卵巣癌	PI3K		0.06			
TOV21GX1	卵巣癌	PI3K/PTEN		3.592			
PC3	前立腺癌	PTEN	0.999	0.769	1.300	0.864	0.762

【0748】

実施例 903 : Caco-2 透過率

Caco-2 を 1×10^5 細胞 / cm^2 でミリポア・マルチスクリーン・プレート上に播種し、20日間培養する。化合物透過性の評価を続いて実施する。化合物を細胞単層の頂端膜側 (A) に塗布し、基底外側 (B) コンパートメントへの化合物透過を測定した。これを逆方向 (B-A) で行い、能動輸送を調べる。膜を通る化合物の透過速度の測定値である各化合物についての透過係数値 P_{app} を計算する。化合物を、確立されたヒト吸収性を持つコントロール化合物との比較に基づき低い ($P_{app} < / = 1.0 \times 10^{-6} \text{ c}$

m/s)又は高い($P_{app} > / = 1.0 \times 10^6$ cm/s)吸着電位に分類する。

【0749】

能動流出を被る化合物の能力の評価では、Bに対するAと比較した頂端膜側側(A)に対する基底膜側(B)輸送の比を決定した。 $B-A/A-B > / = 1.0$ の値が能動細胞流出の発生を示す。

【0750】

実施例904：肝細胞クリアランス

凍結保存されたヒト肝細胞の懸濁液を使用する。 5×10^6 個の生存細胞/mLの細胞密度で1mM又は3 μ Mの化合物濃度でインキュベーションを実施する。インキュベーション中の最終DMSO濃度は約0.25%である。コントロールインキュベーションもまた細胞の非存在下で行い、非酵素的分解を明らかにする。2組の試料(50 μ L)を、0分、5分、10分、20分、40分及び60分(コントロール試料は60分のみ)でインキュベーション混合物から取り除き、MeOH含有内部標準(100 μ L)に加え、反応を終了させる。トルブタミド、7-ヒドロキシクマリン、及びテストステロンを、コントロール化合物として使用することができる。試料を遠心分離し、各時点での上清をLC-MS/MSによる分析のためにプール化する。時間に対するlnピーク面積比(親化合物ピーク面積/内部標準ピーク面積)のプロットから、固有クリアランス(CL_{int})を次のように計算する： $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{細胞}) = V \times k$ (ここで、kは、時間に対してプロットしたln濃度の勾配から得た排出速度定数であり、Vは、インキュベーション体積から算出される体積タームであり、 $\mu\text{L} \cdot 10^6 \text{細胞}^{-1}$ として表される)。

【0751】

実施例905：チトクロムP450阻害

式Iの化合物を、約100 μ Mの最高濃度での約10通りの濃度で、2組、CYP450ターゲット(1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)に対してスクリーニングすることができる。標準的阻害剤(フラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン、キニジン、ケトコナゾール)はコントロールとして使用することができる。プレートは蛍光モードにおいてBMG Lab Technologies PolarStarを使用して読むことができる。

【0752】

実施例906：チトクロムP450誘導

単一のドナーから新鮮に単離されたヒト肝細胞を、3通りの濃度の式Iの化合物の添加前に約48時間培養し、72時間インキュベートすることができる。CYP3A4及びCYP1A2のためのプローブ基質を、インキュベーション終了の前、30分間及び1時間加える。72時間で、細胞及び培地を取り出し、各プローブ基質の代謝の程度をLC-MS/MSによって定量化する。実験を、一つの濃度で3組でインキュベートした個々のP450の誘導物質を使用することによって制御する。

【0753】

実施例907：血漿タンパク質結合

式Iの化合物の溶液(5 μ M、0.5%の最終DMSO濃度)を、バッファー及び10%血漿(バッファー中のv/v)中で調製する。96ウェルHT透析プレートを、各ウェルが半透性セルロース膜によって2つに分割されるように構成する。バッファー溶液を膜の一侧に加え、血漿溶液を他側に加える。ついで、37 $^{\circ}$ Cで2時間にわたり3組、インキュベーションを行う。続いて、細胞を出し、化合物の各バッチの溶液を2つの群(血漿非含有及び血漿含有)に組合わせ、ついで血漿非含有(6ポイント)及び血漿含有溶液(7ポイント)についての2セットの校正標準を使用してLC-MS/MSによって分析する。化合物についての画分未結合値を計算する。

【0754】

実施例908：hERGチャネル遮断

式Iの化合物は、確立されたフラックス法を使用して、hERGカリウムチャネルを安定して発現しているHEK-294細胞からのルビジウム流出を調節する能力について評

10

20

30

40

50

価する。RbClを含む培地中で細胞を調製し、96ウェルプレートに播種し、一晚増殖させて単層を形成させる。培地を吸引し、各ウェルを $3 \times 100 \mu\text{L}$ のプレインキュベーションバッファー（低 $[\text{K}^+]$ を含む）で室温で洗浄することによって流出実験を開始する。最後の吸引後、 $50 \mu\text{L}$ の操作用ストック（ $2 \times$ ）化合物を各ウェルに加え、室温で10分間インキュベートする。ついで、 $50 \mu\text{L}$ の刺激バッファー（高 $[\text{K}^+]$ を含む）を各ウェルに加え、最終試験化合物濃度とする。ついで、細胞プレートを室温で更に10分間インキュベートする。ついで、各ウェルからの $80 \mu\text{L}$ の上清を96ウェルプレートの同等のウェルに移し、原子発光分光法によって分析する。化合物を、 $100 \mu\text{M}$ の最高濃度からの10ポイントの二組の IC_{50} 曲線（ $n=2$ ）としてスクリーニングする。

【0755】

10

実施例909：インビボ腫瘍異種移植片

トランスジェニック実験に適した動物は、標準的な市販元から取得することができる。タコニックヌードマウス群の後ろの側腹部にMDA-MB-361.1（PI3K変異体）乳癌細胞を皮下的に移植した。マウス異種移植片に21日間毎日薬剤又はビヒクルを投与した。試験期間中、腫瘍サイズを週に二度記録した。マウスの体重もまた週2回記録し、マウスを定期的に観察した。腫瘍体積はUltra Cal-IVノギス（Model 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA）を使って二次元（長さ及び幅）で測定し、エクセルv.11.2（Microsoft Corporation; Redmond, WA）を使用して解析した。腫瘍阻害グラフはKaleida Graph, バージョン3.6（Synergy Software; Reading, PA）を用いてプロットした。腫瘍体積は以下の式によって算出した：腫瘍サイズ（ mm^3 ）=（長い方の測定値 $\times$ 短い方の測定値 $\times t^2$ ） $\times 0.5$ 。

20

Adventurer Pro AV812スケール（Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ）を用いて動物の体重を測定した。Kaleida Graphバージョン3.6を使用してグラフを作成した。重量変化の割合は以下の式を使用して算出した：群重量変化の割合=（1－（最初の重量／新たな重量）） $\times 100$ 。

腫瘍体積が 2000mm^3 を上回るか又は体重喪失が開始時の重量の20%以上であるマウスを、規定のガイドランスに従ってすぐに安楽死させた。

試験の終了時（EOS）の腫瘍増殖阻害割合（%INH）は、以下の式を用いて算出した：%INH=100 $\times$ （ビヒクル投与動物中のEOS腫瘍平均体積－薬剤投与動物中のEOS腫瘍平均体積）／ビヒクル投与動物中のEOS腫瘍平均体積。

30

腫瘍発生（TI）は、試験終了時に各群に残っている測定可能な腫瘍の数を基に決定した。部分応答（PR）は、開始時の腫瘍体積と比較して腫瘍体積の $>50\%$ かつ $<100\%$ の減少として定義し、3つの連続した測定値について観察した。完全寛解（CR）は、開始時の腫瘍体積と比較して腫瘍体積の100%の減少として定義し、3つの連続した測定値について観察した。データを分析し、p値はJMP統計ソフトウェア、バージョン5.1.2（SAS Institute; Cary, NC）によるダネットのt検定を使用して決定した。試験終了時の個々の腫瘍体積と平均腫瘍体積 $\pm$ SEM値は、JMP統計ソフトウェア、バージョン5.1.2を用いて算出した。体重データは、開始時の体重 $\pm$ SEMからの平均の変化の割合に基づいてグラフ化した。

【0756】

40

実施例910：ホスホAKT誘導アッセイ

6ウェル組織培養プレートに細胞を一晩かけてウェル当たり 5×10^5 細胞で播種した。細胞を式I化合物の EC_{50} で処理した。処理後、細胞を冷PBSで1回洗浄し、プロテアーゼ阻害剤（Roche, Mannheim, Germany）、1mMのPMSF、及びSigma（St. Louis, MO）製のホスファターゼ阻害剤カクテル1及び2を補填したBiosource（Carlsbad, CA）製の1 $\times$ 細胞抽出バッファーで可溶化させた。タンパク質濃度の決定は、Pierce BCAプロテインアッセイキット（Rockford, IL）を使用して実施した。pAkt（Ser⁴⁷³）及び全Aktのレベルを、Biosource（Carlsbad, CA）製のビーズキット及びLuminex Bio-Plexシステム（Bio-Rad, Hercules, CA）を使用して評価した。

50

【0757】

「含む (comprise)」、「含む (comprising)」、「含む (include)」、「含む (including)」及び「含む (includes)」という語は、本明細書及び次の特許請求の範囲において使用される場合、記載された特徴、整数、成分、又は工程の存在を特定することを意図しており、一又は複数の他の特徴、整数、成分、工程、又はその群の存在又は付加を排除するものではない。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/553 (2006.01) A 6 1 K 31/553
A 6 1 K 31/4162 (2006.01) A 6 1 K 31/4162
C 0 7 D 498/14 (2006.01) C 0 7 D 498/14
C 0 7 D 519/00 (2006.01) C 0 7 D 519/00 3 0 1
- (72)発明者 ドゥ, スティーヴン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ダドリー, ダネット
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 フォークス, エイドリアン ジェイ.
 イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,
 スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ
 ミティッド
- (72)発明者 ヒールド, ロバート
 イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,
 スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ
 ミティッド
- (72)発明者 ヘフロン, ティモシー
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジョーンズ, マーク
 イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,
 スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ
 ミティッド
- (72)発明者 コレスニコフ, アレクサンドル
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ンドゥバク, チュディ
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 オリヴェロ, アラン ジー.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 プライス, スティーヴン
 イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,
 スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ
 ミティッド
- (72)発明者 ステイベン, スティーヴン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ワン, ラン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
 ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(56)参考文献 国際公開第2007/141491 (WO, A1)

特表2009-532416 (JP, A)

特表2009-532417 (JP, A)

特表2008-505085 (JP, A)

特表2012-505857 (JP, A)

特表2013-505920 (JP, A)

特表2006-516990 (JP, A)

国際公開第2008/080969 (WO, A1)

特表2011-517457 (JP, A)

MENG, A FACILE APPROACH TO 4,5-DIHYDRO[1,2,4]TRIAZOLO[3,2-D][1,5]BENZOXAZEPINES, SYNTHESIS, 2007年, V11, P1629-1634

WANG, A FACIAL SYNTHESIS OF THE NEUTRAL [1,2,4]TRIAZOLO-[3,2-D][1,5]BENZOXAZEPINES 以下備考, SYNTHETIC COMMUNICATIONS, 2002年, V32 N9, P1327-1335, AND THEIR CHALCOGEN-ANALOGUES

DATABASE REGISTRY [ONLINE], 米国, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, 2002年10月23日

MEIER, 99. INTRAMOLEKULARE 1,3-DIPOLARE CYCLOADDITIONEN MIT ALKENYL-SUBSTITUIERTEN 3,4-DIARYLSYDNONEN, HELVETICA CHIMICA ACTA, 1986年, V69 N4, P927-940

MEIER, 141. INTRAMOLEKULARE 1,3-DIPOLARE CYCLOADDITIONEN VON DIARYLNITRILIMINEN AUS 2,5-DIARYLTETRAZOLEN, HELVETICA CHIMICA ACTA, 1985年, V68 N5, P1283-1300

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D, A61K

Caplus (STN)

REGISTRY (STN)