

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2021年1月7日(07.01.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/002473 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 419/10 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01) A61P 27/12 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) C07D 495/04 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01) C07D 515/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/026309

(22) 国際出願日: 2020年7月3日(03.07.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2019-124336 2019年7月3日(03.07.2019) JP

(71) 出願人: 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410048 大

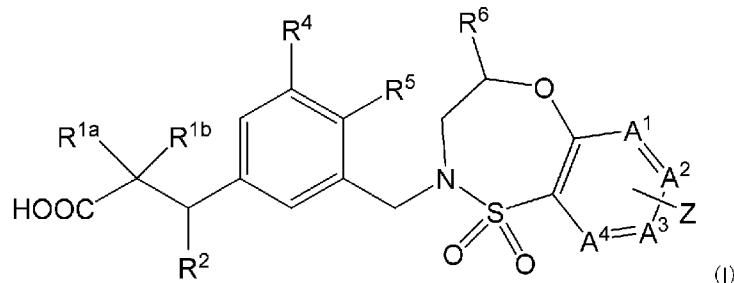
阪府 大阪市 中央区 瓦町三丁目1番9号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 宮 辺 知 世 (MIYABE, Tomoyo); 〒5410048 大阪府大阪市中央区瓦町三丁目1番9号 千寿製薬株式会社内 Osaka (JP). 町田 慎之介 (MACHIDA, Shinnosuke); 〒5410048 大阪府大阪市中央区瓦町三丁目1番9号 千寿製薬株式会社内 Osaka (JP). 大羽 有加 (OBA, Yuka); 〒5410048 大阪府大阪市中央区瓦町三丁目1番9号 千寿製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所 (SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜コニシビル Osaka (JP).

(54) Title: NRF2-ACTIVATING COMPOUND

(54) 発明の名称: Nrf2活性化化合物



(57) **Abstract:** The invention addresses the problem of providing a compound having Nrf2-activation action. The invention is the compound represented by general formula (I), a salt thereof, or a solvate thereof. General formula (I): In the formula: R^{1a} and R^{1b} are identical or different and represent a hydrogen atom, an alkyl group, or a halogen atom; R² represents an optionally substituted heterocycle-derived group, and the heterocycle represents thiophene, furan, pyrrole, or thiazole, or a condensed ring containing any of these heterocycles; R⁴ and R⁵ are identical or different and represent a hydrogen atom or an optionally substituted alkyl group, or R⁴ and R⁵ are bonded to one another to form -NH-CH=N-; R⁶ represents an optionally substituted alkyl group; A¹, A², A³, and A⁴ are identical or different and represent CH or N (provided that there is at most one N); and Z represents a hydrogen atom or a halogen atom.

(57) 要約: Nrf2活性化作用を有する化合物を提供すること。一般式 (I): [式中: R^{1a}及びR^{1b}は同一又は異なって、水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示す。R²は置換されていてもよいヘテロ環由来の基を示し、且つ前記ヘテロ環はチオフェン、フラン、ピロール、若しくはチアゾール、又はこれらのいずれかのヘテロ環を含む縮合環を示す。R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示す、或いはR⁴及びR⁵は互いに結合して-NH-CH=N-を形成する。R⁶は置換されていてもよいアルキル基を示す。A¹、A²、A³及びA⁴は同一又は異なって、CH又はNを示す(但し、Nは1つ以下である。)。Zは水素原子又はハロゲン原子を示す。] で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称 : N r f 2 活性化化合物

技術分野

[0001] 本発明は、Nrf2活性化化合物等に関する。

背景技術

[0002] Nrf2 (NF-E2-related factor 2) は酸化ストレス防御遺伝子の発現を促進する転写因子である。Nrf2はKeap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) との相互作用によりユビキチン化されプロテアソームでの分解を受ける。このため、Nrf2とKeap1との相互作用の阻害によりNrf2の核内への移行が促進され、酸化ストレス防御遺伝子の発現を活性化することができる。例えば、Nrf2活性化剤は、全身領域では、多発性硬化症、乾癬、糖尿病腎症等、眼科領域では、Nrf2活性化剤は、ドライアイ、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、緑内障等の様々な疾患の治療薬として期待されている。

[0003] 特許文献1には、主にCOPD (chronic obstructive pulmonary disease) の治療を目的としたNrf2活性化剤が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2015／092713号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、Nrf2活性化作用を有する化合物を提供することを課題とする。

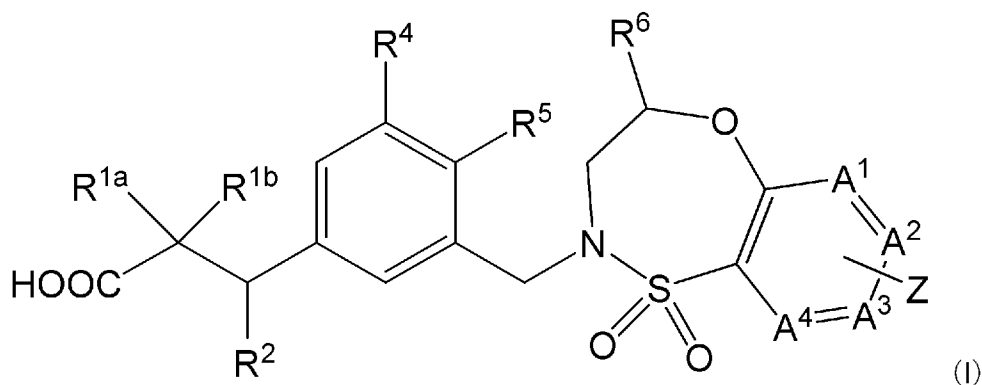
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は上記課題に鑑みて鋭意研究した結果、後述の一般式 (I) で表される化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物がNrf2活性化作用を有することを見出した。この知見に基づいてさらに研究を進めた結果、本発明を完成させた。

[0007] 即ち、本発明は、下記の態様を包含する。

[0008] 項 1. 一般式 (I) :

[0009] [化1]



[0010] [式中：R^{1a}及びR^{1b}は同一又は異なって、水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示す。R²は置換されていてもよいヘテロ環由来の基を示し、且つ前記ヘテロ環はチオフェン、フラン、ピロール、若しくはチアゾール、又はこれらのいずれかのヘテロ環を含む縮合環を示す。R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示す、或いはR⁴及びR⁵は互いに結合して-NH-CH=N-を形成する。R⁶は置換されていてもよいアルキル基を示す。A¹、A²、A³及びA⁴は同一又は異なって、CH又はNを示す（但し、Nは1つ以下である。）。Zは水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0011] 項 2. 前記R²が置換されていてもよいチエニル基である、項 1 に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

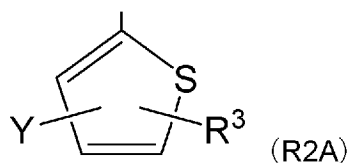
[0012] 項 3. 前記チエニル基が有していてもよい置換基が電子求引基を含む、項 2 に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0013] 項 4. 前記チエニル基が有していてもよい置換基が、アセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基又はシクロアルキルカルボニル基を含む、項 2 又は 3 に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0014] 項 5. 前記R²が一般式 (R_{2A}) :

[0015]

[化2]

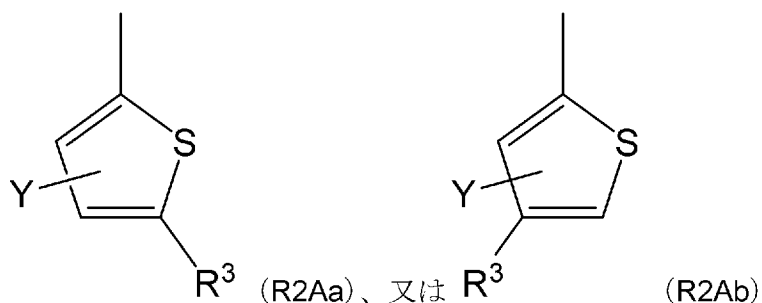


[0016] [式中：R³はアセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基又はシクロアルキルカルボニル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。]

で表される基である、項1～4のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0017] 項6. 前記R²が一般式 (R2Aa) 又は (R2Ab) :

[0018] [化3]



[0019] [式中：R³はアセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基又はシクロアルキルカルボニル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。]

で表される基である、項1～5のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0020] 項7. 前記R³がアセチル基である、項5又は6に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0021] 項8. 前記R⁴及び前記R⁵が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基である、項5～7のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0022] 項9. 前記R^{1a}及び前記R^{1b}が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基

である、項5～8のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0023] 項10. 前記 R^{1a} 及び前記 R^{1b} が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、

前記 R^3 がアセチル基であり、

前記 R^4 及び前記 R^5 が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、

前記 R^6 が置換されていてもよいエチル基であり、

前記 A^1 、前記 A^2 、及び前記 A^4 が全てCHであり、前記 A^3 がCH又はNであり、

前記Yが水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基であり、且つ

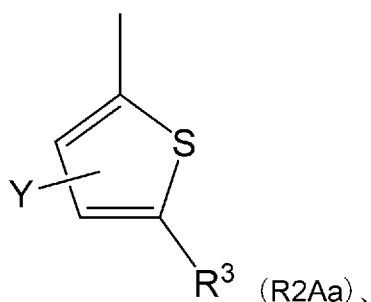
前記Zが水素原子である、

項5～9のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0024] 項11. R^{1a} 及び R^{1b} の一方がアルキル基であり、他方が水素原子であるか、 R^{1a} 及び R^{1b} の両方がアルキル基であり、好ましくは該アルキル基の炭素数は1～3であり、

前記 R^2 が一般式(R2Aa)：

[0025] [化4]



[0026] [式中： R^3 はアセチル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。好ましくは該アルキル基の炭素数は1～3であり、ハロゲン原子はフッ素原子であり、該アルコキシ基の炭素数は1～3である。]

であり、

前記 R^4 は水素原子であり、

前記 R^5 はアルキル基であり、好ましくは該アルキル基の炭素数は1～3であり

、
前記R⁶が置換されていてもよいエチル基であり、好ましくは該エチル基が有していてもよい置換基としてはアリールアルコキシ基であり、特に好ましくはベンジルオキシ基であり、

前記A¹、前記A²、及び前記A⁴が全てCHであり、前記A³がCH又はNであり、且つ前記Zが水素原子である、

項5～10のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[0027] 項12. 以下のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物：
：

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物1）、

3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物2）、

3-(4-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物3）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物4）

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパン酸（化合物13）、

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物16）、

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-

3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物48）、

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物49）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物50）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物51）。

[0028] 項13. 項1～12のいずれかに記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、医薬。

[0029] 項14. Nrf2 (NF-E2-related factor 2) 活性化剤である、項13に記載の医薬。

[0030] 項15. 局所投与製剤である、項13又は14に記載の医薬。

[0031] 項16. 眼科用製剤、耳鼻科用製剤、呼吸器科用製剤又は皮膚科用製剤である、項13～15のいずれかに記載の医薬。

[0032] 項17. 経口投与製剤である、項13又は14に記載の医薬。

[0033] 項18. 非経口投与製剤である、項13又は14に記載の医薬。

[0034] 項19. 経静脈投与製剤、経鼻投与製剤、又は経皮投与製剤である、項13、14、又は18に記載の医薬。

[0035] 項20. 脳疾患、肺疾患、皮膚疾患、耳鼻科疾患、腎疾患又は眼科疾患の予防又は治療用医薬である、項11～19のいずれかに記載の医薬。

[0036] 項21. Nrf2 (NF-E2-related factor 2) の活性調節に関連する疾患を患う対象において、Nrf2 (NF-E2-related factor 2) の活性調節に関連する疾患又は症状を予防又は治療する方法であって、項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少

なくとも1種を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[0037] 項22. 脳疾患、肺疾患、皮膚疾患、耳鼻科疾患、腎疾患又は眼科疾患を患う対象において、脳疾患、肺疾患、皮膚疾患、耳鼻科疾患、腎疾患又は眼科疾患を予防又は治療する方法であって、項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種を前記対象に投与することを含む、前記方法。

[0038] 項23. 医薬として使用するための項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種。

[0039] 項24. Nrf2 (NF-E2-related factor 2) の活性調節に関連する疾患又は症状の予防又は治療において使用するための、項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種。

[0040] 項25. 脳疾患、肺疾患、皮膚疾患、耳鼻科疾患、腎疾患又は眼科疾患の予防又は治療において使用するための、項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種。

[0041] 項26. 医薬の製造のための、項1～13のいずれか一項に記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種の使用。

発明の効果

[0042] 本発明によれば、Nrf2活性化作用を有する化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物を提供することができる。また、本発明によれば、これらの少なくとも1種を含有する医薬、より具体的には例えばNrf2活性化剤、局所投与製剤、脳疾患、肺疾患、皮膚疾患耳鼻科疾患、腎疾患、又は眼科疾患の予防又は治療用医薬等を提供することができる。

発明を実施するための形態

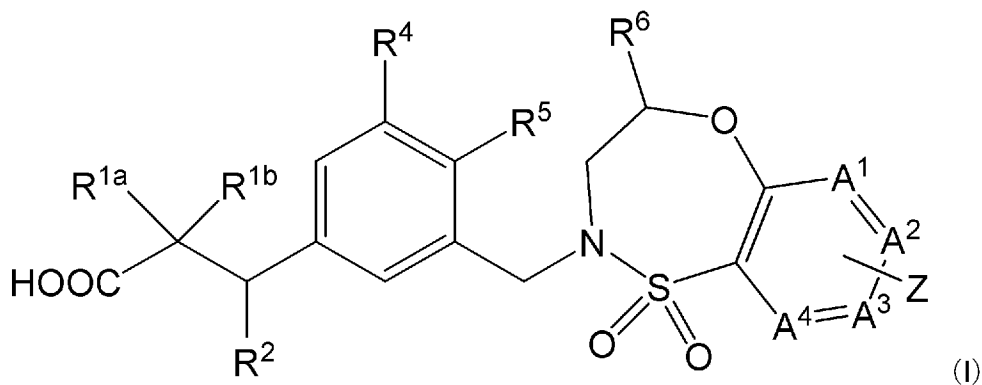
[0043] 本明細書中において、「含有」及び「含む」なる表現については、「含有

」、「含む」、「実質的にからなる」及び「のみからなる」という概念を含む。

[0044] 1. 化合物

本発明は、その一態様において、一般式 (I) :

[0045] [化5]



[0046] で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物（本明細書において、「本発明の化合物 (I)」と示すこともある。）に関する。以下に、これについて説明する。

[0047] <1-1. R^{1a}、R^{1b}>

R^{1a}及びR^{1b}は同一又は異なって、水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示す。

[0048] R^{1a}又はR^{1b}で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~4、好ましくは1~3、より好ましくは1~2、さらに好ましくは1である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基等が挙げられる。

[0049] R^{1a}又はR^{1b}で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子等が挙げられ、より好ましくはフッ素原子が挙げられる。

[0050] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくは、R^{1a}及びR^{1b}は同一又は異

なって、水素原子又はアルキル基である。特にNrf2活性化作用の観点から、より好ましくは、 R^{1a} 及び R^{1b} の一方がアルキル基であり且つもう一方が水素原子又はアルキル基であり、さらに好ましくは R^{1a} 及び R^{1b} の一方がアルキル基であり且つもう一方が水素原子である。

[0051] <1-2. R^2 >

R^2 は置換されていてもよいヘテロ環由来の基を示し、且つ前記ヘテロ環はチオフェン、フラン、ピロール、若しくはチアゾール、又はこれらのいずれかのヘテロ環を含む縮合環を示す。

[0052] 上記縮合環としては、例えばチオフェン、フラン、ピロール、若しくはチアゾールと、5〜7員環との縮合環（二環式）が挙げられる。縮合環を形成する5〜7員環としては、例えばヘテロ原子（例えば硫黄原子、酸素原子、窒素原子等）を例えば0〜3個有する、オキシ基を有する又は有しない環が挙げられる。上記縮合環として、より具体的には、例えばインドール、ヒドロインドール、オキシヒドロインドール、チエノピロール、ヒドロチエノピロール、オキシヒドロチエノピロール等が挙げられ、好ましくはオキシヒドロインドール（より具体的には例えば4-オキシ-1,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール）、オキシヒドロチエノピロール（より具体的には例えば6-オキシ-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール）等が挙げられる。

[0053] ヘテロ環由来の基としては、例えばチエニル基（例えば2-チエニル基、3-チエニル基等、好ましくは2-チエニル基）、フリル基（例えば2-フリル基、3-フリル基等、好ましくは2-フリル基）、ピロリル基（例えば1-ピロリル基、2-ピロリル基、3-ピロリル基）、チアゾリル基（例えば2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、上記縮合環由来の基等が挙げられる。

[0054] R^2 で示されるヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基としては、例えばアセチル基、シクロアルキルカルボニル基等のアシル基、アミノスルホニル基、シアノ基、 $-R^{21}-NR^{22}R^{23}$ （ R^{21} は単結合、カルボニル基又はアルキレン基を示す。 R^{22} 及び R^{23} は同一又は異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキル基または R^{22} 及び R^{23} は互いに結合してアルキレン基を形成して隣接する窒

素原子と共に環を形成する。）、アルコキシ基、ハロゲン原子、アルキル基等が挙げられる。上記置換基の位置は、特に制限されず、例えばヘテロ環上の環構成原子（例えば炭素原子、硫黄原子、酸素原子、窒素原子等）のいずれかであり、好ましくはヘテロ環上の炭素原子である。上記置換基の数は、特に制限されず、例えば0~4、好ましくは0~2、より好ましくは1~2である。

[0055] ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基としてのアシル基としては、カルボン酸からヒドロキシ基が除かれてなる基である限り特に制限されないが、好ましくは $-CO-R^{24}$ (R^{24} はアルキル基又はシクロアルキル基（好ましくはアルキル基）を示す。)で表される基である。 R^{24} で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~2、特に好ましくは1である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、3-メチルペンチル基等が挙げられる。 R^{24} で示されるシクロアルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば3~8、好ましくは3~6、より好ましくは3~4、さらに好ましくは3である。上記置換基としてのアシル基として、好ましくはアセチル基、シクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、特にNrf2活性化作用の観点から、特に好ましくはアセチル基が挙げられる。

[0056] ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基としての $-R^{21}-NR^{22}R^{23}$ を構成する R^{21} は単結合、カルボニル基又はアルキレン基（好ましくはカルボニル基）を示す。 R^{21} で示されるアルキレン基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキレン基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~2、特に好ましくは1である。該アルキレン基の具体例としては、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基等が挙げられる。上

記置換基としての $-R^{21}-NR^{22}R^{23}$ を構成する R^{22} 及び R^{23} は同一又は異なって、水素原子、置換されていてもよいアルキル基または R^{22} 及び R^{23} は互いに結合してアルキレン基を形成して隣接する窒素原子と共に環を形成する（好ましくは R^{22} 及び R^{23} は同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、より好ましくは R^{22} 及び R^{23} の一方が水素原子であり且つもう一方がアルキル基であり、さらに好ましくは R^{22} 及び R^{23} が両方水素原子である。）。 R^{22} 又は R^{23} で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~2、特に好ましくは1である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、3-メチルペンチル基等が挙げられる。該アルキル基が有していてもよい置換基としては、例えばアルコキシ基が挙げられる。該アルコキシ基には、直鎖状又は分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルコキシ基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~2、特に好ましくは1である。該アルコキシ基の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

[0057] ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基としてのアルコキシ基には、直鎖状又は分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルコキシ基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~2、特に好ましくは1である。該アルコキシ基の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

[0058] ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基としてのハロゲン原子として

は、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子等が挙げられ、より好ましくはフッ素原子が挙げられる。

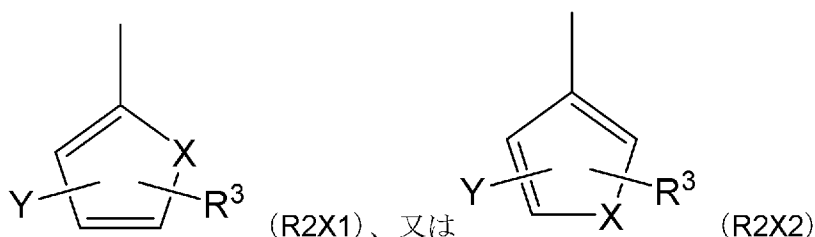
[0059] ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基としてのアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1～4、好ましくは1～3、より好ましくは1～2、さらに好ましくは1である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基等が挙げられる。

[0060] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくは、 R^2 は、置換されていてもよいチエニル基、又は置換されていてもよいフリル基であり、特に化合物がより代謝され易いという観点からより好ましくは、 R^2 は、置換されていてもよいチエニル基である。

[0061] 本発明の好ましい一態様においては、特に R^2 が置換されていてもよいチエニル基又は置換されていてもよいフリル基（好ましくは置換されていてもよいチエニル基）である場合においては、特に化合物がより代謝され易いという観点から好ましくは、ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基が電子求引基を含み（すなわち、置換基が1つの場合は置換基は電子求引基であり、置換基が2つ以上の場合は少なくとも1つの置換基が電子求引基である。）、より好ましくは、ヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基がアシル基、アミノスルホニル基、又はシアノ基（さらに好ましくはアセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基、又はシクロアルキルカルボニル基、特にNrf2活性化作用の観点から、特に好ましくはアセチル基）を含む（すなわち、置換基が1つの場合は置換基はこれらのいずれかの基であり、置換基が2つ以上の場合は少なくとも1つの置換基がこれらのいずれかの基である。）。これらの態様において、好ましくは、ヘテロ環由来の基が有する置換基の数は0～2（好ましくは1～2）であり、また該置換基の数が2以上の場合、該置換基の少なくとも1つは、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基である。

[0062] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくは、 R^2 は、一般式 (R2X1) 又は一般式 (R2X2) :

[0063] [化6]



[0064] [式中：XはS、O又はNR³¹を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。R³はアシル基、水素原子、アミノスルホニル基、シアノ基、又は $-R^{21}-NR^{22}R^{23}$ を示す。R³¹は水素原子又はアルキル基を示す。]

で表される基である。

[0065] Xは、好ましくはS又はOであり、特に好ましくはSである。

[0066] R³及びYで示される各置換基については、上記した「R²で示されるヘテロ環由来の基が有していてもよい置換基」と同様である。

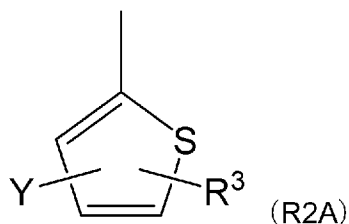
[0067] R³として、好ましくはアシル基（好ましくは、 $-CO-R^{24}$ （R²⁴はアルキル基又はシクロアルキル基を示す））、アミノスルホニル基、シアノ基等が挙げられ、より好ましくはアセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基、シクロアルキルカルボニル基等が挙げられ、特にNrf2活性化作用の観点から、特に好ましくはアセチル基が挙げられる。

[0068] R³¹は好ましくはアルキル基である。R³¹で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1～8、好ましくは1～6、より好ましくは1～4、さらに好ましくは1～2、特に好ましくは1である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、3-メチルペンチル基等が挙げられる。

[0069] 一般式で示される上記R²として、好ましくは一般式 (R2X1) で表される基が

挙げられ、より好ましくは一般式 (R2A) :

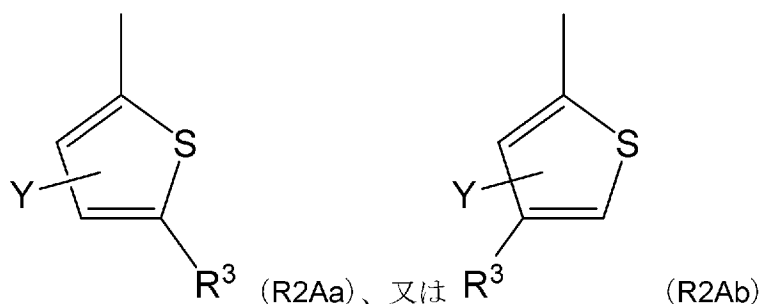
[0070] [化7]



[0071] [式中：Y及びR³は前記に同じである。]

で表される基が挙げられ、さらに好ましくは一般式 (R2Aa) 又は (R2Ab) :

[0072] [化8]



[0073] [式中：Y及びR³は前記に同じである。]

で表される基が挙げられる。

[0074] <1-3. R⁴、R⁵>

R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示す、或いはR⁴及びR⁵は互いに結合して-NH-CH=N-を形成する。

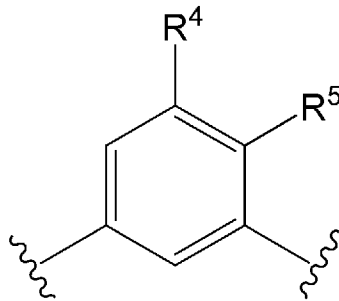
[0075] R⁴又はR⁵で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1～4、好ましくは1～3、より好ましくは1～2、さらに好ましくは1である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基等が挙げられる。

[0076] R⁴又はR⁵で示されるアルキル基が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子が挙げられる。該ハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、

塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。該置換基の数は、特に制限されず、例えば0～3であり、好ましくは0である。

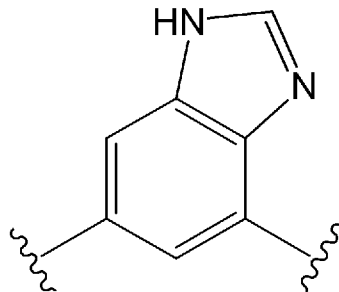
[0077] 「R⁴及びR⁵は互いに結合して—NH—CH=N—を形成する」とは、一般式 (I) 中の下記部分構造：

[0078] [化9]



[0079] が、下記構造：

[0080] [化10]



[0081] を採ることである。

[0082] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくは、R⁴及びR⁵が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、より好ましくはR⁴及びR⁵の一方がアルキル基であり且つもう一方が水素原子であり、さらに好ましくはR⁴が水素原子であり且つR⁵がアルキル基である。

[0083] <1-4. R⁶>

R⁶は置換されていてもよいアルキル基を示す。

[0084] R⁶で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1～8、好ましくは1～6、より好ましくは1～4、さらに好ましくは1～

2、特に好ましくは2である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、3-メチルペンチル基等が挙げられる。

[0085] R^6 で示されるアルキル基が有していてもよい置換基としては、例えば水酸基、アルコキシ基、アリールアルコキシ基、アリールオキシ基、 $-NR^{61}R^{62}$ (R^{61} 及び R^{62} は同一又は異なって、水素原子又はアルキル基を示す。)等が挙げられる。上記置換基の位置は、特に制限されないが、本発明の一態様においては上記アルキル基の末端であることが好ましい。上記置換基の数は、特に制限されず、例えば0~3、好ましくは0~1である。

[0086] 上記置換基としてのアルコキシ基には、直鎖状又は分枝鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルコキシ基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1~8、好ましくは1~6、より好ましくは1~4、さらに好ましくは1~2、特に好ましくは1である。該アルコキシ基の具体例としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等が挙げられる。

[0087] 上記置換基としてのアリールアルコキシ基は、アリール基で置換されてなる上記アルコキシ基である限り、特に制限されない。上記アリール基の炭素数は、特に制限されないが、例えば6~14、好ましくは6~8である。このようなアリール基としては、具体的には、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、ペンタレニル基、インデニル基、アントリル基、テトラセニル基、ペンタセニル基、ピレニル基、ペリレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基等が挙げられ、特に好ましくはフェニル基等が挙げられる。上記アルコキシ基における上記アリール基の置換位置は、特に制限されないが、本発明の一態様においては上記アルコキシ基の末端であることが好ましい。上記アリールアルコキシ基としては、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等が挙げられる。

[0088] 上記置換基としてのアリールオキシ基の炭素数は、特に制限されないが、例えば6～14、好ましくは6～8である。アリールオキシ基を構成するアリール基としては、具体的には、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、ペンタレニル基、インデニル基、アントラニル基、テトラセニル基、ペンタセニル基、ピレニル基、ペリレニル基、フルオレニル基、フェナントリル基等が挙げられ、特に好ましくはフェニル基等が挙げられる。上記アリールオキシ基としては、例えばフェニルオキシ基等が挙げられる。

[0089] 上記置換基としての $-NR^{61}R^{62}$ を構成する R^{61} 及び R^{62} は同一又は異なって、水素原子又はアルキル基を示す。 R^{61} 又は R^{62} で示されるアルキル基には、直鎖状及び分岐鎖状（好ましくは直鎖状）のいずれのものも包含される。該アルキル基の炭素数は、特に制限されないが、例えば1～8、好ましくは1～6、より好ましくは1～4、さらに好ましくは1～2、特に好ましくは2である。該アルキル基の具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、3-メチルペンチル基等が挙げられる。

[0090] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくは、 R^6 は、水酸基、アルコキシ基、又はアリールアルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基であり、より好ましくはアリールアルコキシ基で置換されていてもよいアルキル基であり、さらに好ましくはアルキル基である。

[0091] <1-5. A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 >

A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 は同一又は異なって、CH又はNを示す（但し、Nは1つ以下である。）。

[0092] A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 のいずれか1つがNである場合、好ましくは A^1 又は A^3 がNであり、より好ましくは A^3 がNである。

[0093] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくは、 A^1 、 A^2 及び A^4 が全てCHであり且つ A^3 がCH又はNであり、より好ましくは A^1 、 A^2 、 A^3 及び A^4 が全てCHである。

[0094] <1-6. Z>

Zは水素原子又はハロゲン原子を示す。

[0095] Zで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子等が挙げられ、より好ましくはフッ素原子が挙げられる。

[0096] Zがハロゲン原子である場合、その結合位置は、A¹、A²、A³及びA⁴のいずれでもよいが、例えばA⁴である。

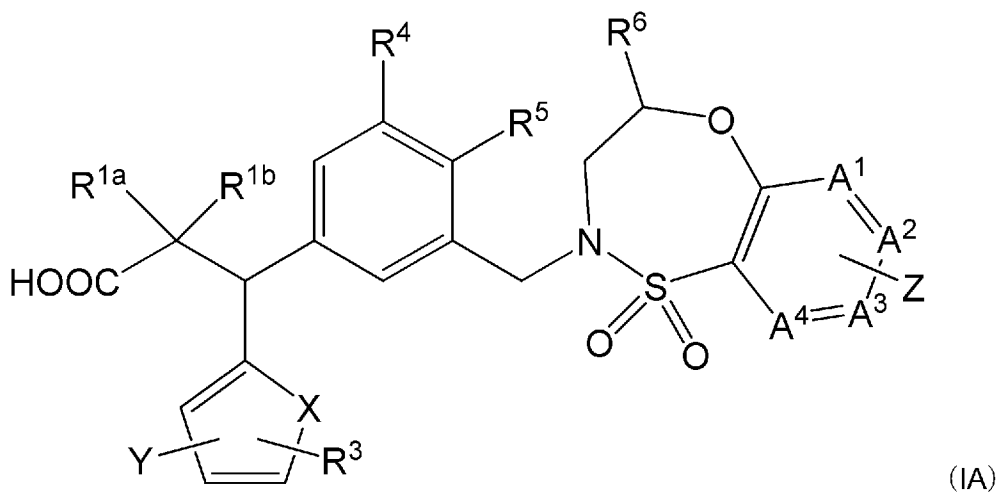
[0097] 本発明の好ましい一態様においては、好ましくはZは水素原子である。

[0098] <1-7. 一般式 (I) >

本発明の一態様において、一般式 (I) の中でも、好ましくは一般式 (IA)

:

[0099] [化11]

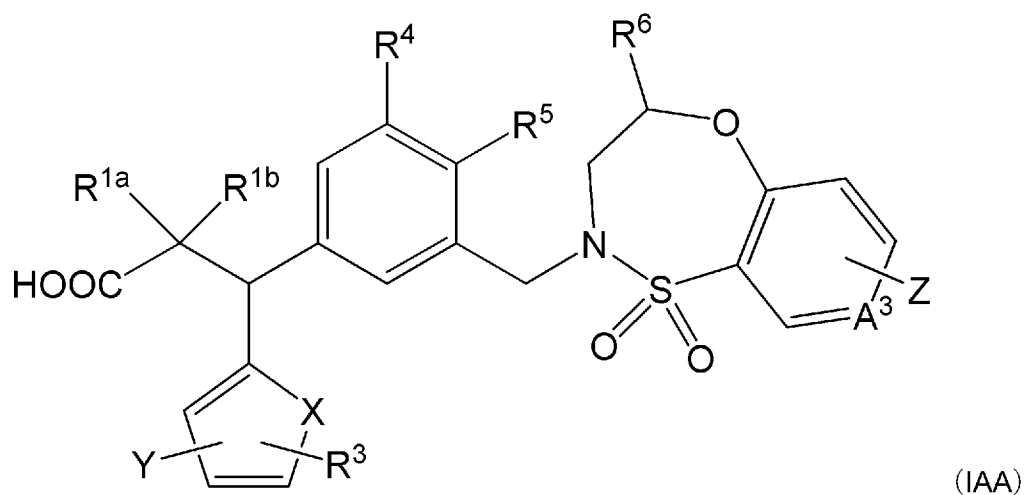


[0100] [式中：R^{1a}、R^{1b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A¹、A²、A³、A⁴、X、Y及びZは前記に同じである。]

が挙げられ、より好ましくは一般式 (IAA) :

[0101]

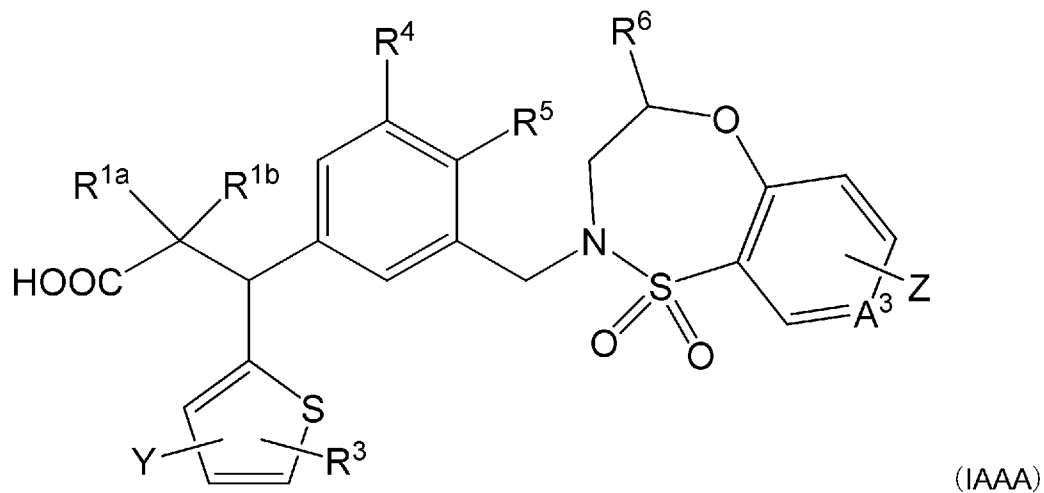
[化12]



[0102] [式中：R^{1a}、R^{1b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A³、X、Y及びZは前記に同じである。]

が挙げられ、さらに好ましくは一般式 (IAAA)：

[0103] [化13]

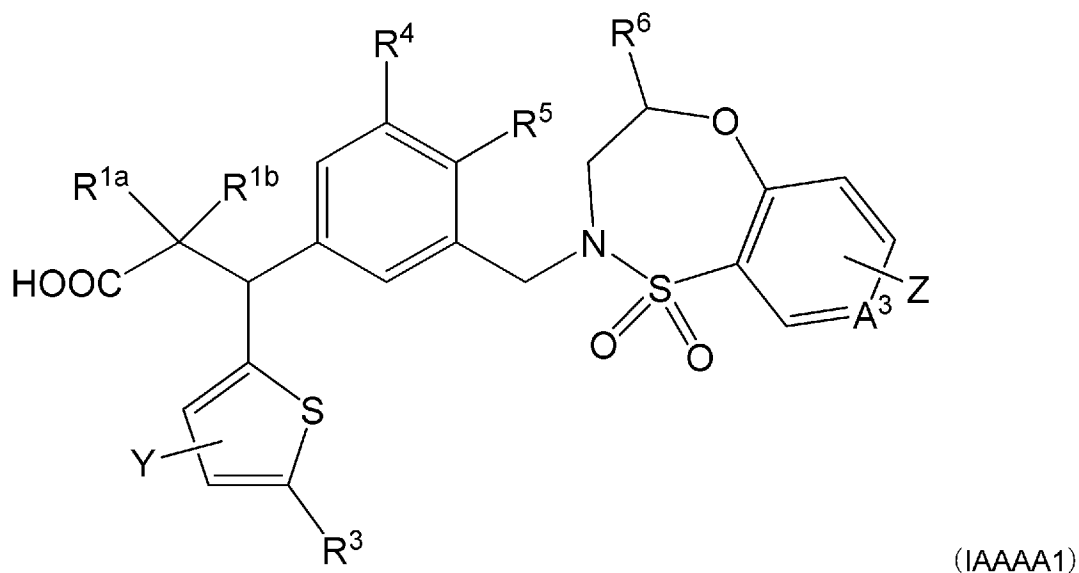


[0104] [式中：R^{1a}、R^{1b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A³、Y及びZは前記に同じである。]

が挙げられ、よりさらに好ましくは一般式 (IAAAA1)：

[0105]

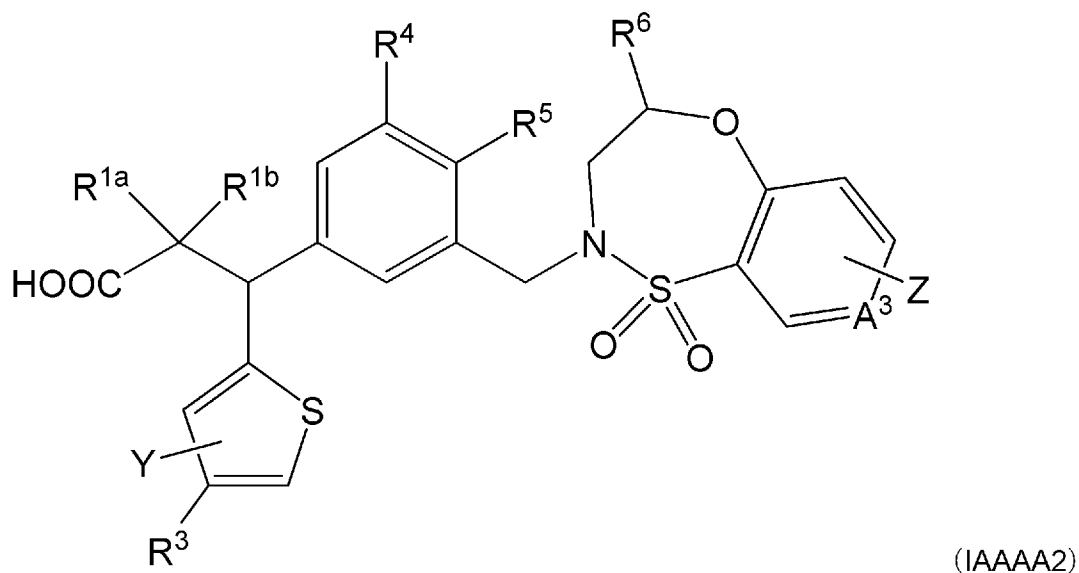
[化14]



[0106] [式中：R^{1a}、R^{1b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A³、Y及びZは前記に同じである。]

、又は一般式（IAAAA2）：

[0107] [化15]



[0108] [式中：R^{1a}、R^{1b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A³、Y及びZは前記に同じである。]

が挙げられる。

[0109] 本発明の好ましい一態様においては、

R^{1a}及びR^{1b}が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、

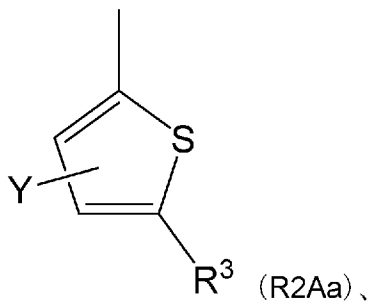
R³がアセチル基であり、

R⁴及びR⁵が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、
 R⁶が置換されていてもよいエチル基であり、
 A¹、A²、及びA⁴が全てCHであり、A³がCH又はNであり、
 Yが水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基であり、且つ
 Zが水素原子である、
 ことが好ましい。

[0110] 本発明の好ましい一態様においては、R^{1a}及びR^{1b}の一方がアルキル基であり、
 他方が水素原子であるか、R^{1a}及びR^{1b}の両方がアルキル基であり、好ましくは
 は該アルキル基の炭素数は1～3であり、

前記R²が一般式 (R2Aa) :

[0111] [化16]



[0112] [式中：R³はアセチル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又は
 アルコキシ基を示す。好ましくは該アルキル基の炭素数は1～3であり、
 ハロゲン原子はフッ素原子であり、該アルコキシ基の炭素数は1～3である
 。]

であり、

前記R⁴は水素原子であり、

前記R⁵はアルキル基であり、好ましくは該アルキル基の炭素数は1～3であり、

、

前記R⁶が置換されていてもよいエチル基であり、好ましくは該エチル基が有し
 てもよい置換基としてはアリールアルコキシ基であり、特に好ましくは
 ベンジルオキシ基であり、

前記A¹、前記A²、及び前記A⁴が全てCHであり、前記A³がCH又はNであり、且つ

前記Zが水素原子である、

ことが好ましい。

[0113] 本発明の一態様において、一般式 (I) で表される化合物として、好ましくは以下の化合物が挙げられる。

[0114] 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物 1)、

3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物 2)、

3-(4-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物 3)、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物 4)

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパン酸 (化合物 13)、

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物 16)、

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物 48)、

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物 49)、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物50）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物51）。

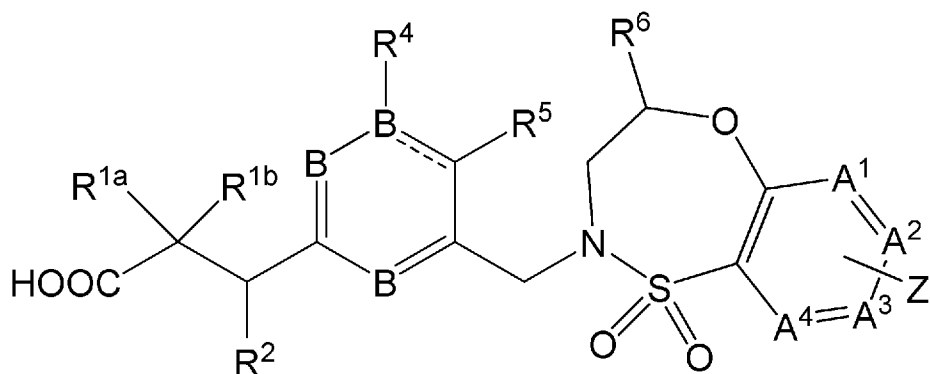
[0115] <1-8. その他>

一般式（I）で表される化合物の塩は、薬学的に許容される塩である限り、特に制限されるものではない。該塩としては、酸性塩、塩基性塩のいずれも採用することができる。酸性塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩； 酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基性塩の例としては、ナトリウム塩、及びカリウム塩等のアルカリ金属塩； 並びにカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩； アンモニアとの塩； モルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、モノ（ヒドロキシアルキル）アミン、ジ（ヒドロキシアルキル）アミン、トリ（ヒドロキシアルキル）アミン等の有機アミンとの塩等が挙げられる。

[0116] 一般式（I）で表される化合物の溶媒和物は特に制限されるものではない。溶媒場物を構成する溶媒としては、例えば、水、薬学的に許容される有機溶媒（例えばエタノール、グリセロール、酢酸等）等が挙げられる。

[0117] また、本発明の化合物（I）は、下記の一般式において、Bが各々独立してC、CH、又はNである化合物に改変して製造することも可能である。下記の一般式において、点線と実線との二重線は、単結合又は二重結合を示す。また、下記の一般式で表される化合物の一態様において、Bを含む6員環におけるNの数は、1～3である。R^{1a}、R^{1b}、R²、R⁴、R⁵、R⁶、A¹、A²、A³、A⁴、Zは上述と同様である。

[0118] [化17]

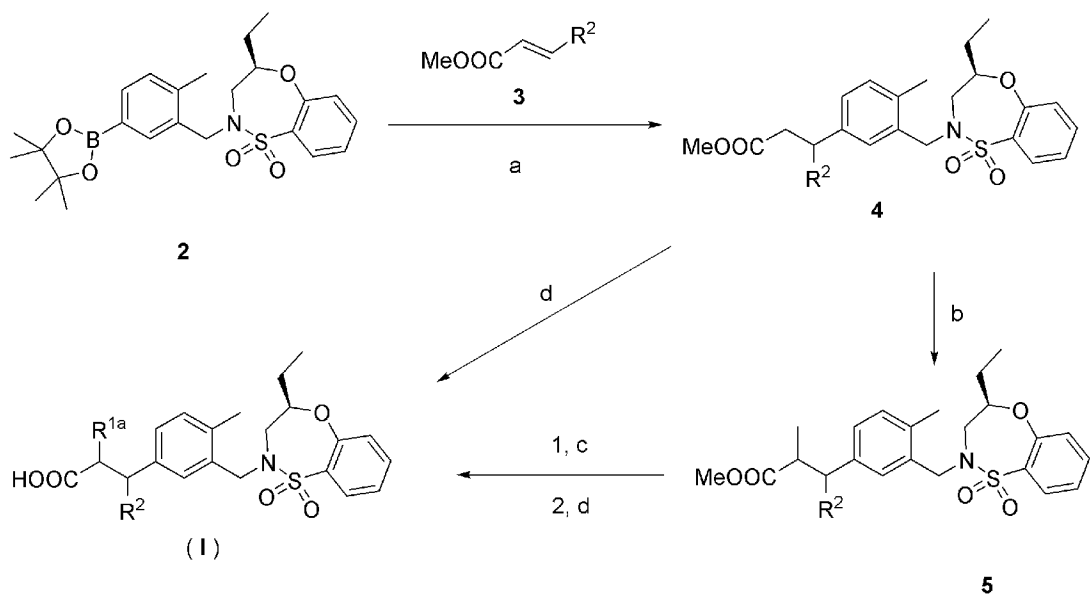
[0119] 2. 製造方法

本発明の化合物 (I) は様々な方法で製造することができる。

[0120] 本発明の化合物 (I) は、例えば、下記のScheme 1で示される方法又はこれに準じた方法により製造することができる。

[0121] [化18]

Scheme 1



[0122] 工程aでは、触媒及び塩基の存在下、合成中間体2と合成中間体3を反応させ、合成中間体4を製造する。合成中間体2に対して、合成中間体3を例えば1～5当量、好ましくは1.2～3当量使用することができ、触媒を例えば0.05～0.5当量、好ましくは0.05～0.2当量使用することができ、塩基を例えば1.5～5当量、好ましくは1.5～3当量使用することができる。触媒としては、例えばロジ

ウム錯体、好ましくは $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ 等を挙げることができる。塩基としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好ましくは1, 4-ジオキサンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0 °C～150 °C、好ましくは25 °C～100 °Cである。

[0123] 工程bでは、塩基存在下、合成中間体4とヨードメタンを反応させ合成中間体5を製造する。合成中間体4に対して、リチウムジイソプロピルアミドを例えば1～2当量、好ましくは1～1.8当量使用することができ、ヨードメタンを例えば1～20当量、好ましくは1～15当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばテトラヒドロフラン等を挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～5時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常-78 °C～40 °C、好ましくは-78 °C～25 °Cである。

[0124] 工程cでは、合成中間体5のアセタールの脱保護反応を行う。合成中間体5に対して、塩酸を過剰量用いる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、メタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が挙げられ、好ましくはメタノール又はテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25 °C～150 °C、好ましくは25 °C～100 °Cである。

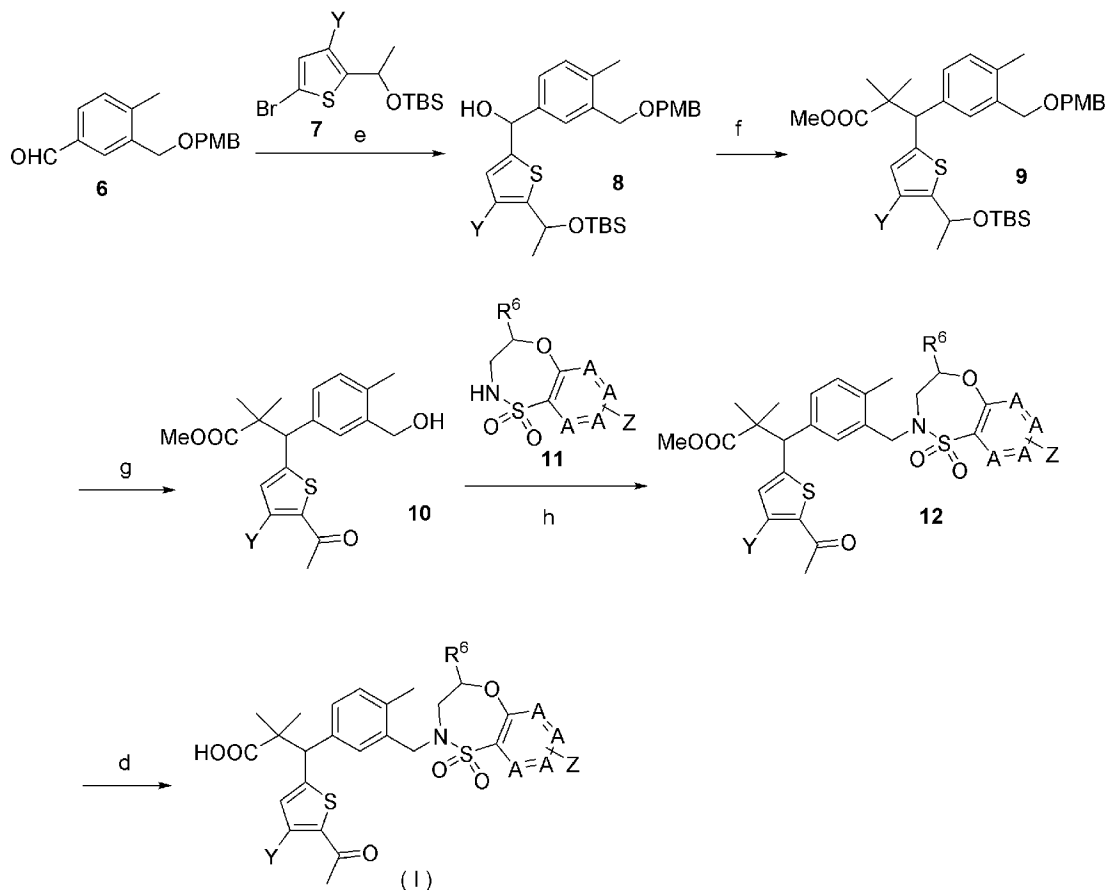
[0125] 工程dでは、合成中間体4又はそれに準ずるエステル体の加水分解反応によ

り本発明の化合物 (I) を製造する。合成中間体4に対して、塩基を例えば5～20当量、好ましくは10～20当量使用することができる。塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、好ましくは水酸化ナトリウム又は水酸化リチウムを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、メタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好ましくはメタノール又はテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25℃～150℃、好ましくは25℃～140℃である。

[0126] 本発明の化合物 (I) は、例えば以下のScheme 2で示される方法又はこれに準じた方法に従っても製造することができる。

[0127] [化19]

Scheme 2



[0128] Scheme 2の工程dはScheme 1に準じて行われる。

[0129] 工程eでは、合成中間体6と合成中間体7から合成中間体8を製造する。合成中間体6に対して、合成中間体7を例えば1～1.5当量、好ましくは1～1.2当量、*n*-ブチルリチウムを例えば1～2当量、好ましくは1～1.5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばテトラヒドロフラン等を挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～10時間、好ましくは1時間～4時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常-80℃～25℃、好ましくは-78℃～25℃である。

[0130] 工程fでは、合成中間体8から合成中間体9を製造する。合成中間体8に対して、トリクロロアセトニトリルを例えば1～3当量、好ましくは1～2当量使用することができ、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセンを例えば0.01～0.1当量、好ましくは0.01～0.05当量使用することができ、ジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタールを例えば1～3当量、好ましくは1～2.5当量使用することができ、ビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミドを例えば0.01～0.1当量、好ましくは0.05～0.1当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等が挙げられ、好ましくはアセトニトリルを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～10時間、好ましくは1時間～5時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～25℃、好ましくは10℃～25℃である。

[0131] 工程gでは、合成中間体9から合成中間体10を製造する。合成中間体9に対して、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノンを例えば1～3当量、好ましくは1～2.5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、ジクロロメタンと水の混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～5時間、好ましくは1時間～3時間である。

。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～25℃、好ましくは10℃～25℃である。

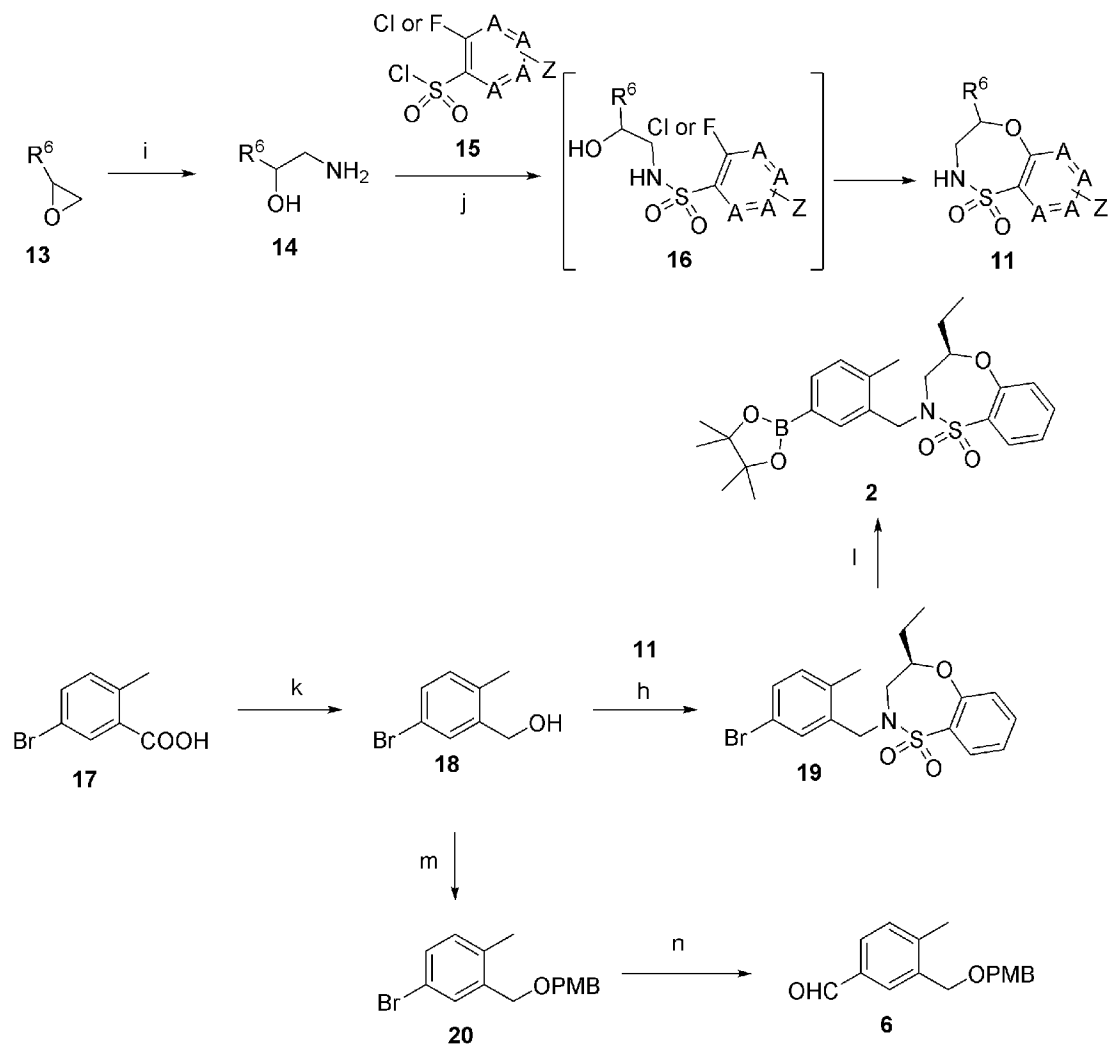
[0132] 工程hでは、合成中間体10と合成中間体11から合成中間体12を製造する。合成中間体10に対して、合成中間体11を例えば1～2当量、好ましくは1～1.2当量使用することができ、トリフェニルホスフィン例えば1～2当量、好ましくは1～1.2当量使用することができ、ジエチルアゾジカルボキシラートを例えば1～1.5当量、好ましくは1～1.2当量使用することができる。ジエチルアゾジカルボキシラートの代わりに、ビス（2-メトキシエチル）アゾジカルボキシラート、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、シアノメチレントリブチルホスホラン等を用いることもできる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは5時間～8時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～40℃、好ましくは0℃～25℃である。

[0133] Scheme 1～2の合成中間体2、合成中間体6、及び合成中間体11は、公知の方法、例えば特許文献1（W02015/092713）、W02016/202253に記載の方法、又はそれに準じた方法、例えば下記Scheme 3に従い製造することができる。

[0134]

[化20]

Scheme 3



[0135] Scheme 3の工程hはScheme 2に準じて行われる。

[0136] 工程iでは、合成中間体13のアミノ化反応により合成中間体14を製造する。合成中間体13に対して、アンモニア水を過剰量用いる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25℃～150℃、好ましくは25℃～40℃である。

[0137] 工程jでは、合成中間体14と合成中間体15を反応させて合成中間体16を経て合成中間体11を製造する。

[0138] 第一工程では、塩基存在下、合成中間体14と合成中間体15を反応させる。

合成中間体14に対し、塩基を例えば1～2当量、好ましくは1～1.5当量使用することができ、合成中間体15を例えば0.8～1.5当量、好ましくは0.8～1.2当量使用することができる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、テトラヒドロフランやジメチルホルムアミド等の有機溶媒と水との混合溶媒等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランと水との混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～3時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25℃～150℃、好ましくは25℃～40℃である。

[0139] 第二工程では、塩基存在下、合成中間体16から合成中間体11を製造する。合成中間体16に対して、塩基を例えば1～5当量、好ましくは2～3当量使用することができる。塩基としては、例えばカリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、水酸化カリウム等が挙げられ、好ましくはカリウム *tert*-ブトキシドを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはジメチルスルホキシドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～3時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25℃～150℃、好ましくは60℃～100℃である。

[0140] 工程kでは合成中間体17の還元反応により合成中間体18を製造する。合成中間体17に対して、還元剤を例えば1～2当量、好ましくは1～1.5当量使用することができる。還元剤としては、例えばボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等を挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、テトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬

又は溶媒により異なるが、通常1時間～40時間、好ましくは1時間～24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常25℃～150℃、好ましくは25℃～40℃である。

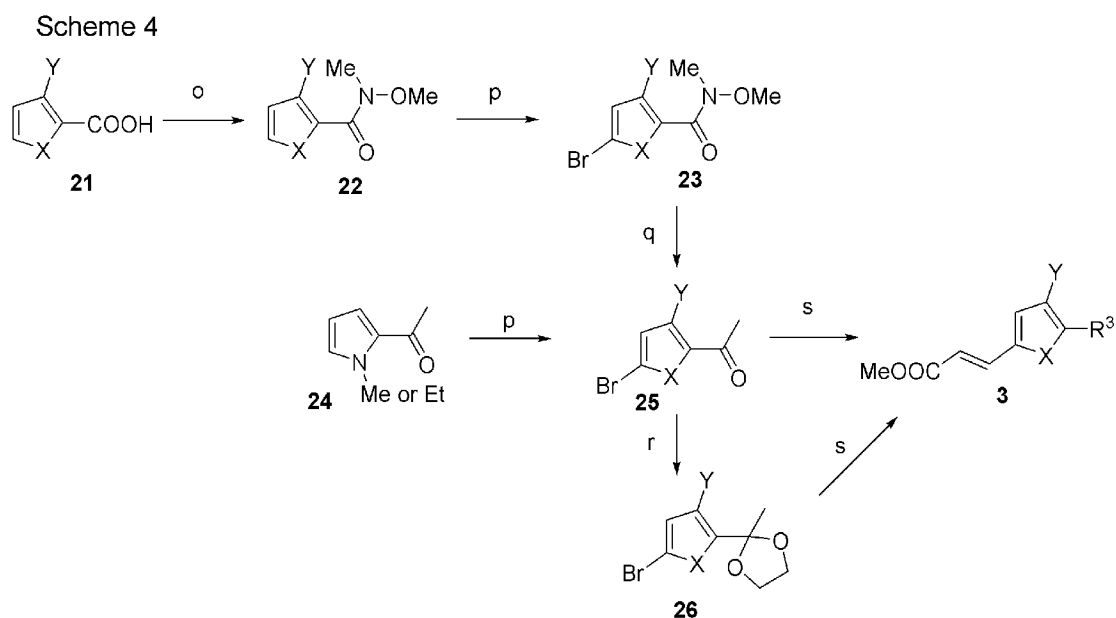
[0141] 工程lでは、塩基及び触媒の存在下、合成中間体19とビスピナコラートジボロンを反応させて合成中間体2を製造する。合成中間体19に対して、塩基を例えば1～3当量、好ましくは1～2.5当量使用することができ、触媒を例えば0.05～0.1当量、好ましくは0.05～0.08当量使用することができ、ビスピナコラートジボロンを例えば1～2当量、好ましくは1～1.5当量使用することができる。塩基としては例えば酢酸カリウム等を用いることができる。触媒としては、例えば $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 等のパラジウム触媒が挙げられ、好ましくは $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ を挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくは1,4-ジオキサンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは5時間～8時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常60℃～120℃、好ましくは60℃～100℃である。

[0142] 工程mでは、合成中間体18から合成中間体20を製造する。合成中間体20に対して、水素化ナトリウムを例えば1～2当量、好ましくは1～1.5当量使用することができ、p-メトキシベンジルクロリドを例えば1～2当量、好ましくは1～1.2当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは5時間～15時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～60℃、好ましくは0℃～25℃である。

[0143] 工程nでは、合成中間体20から合成中間体6を製造する。合成中間体20に対して、n-ブチルリチウムを例えば1~1.5当量、好ましくは1~1.2当量使用することができ、N,N-ジメチルホルムアミドを例えば1~2当量、好ましくは1~1.5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばテトラヒドロフラン等を挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~10時間、好ましくは1時間~3時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常-80℃~25℃、好ましくは-78℃~25℃である。

[0144] 合成中間体3は、例えば以下のScheme 4~7で示される方法又はこれに準じた方法により得られる。

[0145] [化21]



[0146] 工程oでは、合成中間体21とN, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を塩基、縮合剤及び添加剤存在下で反応させて、合成中間体22を製造する。合成中間体21に対して、N, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を通常1〜3当量、好ましくは1.5〜2当量使用することができる。また、合成中間体21に対して縮合剤を通常1〜3当量、好ましくは1〜2当量使用することができ、添加剤を通常0.1〜2当量、好ましくは1〜2当量使用することができ、塩基を通常0

.5～5当量、好ましくは2～4当量使用することができる。縮合剤としては、例えば、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1' -カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩、0-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル、トリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニルエステル、イソプロピルクロロホルメート等が挙げられ、好ましくは1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩又は0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N' -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩を挙げることができる。添加剤としては、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド等が挙げられ、好ましくは1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを挙げることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、又は4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはジクロロメタン又はN, N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは3時間～24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～100℃、好ましくは25℃～40℃である。

[0147] 工程pでは、合成中間体22又は合成中間体24からブロモ化反応により合成中

間体23又は合成中間体25を製造する。合成中間体22又は合成中間体24に対して、N-ブロモスクシンイミドを通常1~5当量、好ましくは2~3当量使用することができ、トリフルオロ酢酸を通常1~3当量、好ましくは1~2当量使用することができる。トリフルオロ酢酸の代わりに、濃硫酸、濃塩酸、酢酸等を用いることもできる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~24時間、好ましくは3時間~24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0 °C~100 °C、好ましくは25 °C~40 °Cである。

[0148] 工程qでは、合成中間体23から合成中間体25を製造する。合成中間体23に対して、メチルマグネシウムブロミドを例えば1~3当量、好ましくは1~1.5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間~24時間、好ましくは3時間~24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0 °C~100 °C、好ましくは0 °C~40 °Cである。

[0149] 工程rでは、酸触媒存在下、合成中間体25とエチレングリコールを反応させ、合成中間体26を製造する。合成中間体25に対して、酸触媒を例えば0.1~5当量、好ましくは0.1~0.5当量使用することができ、エチレングリコールを例えば5~20当量、好ましくは10~15当量使用することができる。酸触媒としては、例えばp-トルエンスルホン酸一水和物、塩酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、好ましくはp-トルエンスルホン酸一水和物を挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさな

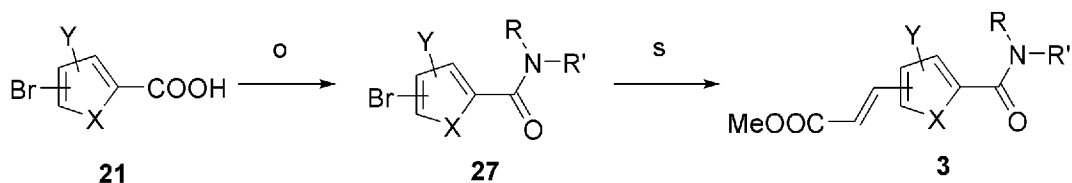
い限り特に限定されず、例えば、トルエン、ベンゼン等が挙げられ、好ましくはトルエンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは3時間～24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常40℃～150℃、好ましくは100℃～130℃である。

[0150] 工程sでは、触媒、塩基、及び添加剤の存在下、合成中間体25又は合成中間体26と、アクリル酸メチルを反応させ、合成中間体27を製造する。合成中間体25又は合成中間体26に対して、触媒を例えば0.05～0.2当量、好ましくは0.05～0.1当量使用することができ、塩基を例えば1.5～5当量、好ましくは1.5～3当量使用することができ、添加剤を例えば0.05～0.2当量、好ましくは0.05～0.1当量使用することができ、アクリル酸メチルを例えば1.5～3当量、好ましくは1.5～2当量使用することができる。触媒としては、例えば $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CHCl}_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等のパラジウム触媒等が挙げられ、好ましくは $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CHCl}_3$ を挙げることができる。塩基としては、例えば、N, N-ジシクロヘキシルメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、好ましくはN, N-ジシクロヘキシルメチルアミンを挙げることができる。添加剤としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムヨード等が挙げられ、好ましくはテトラブチルアンモニウムクロリドを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等が挙げられ、好ましくはジメチルアセトアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは1時間～8時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常はマイクロウェーブを用いて、40℃～150℃、好ましくは100℃～140℃である。

[0151]

[化22]

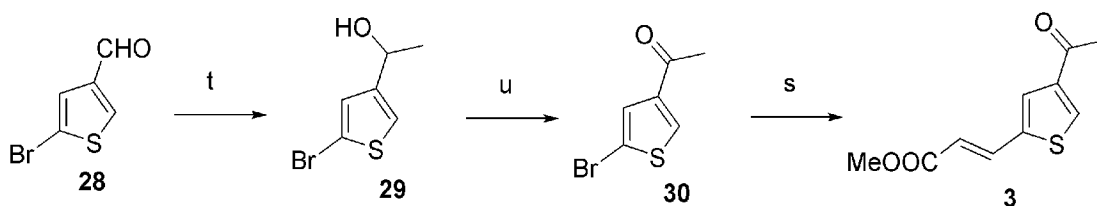
Scheme 5



[0152] Scheme 5はScheme 4の工程o及びsに準じて行われ、工程oではN, 0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりに対応するアミンを用いる。

[0153] [化,23]

Scheme 6



[0154] Scheme 6の工程sはScheme 4に準じて行われる。

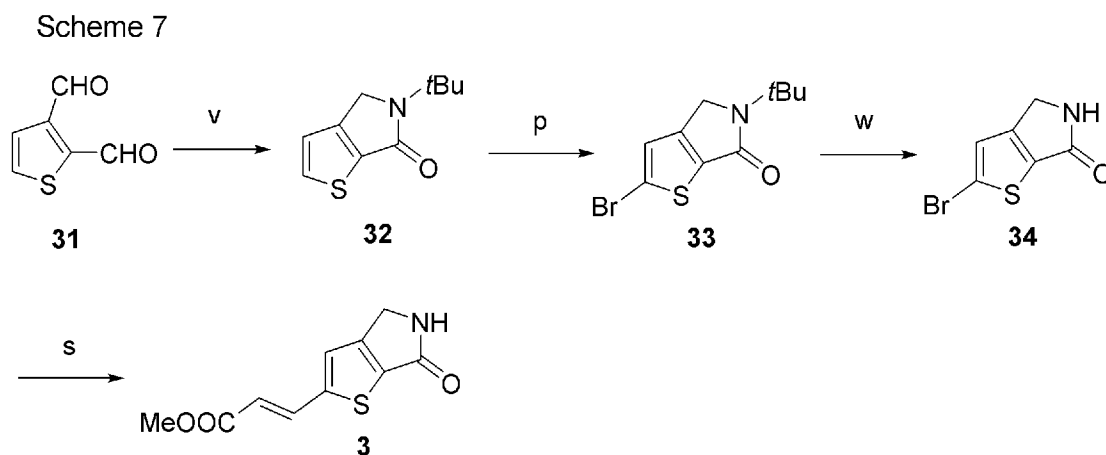
[0155] 工程tでは、合成中間体28から合成中間体29を製造する。合成中間体28に対して、メチルマグネシウムブロミドを例えば1〜3当量、好ましくは1〜1.5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間〜24時間、好ましくは3時間〜24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃〜100℃、好ましくは0℃〜40℃である。

[0156] 工程uでは、塩基存在下、三酸化硫黄・ピリジン錯体による合成中間体29の酸化反応を行い、合成中間体30を製造する。合成中間体29に対して、塩基を例えば1～5当量、好ましくは1～3当量使用することができ、三酸化硫黄・ピリジン錯体を例えば1～3当量、好ましくは1～2.5当量使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロ

ピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミンを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、好ましくはジメチルスルホキシドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは3時間～24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～100℃、好ましくは0℃～40℃である。

[0157] また合成中間体3は、公知の方法、例えばJP2008/273924に記載の方法、又はそれに準じた方法、例えば下記Scheme 7に従い製造することができる。

[0158] [化24]



[0159] Scheme 7の工程p及びsはScheme 4に準じて行われる。

[0160] 工程vでは、合成中間体31をtert-ブチルアミン及び酢酸と反応させ、合成中間体32を製造する。合成中間体31に対して、tert-ブチルアミンを例えば1～3当量、好ましくは1～1.5当量使用することができ、酢酸を例えば1～20当量、好ましくは2.5～5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒は反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トルエン等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1～5時間、好ましくは2～4時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃

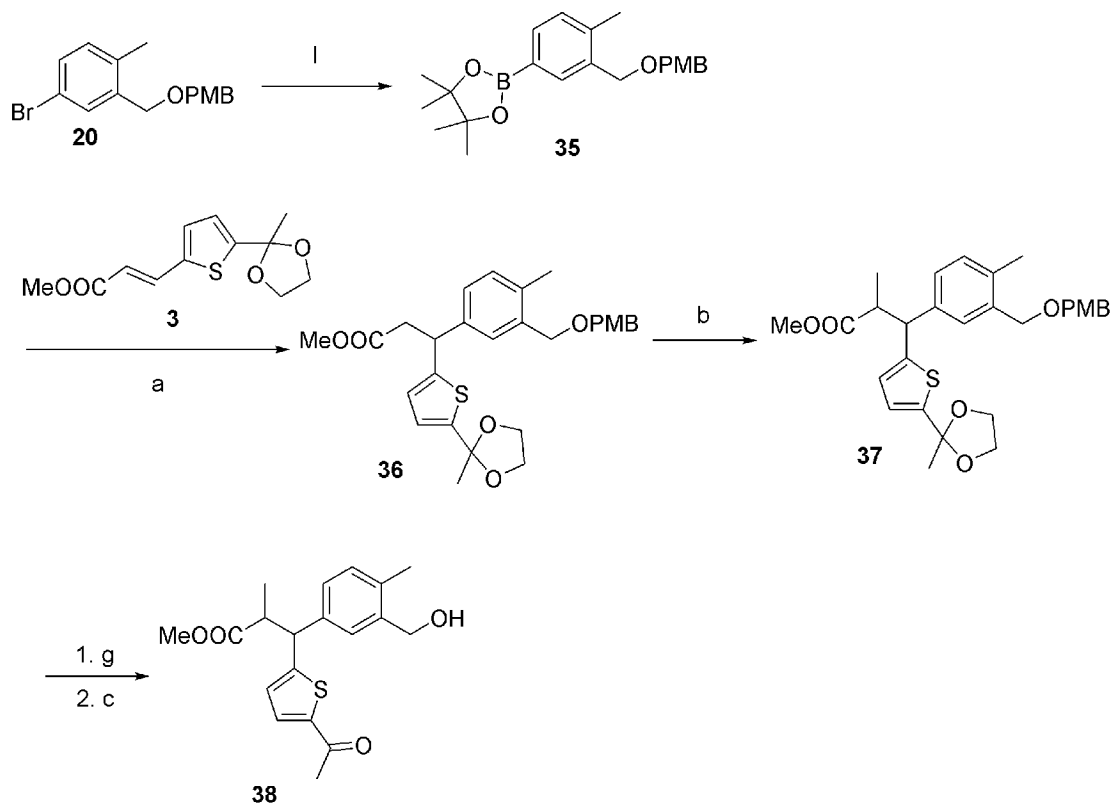
～40℃，好ましくは10～30℃である。

[0161] 工程wでは、合成中間体33のtert-ブチルアミンの脱保護反応により合成中間体34を製造する。合成中間体33に対して、好ましくはトリフルオロ酢酸と水の混合溶媒を使用することができる。混合溶媒の比率はトリフルオロ酢酸／水＝10～20／1～5、好ましくはトリフルオロ酢酸／水＝10～12／1～2である。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1～5時間、好ましくは2～4時間である。反応温度は用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～150℃、好ましくは90℃～110℃である。

[0162] また本発明の化合物（I）は、Scheme 2において、合成中間体10の代わりに合成中間体38を用いて製造することもできる。合成中間体38は、例えば以下のScheme 8で示される方法又はこれに準じた方法に従っても製造することができる。

[0163] [化25]

Scheme 8

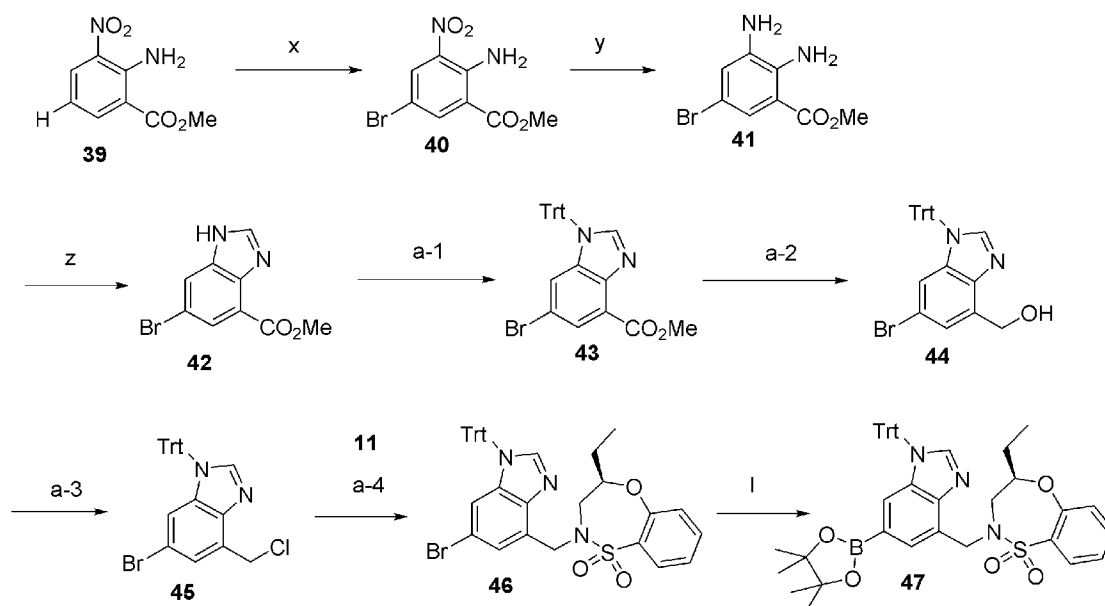


[0164] Scheme 8の各工程はScheme 1～3に準じて行われる。

[0165] また本発明の化合物 (I) は、Scheme 1において合成中間体2の代わりに合成中間体47を用いて製造することもできる。合成中間体47は、例えば以下のScheme 9で示される方法又はこれに準じた方法に従っても製造することができる。

[0166] [化26]

Scheme 9



[0167] Scheme 9の工程IはScheme 3に準じて行われる。

[0168] 工程xでは、合成中間体39から合成中間体40を製造する。合成中間体39に対して、臭素を例えば1~2当量、好ましくは1~1.2当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒は反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、好ましくは酢酸を用いる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0.5~3時間、好ましくは1~2時間である。反応温度は用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃~40℃、好ましくは0℃~25℃である。

[0169] 工程yでは、合成中間体40から合成中間体41を製造する。合成中間体40に対して、塩化スズ (II) を例えば1~10当量、好ましくは2~5当量使用することができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒は反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、

イソプロパノール等が挙げられ、好ましくはメタノールを用いる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1～6時間、好ましくは1.5～4時間である。反応温度は用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～100℃、好ましくは、60℃～80℃である。

[0170] 工程zでは、合成中間体41から合成中間体42を製造する。合成中間体41に対して、過剰のギ酸を過剰量用いる。反応時間は、通常0.5～5時間、好ましくは1～2時間である。反応温度は、通常25℃～150℃、好ましくは90℃～110℃である

工程a-1では、合成中間体42から合成中間体43を製造する。合成中間体42に対して、トリチルクロリドを例えば1～3当量、好ましくは1.1～1.3当量使用することができ、塩基を例えば1～3当量、好ましくは1.1～1.7当量使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましくはN-メチルモルホリン又はトリエチルアミンを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～12時間、好ましくは1～2時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～100℃、好ましくは40℃～60℃である。

[0171] 工程a-2は、合成中間体43から合成中間体44を製造する。合成中間体43に対して、還元剤を例えば1～5当量、好ましくは1.5～3当量使用することができる。還元剤として、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等が挙げられ、好ましくは水素化ホウ素リチウムを挙げることができる。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限

定されず、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0.2~3時間、好ましくは0.5~1.5時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃~60℃、好ましくは0℃~30℃である。

[0172] 工程a-3では、塩基存在下、塩化メタンスルホニル及び塩化リチウムを反応させて、合成中間体44から合成中間体45を製造する。合成中間体44に対して、塩化メタンスルホニルを例えば1~5当量、好ましくは1.5~2.5当量使用することができ、塩化リチウムを例えば1~10当量、好ましくは3~5当量使用することができ、塩基を例えば1~10当量、好ましくは3~8当量使用することができる。塩基として、例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N-メチルモルホリン等が挙げられ、好ましくはN, N-ジイソプロピルエチルアミンである。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1~24時間、好ましくは1~12時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃~40℃、好ましくは、0℃~25℃である。

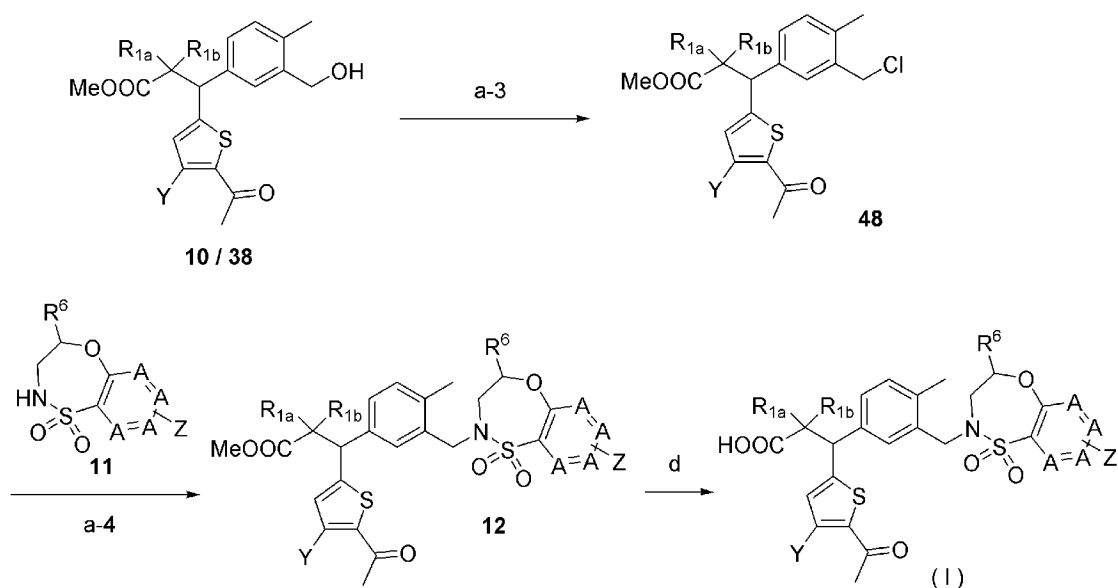
[0173] 工程a-4では、塩基存在下、合成中間体45と合成中間体11及びテトラブチルアンモニウムヨードを反応させ合成中間体46を製造する。合成中間体45に対して、合成中間体11を例えば1~3当量、好ましくは1~1.2当量使用することができ、テトラブチルアンモニウムヨードを例えば0.1~1当量、好ましくは0.1~0.2当量使用することができ、塩基を例えば1~5当量、好ましくは1~3当量使用することができる。塩基として、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、好ましくは炭酸カリウムである。反応は、通常、溶媒中で行われる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさ

ない限り特に限定されず、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等が挙げられ、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1~24時間、好ましくは1~18時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃~60℃、好ましくは25℃~40℃である。

[0174] 本発明の化合物(I)は、例えば以下のScheme 10で示される方法又はこれに準じた方法に従っても製造することができる。

[0175] [化27]

Scheme 10



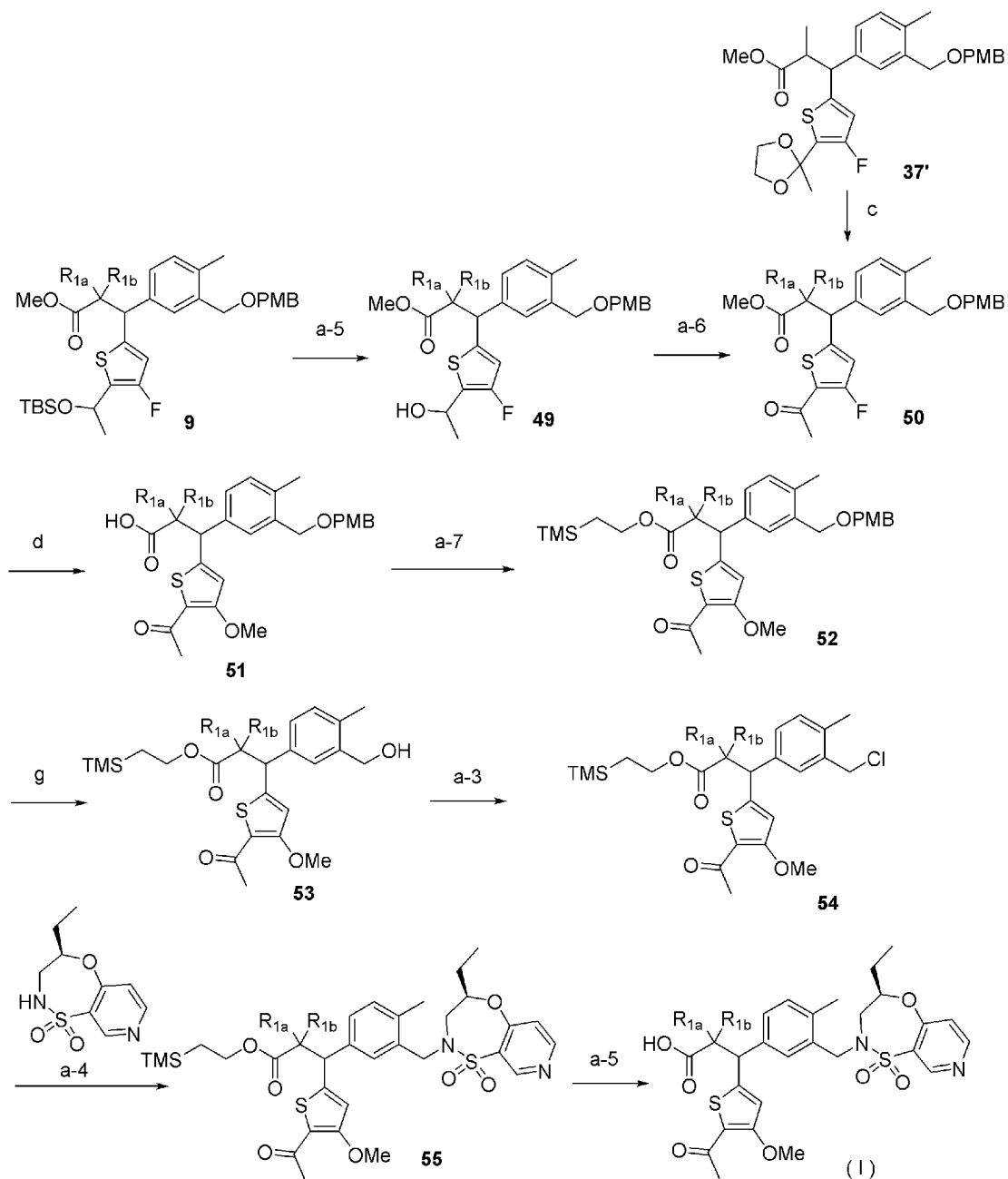
[0176] Scheme 10の工程a-3及びa-4はScheme 9に準じて行われ、工程dはScheme 1に準じて行われる。

[0177] 本発明の化合物(I)は、例えば以下のScheme 11で示される方法またはこれに準じた方法に従っても製造することができる。

[0178]

[化28]

Scheme 11



[0179] Scheme 11の工程c、dはScheme 1に、工程gはScheme 2に、工程a-3およびa-4はScheme 9に準じて行われる。

[0180] <工程a-5>

工程a-5では、化合物9から化合物49を製造する。化合物9に対して、テトラブチルアンモニウムフルオリドを2~5当量、好ましくは2~3当量用いる。溶

媒は反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、テトラヒドロフラン、N , N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフランを用いる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1~24時間、好ましくは1~3時間である。反応温度は用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃~100℃、好ましくは25℃~40℃である。

[0181] <工程a-6>

工程a-6では、化合物49から化合物50を製造する。化合物49に対して、二酸化マンガン10~50当量、好ましくは25~50当量用いる。溶媒は反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、ジクロロメタン、アセトン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等が挙げられ、好ましくはジクロロメタンを用いる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1~24時間、好ましくは2~24時間である。反応温度は用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃~100℃、好ましくは25℃~40℃である。

[0182] <工程a-7>

工程a-7では、化合物51から化合物52を製造する。化合物51に対して、TMSエタノール1~5当量、好ましくは3~5当量用いる。縮合剤を通常1~3当量、好ましくは1. 5~2当量、塩基を通常1~5当量、好ましくは2~5当量用いる。縮合剤としては、例えば、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1' -カルボニルジイミダゾール、1-エチル-3- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド塩酸塩、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロリン酸塩、0- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N' , N' -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩、0- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N' , N' -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩、シアノリン酸ジエチル、アジ化ジフェニルホスホリル、トリフルオロ酢酸ペンタフルオロフェニルエステル、イソプロピルクロロホルメート等が挙げられ、好ましくは0- (ベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N' , N' -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩又は0- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -

N, N, N', N' -テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩を挙げることができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等が挙げられ、好ましくはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、又は4-ジメチルアミノピリジンを挙げることができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない限り特に限定されず、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられ、好ましくはジクロロメタン又はN, N-ジメチルホルムアミドを挙げることができる。反応時間は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常1時間～24時間、好ましくは3時間～24時間である。反応温度は、用いる試薬又は溶媒により異なるが、通常0℃～100℃、好ましくは25℃～40℃である。

[0183] 製造された本発明の化合物 (I) は、遊離体として、又は常法による塩形成処理を施し、その塩として単離又は精製することができる。単離又は精製方法は特に限定されず、例えば、結晶化、再結晶、蒸留、分液、クロマトグラフィー等の通常使用される方法を適宜選択し、また組み合わせて行うことができる。複数の異性体が存在する場合は、精製により、単一の異性体又は複数の異性体の混合物を得ることができる。精製により、単一の異性体が複数、又は異性体混合物が複数得られる場合は、それぞれをそのまま、又はそれらを混合して、本発明の化合物 (I) として使用することができる。一般式 (I) で表される化合物の溶媒和物は、自体公知の方法に従って、得ることができる。また、生成物の構造は、元素分析、MS (ESI-MS) 分析、IR分析、¹H-NMR、¹³C-NMR等により同定することができる。

[0184] 3. 用途

本発明の化合物 (I) は、Nrf2活性化作用を有する。このため、一般式 (I) で表される化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種 (本明細書において、「本発明の有効成分」と示すこともある。) は、例えば、医薬、試薬等として利用することができる。この観点

から、本発明は、その一態様において、本発明の有効成分を含有する、医薬（本明細書において、「本発明の医薬」と示すこともある。）、に関する。

[0185] 本発明の医薬は、本発明の有効成分の作用に基づいて、Nrf2活性化剤、酸化ストレス防御遺伝子発現活性化剤等として利用することが可能である。

[0186] 本発明の医薬は各種疾患の予防又は治療用に用いることができる。対象疾患は、本発明の有効成分の上記作用に基づいて予防又は治療し得るものである限り特に制限されない。本発明の医薬は、Nrf2の活性調節に関連する疾患又は症状の予防又は治療用に用いることができる。「治療」とは、障害又は疾患が発症した際にそれらの状態の悪化を防止し、進行を遅らせ、それらの状態を現状維持、軽減又は消退させることをいい、「予防」とは障害又は疾患の発症をその発症前に防止することをいう。対象疾患としては、例えば眼科疾患においては、例えばドライアイ、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、緑内障、白内障、加齢黄斑変性、増殖性硝子体網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、ぶどう膜炎、レーベル病、未熟児網膜症、網膜剥離、網膜色素上皮剥離、これらの疾患に起因する視神経障害、緑内障に起因する視神経障害、虚血性視神経障害、術後の炎症抑制、疼痛抑制等が挙げられる。また、皮膚疾患においては、例えば紫外線応答性皮膚損傷・表皮水泡症等、乾癬、アトピー性皮膚炎、強皮症等、耳鼻科疾患においては、例えば騒音性難聴、感音性難聴等、脳疾患においては、例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、バッテン病、認知症、てんかん等、肺疾患においては、例えば喘息、肺気管支炎、慢性閉塞性肺疾患等、腎疾患においては、例えば糖尿病性腎症、アルポート症候群、常染色体優性多発性嚢胞腎、巣状分節性糸球体硬化症、IgA腎症等、その他の全身疾患においては、例えば動脈硬化、高血圧症、癌、心停止、フリートライヒ運動失調症、筋萎縮性側索硬化症、肝炎、リウマチ性関節炎、膵炎、血管炎、食道炎、潰瘍性大腸炎、好中球減少症、細胞性免疫、糖尿病、ミトコンドリア筋症、鎌状赤血球貧血、多発性硬化症等が挙げられる。これらの中でも、好ましくは、多発性硬化症、乾癬、アルツハイマー病、網膜色素変性症、緑内障、白内障等の眼科疾患が

挙げられる。

[0187] 本発明の医薬の投与対象としては、特に制限されず、例えば哺乳動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等）が挙げられる。

[0188] 本発明の医薬の投与経路は、特に限定されない。例えば、経口投与、経管栄養、注腸投与等の経腸投与； 経静脈投与、経動脈投与、筋肉内投与、心臓内投与、皮下投与、皮内投与、腹腔内投与等の非経口投与； 眼局所投与（例えば点眼投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与等）、皮膚上投与、吸入投与、注腸投与、点耳、経鼻投与、腔内投与等の局所投与等を採用することができる。これらの中でも、好ましくは局所投与、非経口投与が挙げられる。特に、本発明の化合物（I）としてより代謝され易い化合物を採用する場合、局所で作用した後により速やかに代謝されるという観点から、局所投与、非経口投与に好適に使用することができる。また、本発明の医薬は、これらの好ましい投与経路に適した製剤形態をとることが好ましく、この観点から、局所投与製剤、非経口投与製剤が好ましい。本発明の医薬は、一態様において、経口投与製剤等であることができる。本発明の医薬は、一態様において、眼科用製剤、耳鼻科用製剤、呼吸器科用製剤、皮膚科用製剤等であることができる。なお、本明細書において、「～科用製剤」とは、その診療科で取り扱う疾患等に適用される製剤を意味する。本発明の医薬は、一態様において、経静脈投与製剤、経鼻投与製剤、経皮投与製剤等であることができる。

[0189] 本発明の医薬は、投与経路に適した剤形を採ることができる。例えば、点眼剤、眼軟膏、洗眼剤、注射剤、貼付剤、ローション剤、クリーム剤、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、軟膏剤、ゲル剤、リニメント剤、座薬、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点鼻剤等が挙げられる。これらは当該分野で汎用されている通常の技術を用い、調製することができる。また、本発明の有効成分は、これらの製剤の他に眼内インプラント用製剤やマイクロスフェア等のDDS（ドラッグデリバリーシステム）化された製剤にす

ることもできる。

[0190] 本発明の医薬は、本発明の有効成分のみからなるものであってもよいし、必要に応じて薬学的に許容される添加剤（本明細書において、単に「添加剤」と示すこともある）を含む組成物であることもできる。本発明の医薬は、本発明の有効成分を、通常少なくとも１種の添加剤等と一緒に混合して、医薬製剤の技術分野において自体公知の方法に従って製造することができる。添加剤は、投与に対して好ましい製剤の形態に応じて適宜選択することができる。医薬中の本発明の有効成分の含有量は、剤形、投与量などにより異なり、適宜選択することができる。例えば、通常医薬全体の０．０１～９９．９質量％とすることができ、好ましくは０．１～８０質量％とすることができる。

[0191] 添加剤としては、例えば基剤、担体、溶剤、分散剤、乳化剤、緩衝剤、安定剤、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、増粘剤、保湿剤、着色料、香料、及びキレート剤等が挙げられる。これらは、投与経路、剤形等に応じて適宜選択することができる。

[0192] 例えば、本発明の有効成分を含有する耳鼻科用製剤を調製する場合、水（精製又は無菌水、注射用蒸留水など）や生理食塩水、ブドウ糖液、水溶性有機溶媒（エタノール、イソプロパノールなどの低級脂肪族アルコールやエチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコールなどのポリアルキレングリコール類など）、動植物系油剤（ホホバ油、オリーブ油、やし油、綿実油などの植物系油剤；スクアランなどの動物系油剤など）や鉱物系油剤（流動パラフィン、シリコンオイルなど）、ワックス類（蜜ろう、カルナウバロウ、ラノリン、パラフィン、ワセリンなど）、長鎖脂肪酸エステル（飽和又は不飽和脂肪酸アルキルエステル、脂肪酸と多価アルコール（ポリＣ２－４アルキレングリコール、グリセリン又はポリグリセリンなど）とのエステルなど）、硬化油、高級アルコール（ステアリルアルコールなどの飽和脂肪族アルコール、オレイルアルコールなどの不飽和脂肪族アルコールなど）、高級脂肪酸（ステアリン酸、オレイン酸など）などを添加することもできる。さらに、防

腐剤又は保存剤(メチルパラベン、ブチルパラベンなどのパラベン類など)、矯臭剤又は香料(メントールなどの芳香剤など)、清涼化剤、無痛化剤(リドカインなどの局所麻酔剤など)のほか、感染症や炎症に対する治療のための有効成分(抗菌剤、抗生物質、抗炎症剤など)を配合することもできる。これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよい。

[0193] 例えば、本発明の有効成分を含有する皮膚科用製剤を調製する場合、溶剤としては、精製水、エタノール、イソプロパノール、ジプロピレングリコール等が挙げられ、これらより1種または2種以上を選択して用いることができる。基剤としては、オリーブ油、ダイズ油、ツバキ油、ゴマ油、落花生油、カカオ脂、牛脂、豚脂等の動植物性油脂；カルナウバロウ、ミツロウ等のロウ；オクチルドデカノール、セタノール、ステアリルアルコール等の脂肪族アルコール；オレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等の脂肪酸；スクワラン、白色ワセリン、流動パラフィン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素といった油脂性基剤、ゼラチン、マクロゴール等の親水性基剤が挙げられ、これらより1種または2種以上を選択して用いることができる。また、その他の添加剤として、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、デキストリン等の賦形剤；アジピン酸ジイソプロピル、カプリン酸、クロタミトン、炭酸プロピレン等の溶解補助剤；アルギン酸プロピレングリコールエステル、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、大豆レシチン、ポビドン等の懸濁化剤；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、グリセリンモノステアレート、ショ糖脂肪酸エステル等の界面活性剤または乳化剤；カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール（部分ケン化物）等の粘稠剤；トリアセチン、ミリスチン酸イソプロピル等の可塑剤；グリセリン、1, 3-ブチレングリコール、DL-ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ヒアルロン

酸ナトリウム等の保湿剤；エデト酸ナトリウム、ソルビトール、チモール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等の安定化剤；アスコルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、酢酸トコフェロール、ジブチルヒドロキシルエン等の抗酸化剤；ソルビン酸、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸ブチル等の保存剤；塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム等のpH調整剤などを加えることができる。これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよい。

例えば、本発明の有効成分を含有する眼科用製剤（眼局所適用剤：点眼剤、眼軟膏、洗眼剤等）を調製する場合、安定剤（例えば、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、ジブチルヒドロキシルエンなど）、溶解補助剤（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、マクロゴール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油など）、懸濁化剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）、乳化剤（例えば、ポリビニルピロリドン、大豆レシチン、卵黄レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80など）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、炭酸緩衝液、クエン酸緩衝液、トリス緩衝液、グルタミン酸、イプシロンアミノカプロン酸など）、粘稠剤（例えば、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどの水溶性セルロース誘導体、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなど）、保存剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロロヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類、エデト酸ナトリウム、ホウ酸など）、等張化剤

(例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなど)、pH調整剤(例えば、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸、ホウ酸、クエン酸など)、清涼化剤(例えば、l-メントール、d-カンフル、d-ボルネオール、ハッカ油など)、軟膏基剤(白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン、植物油(オリーブ油、椿油、落花生油など)など)などを添加剤として加えることができる。これら添加剤の添加量は、添加する添加剤の種類、用途などによって異なるが、添加剤の目的を達成し得る濃度を添加すればよい。

[0194] 本発明の医薬を点耳剤や点鼻液剤等の耳鼻科用組成物とする場合、製剤分野で通常用いられている方法に従って製造すればよく、たとえば第17改正日本薬局方、製剤総則、「耳に投与する製剤」の項又は「鼻に適用する製剤」の項に記載された方法に基づき製造することができる。

[0195] 本発明の医薬を皮膚外用剤等の皮膚科用組成物とする場合、製剤分野で通常用いられている方法に従って製造すればよく、たとえば第17改正日本薬局方、製剤総則、「皮膚などに適用する製剤」の項に記載された方法に基づき製造することができる。本発明の医薬を点眼剤、眼軟膏剤等の眼科用組成物とする場合、製剤分野で通常用いられている方法に従って製造すればよく、例えば第17改正日本薬局方、製剤総則、「目に投与する薬剤」の項(例えば、点眼剤の項および眼軟膏剤の項)に記載された方法に基づき製造することができる。

[0196] 本発明の医薬の投与量は、対象となる疾患により異なり、一概には言えないが、効果を発揮させる標的組織中の本発明の有効成分の濃度が、例えば0.01 nM~100 μ M、好ましくは0.01 nM~100 μ Mとなるように設定することができる。

[0197] 本発明の医薬を成人の眼に局所的に使用する場合には、例えば0.01 nM~1000 μ M、好ましくは0.1 nM~1000 μ Mの本発明の有効成分を含有する医薬を、1日当たり1~8回、好ましくは1~5回に適用するのがよい。適用量については、本発明の有効成分の濃度及び剤形に応じて適宜設定することができる。

[0198] また本発明の医薬は、本発明の効果を損なわない限り、任意の他の薬効成分1種又は2種以上を含有することができる。

実施例

[0199] 以下に、実施例に基づいて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

[0200] 以下に参考例、実施例、製剤例、及び試験例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

[0201] 参考例、実施例、及び試験例において、他に特定しなければ、温度はいずれも摂氏(°C)で指定した。他に特定しなければ、分量及びパーセンテージはすべて重量による。試薬は、シグマアルドリッチコーポレーション、東京化成工業株式会社、富士フィルム和光純薬株式会社、又はナカライテスク株式会社等の試薬供給業者より購入し、記載のない限りは精製をせずに使用した。

[0202] 参考例、及び実施例における操作は、通常、アルゴン雰囲気下、無水溶媒中で行った。反応はTLC(Thin Layer Chromatography、薄層クロマトグラフィー)で分析し、出発物質の消費により判断して終了した。TLCは、シリカゲル60F254(Merck)を用い、適当な溶媒により展開し、適当な位置で表示し、検出にはUV検出器を採用した。参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出は、特に言及しない限り、TLCによる観察下に行った。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲルとしては、富士シリシア化学社製のSIシリカゲル(粒子径30-50 µm)またはNHシリカゲル(粒子径60 µm)または山善株式会社のシリカゲル(粒子径40 µm)またはアミノシリカゲル(粒子径40 µm)を用いた。室温とあるのは通常約10°Cから35°Cの温度を意味する。

[0203] 以下の実施例においては下記の略号を使用する。

mCPBA: 三クロロ過安息香酸

M: モル濃度

N: 規定度

CDCl₃: 重クロロホルム

CD₃OD : 重メタノール

DMSO-d₆: 重ジメチルスルホキシド

¹H NMR: プロトン核磁気共鳴

DBU: 1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン

DDQ: 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン

DEAD: アゾジカルボン酸ジエチル

DIPEA: N,N-ジイソプロピルエチルアミン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

DMA: N,N-ジメチルアセトアミド

DMSO: ジメチルスルホキシド

EDCI: 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩

HOBt: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

LDA: リチウム ジイソプロピルアミド

PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂: [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物

TEA: トリエチルアミン

TFA: トリフルオロ酢酸

THF: テトラヒドロフラン

p-TsOH-H₂O: p-トルエンスルホン酸一水和物

[RhCl(cod)]₂: クロロ(1,5-シクロオクタジエン)ロジウム(I) (ダイマー)

HATU: O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

HBTU: O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩。

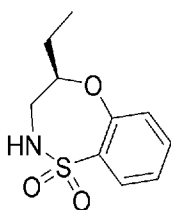
[0204] ¹H NMRスペクトルは400 MHzで作動するBruker機器で記録した。NMRスペクトルは、参照標準 (7.26 ppm) としてのクロロホルム、又は内部にテトラメチルシラン (0.00 ppm) を適宜使用して、CDCl₃溶液として取得した。他のNMR溶媒も必要に応じて使用した。ピーク多重度を報告する場合、以下の略語を使

用する：s（一重項）、d（二重項）、t（三重項）、q（四重項）、quin（五重項）、septd（七重項）、m（多重項）、br（幅の広い）、dd（二重項の二重項）、dt（三重項の二重項）、td（二重項の三重項）。カップリング定数（J値）を示す場合には、ヘルツ（Hz）で報告する。

[0205] 参考例1

(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0206] [化29]



[0207] アンモニア水（約28%）（84 mL）を攪拌中、(R)-(+)-ブチレンオキシド（5.0 mL, 58.2 mmol）を10分かけて滴下し、室温で22時間攪拌した。混合物の溶媒を、減圧下留去し、得られた油状物質をTHF/H₂O（72 mL/18 mL）に溶かした。この溶液に炭酸カリウム（4.55 g, 32.9 mmol）及び2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド（4.3 mL, 32.9 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。得られた溶液を、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をDMSO（130 mL）に溶かし、カリウムtert-ブトキシド（11 g, 98 mmol）を加え、80 °Cで1時間攪拌した。得られた溶液を、2N塩酸でpH ~5に調製した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣に0 °Cのジクロロメタンを加え、ろ過した。残渣を減圧下乾燥し、標題化合物（3.36 g, 45%）を白色固体として得た。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 3/2→1/1）で精製し、標題化合物（2.93 g, 39%）を白色固体として得た。

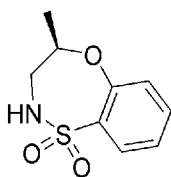
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.47 (1H, t

d, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.19 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 4.66 (1H, br s), 3.89–3.82 (1H, m), 3.70–3.62 (1H, m), 3.39 (1H, ddd, $J = 14.8, 5.2, 2.0$ Hz), 1.83–1.71 (1H, m), 1.67–1.56 (1H, m), 1.13 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0208] 参考例2

(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0209] [化30]



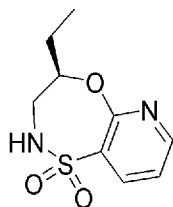
[0210] (R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノール (2.89 g, 38.3 mmol)、THF/水 (125 mL/31.3 mL)、炭酸カリウム (5.29 g, 38.3 mmol)、2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (5.0 mL, 38.3 mmol)、DMSO (120 mL)、及びカリウムtert-ブトキシド (10.0 g, 89.1 mmol) を原料として用い、参考例1の工程jと同様に操作して、標題化合物 (6.42 g, 79%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.46 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.19 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 4.75 (1H, br s), 4.19–4.12 (1H, m), 3.67–3.59 (1H, m), 3.41 (1H, ddd, $J = 14.8, 5.2, 2.0$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

[0211] 参考例3

(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0212] [化31]



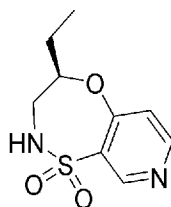
[0213] アンモニア水 (約28%) (2.9 mL)、(R)-(+)-ブチレンオキシド (172 μ L, 2 mmol)、THF/水 (2.4 mL/0.6 mL)、炭酸カリウム (163.1 mg, 1.18 mmol)、2-クロロ-ピリジン-3-スルホニルクロリド (250 mg, 1.18 mmol)、DMSO (4.7 mL)、及びカリウムtert-ブトキシド (397 mg, 3.54 mmol) を原料として用い、参考例1と同様に操作して、標題化合物 (210.4 mg, 78%) を茶色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (1H, dd, $J = 4.8, 2.0$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz), 6.34 (1H, br s), 4.26–4.21 (1H, m), 3.66–3.58 (1H, m), 3.50–3.44 (1H, m), 1.84–1.75 (1H, m), 1.71–1.65 (1H, m), 1.12 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0214] 参考例4

(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0215] [化32]



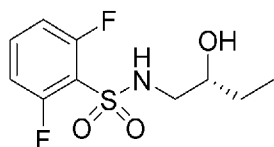
[0216] アンモニア水 (約28%) (4.35 mL)、(R)-(+)-ブチレンオキシド (258 μ L, 3 mmol)、THF/水 (2.5 mL/1.0 mL)、炭酸カリウム (180 mg, 1.3 mmol)、4-クロロ-ピリジン-3-スルホニルクロリド (250 mg, 1.18 mmol)、DMSO (8.0 mL)、及びカリウムtert-ブトキシド (397 mg, 3.54 mmol) を原料として用い、参考例1と同様に操作して、標題化合物 (140.8 mg, 52%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.98 (1H, br s), 4.29–4.23 (1H, m), 3.56–3.46 (2H, m), 1.81–1.74 (1H, m), 1.72–1.63 (1H, m), 1.10 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0217] 参考例5

(R)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシブチル)ベンゼンスルホンアミドの製造

[0218] [化33]



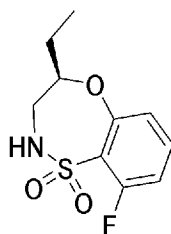
[0219] (R)-1-アミノブタン-2-オール (127.6 mg, 1.4 mmol) のTHF/水 (4/1) (2.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (203.0 mg, 1.5 mmol) , および2,6-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (150 μ L, 1.1 mmol) を加え, 室温で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え, 酢酸エチルで抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除き, 標題化合物 (318.1 mg, quant.) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, m), 7.04 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.73-3.67 (1H, m), 3.28 (1H, dd, $J = 12.8, 3.2$ Hz), 2.96 (1H, d, $J = 12.8, 8.0$ Hz), 1.55-1.41 (2H, m), 0.94 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0220] 参考例6

(R)-4-エチル-9-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0221] [化34]



[0222] (R)-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシブチル)ベンゼンスルホンアミド (161.0 mg, 0.65 mmol) およびカリウムtert-ブトキシド (150.7 mg, 1.3 mmol) のDMSO (1.5 mL) 溶液をマイクロウェーブで100 $^{\circ}\text{C}$, 2時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 1 M塩酸でpH6に調整し, 酢酸エチルで抽出し, 有機層を飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得ら

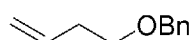
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 73/27→52/48）で精製し、標題化合物（113.2 mg, 71%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.33 (1H, m), 6.93–6.88 (2H, m), 5.26 (1H, br t, $J = 6.0$ Hz), 4.34–4.27 (1H, m), 3.54 (1H, ddd, $J = 14.0, 6.4, 4.0$ Hz), 3.23 (1H, ddd, $J = 14.0, 11.2, 6.8$ Hz), 1.78–1.58 (2H, m), 1.07 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0223] 参考例7

[(ブタ-3-エン-1-イルオキシ)メチル]ベンゼンの製造

[0224] [化35]



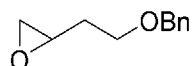
[0225] 水素化ナトリウム（60%）（2.36 g, 59 mmol）のTHF（25 mL）溶液に、0 °Cで3-ブテン-1-オール（2.5 mL, 29.5 mmol）を加え、混合物を室温に戻し、30分間攪拌した。この溶液にベンジルブロミド（3.85 mL, 32.4 mmol）を0 °Cで加え、混合物を室温で20時間攪拌した。混合物に0 °Cで飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 100/0→91/9）で精製し、標題化合物（3.95 g, 83%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.26 (5H, m), 5.91–5.79 (1H, m), 5.15–5.07 (1H, m), 5.08–5.02 (1H, m), 4.53 (2H, s), 3.54 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.43–2.35 (2H, m)。

[0226] 参考例8

2-[2-(ベンジロキシ)エチル]オキシランの製造

[0227] [化36]



[0228] [(ブタ-3-エン-1-イルオキシ)メチル]ベンゼン（3.95 g, 24.3 mmol）のジ

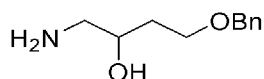
クロロメタン (79 mL) 溶液に0 °CでmCPBA (約77%) (7.09 g, 31.6 mmol) を加えた。混合物を室温に戻し、14時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて、反応を停止した。混合物をジクロロメタンで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (v/v) = 93/7→72/28) で精製し、標題化合物 (4.11 g, 95%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.26 (5H, m), 4.54 (2H, s), 3.68–3.58 (2H, m), 3.12–3.06 (1H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 5.0, 4.2$ Hz), 2.54 (1H, dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz), 1.97–1.86 (1H, m), 1.84–1.73 (1H, m)。

[0229] 参考例9

1-アミノ-4-(ベンジルオキシ)ブタン-2-オールの製造

[0230] [化37]



[0231] アンモニア水 (約28%) (86 mL) に2-[2-(ベンジロキシ)エチル]オキシラン (4.11 g, 23.1 mmol) を加えた。反応混合物を15時間攪拌した後、減圧下濃縮し、標題化合物 (4.45 g, 99%) を淡黄色油状物質として得た。

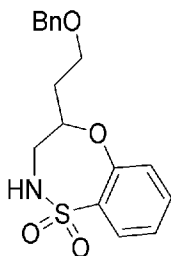
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.26 (5H, m), 4.52 (2H, s), 3.77–3.63 (3H, m), 2.79 (1H, dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz), 2.61 (1H, dd, $J = 12.8, 7.6$ Hz), 1.77–1.71 (2H, m)。

[0232] 参考例10

4-[2-(ベンジルオキシ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0233]

[化38]



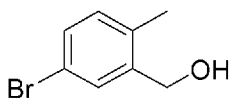
[0234] 1-アミノ-4-(ベンジルオキシ)ブタン-2-オール (4.4475 g, 22.8 mmol) の THF (29 mL) 及び水 (7.3 mL) の溶液に、炭酸カリウム (2.06 g, 14.9 mmol) 、及び2-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (1.95 mL, 14.9 mmol) を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、1N塩酸を加え反応を停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。得られた残渣をDMSO (135 mL) に溶かし、この溶液にカリウムtert-ブトキシド (5.02 g, 44.7 mmol) を加えた。反応混合物を80 °Cで1時間攪拌し、1N塩酸を加え反応を停止した。混合物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 91/9 →60/40) で精製し、標題化合物 (3.88 g, 78%) を無色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.33-7.26 (5H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.63 (1H, br s), 4.55 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.49 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.11 (1H, br t, J = 9.6 Hz), 3.85-3.63 (3H, m), 3.39-3.35 (1H, m), 2.00-1.86 (2H, m)。

[0235] 参考例11

(5-ブromo-2-メチルフェニル)メタノールの製造

[0236] [化39]



[0237] 5-ブromo-2-メチル安息香酸 (5.0 g, 25.3 mmol) のTHF (50 mL) 溶液に、ボラン-テトラヒドロフラン コンプレックス (約0.9 mmol/L THF溶液) (3

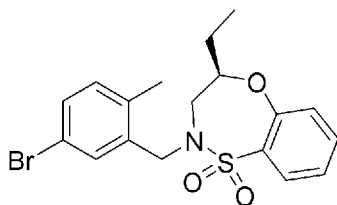
8.8 mL, 34.9 mmol) を0 °Cで10分間かけて滴下した後、室温で20時間攪拌した。得られた溶液に、メタノール (35 mL) を加え、室温で2時間攪拌した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、1N塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (5.0 g, 98%) を薄黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.66 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.64 (1H, t, $J = 5.6$ Hz)。

[0238] 参考例12

(R)-2-(5-ブromo-2-メチルベンジル)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0239] [化40]



[0240] (5-ブromo-2-メチルフェニル)メタノール (2.0 g, 9.95 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (2.26 g, 9.95 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (2.61 g, 9.95 mmol) のTHF (39 mL) 溶液に、0 °Cで攪拌しながら2.2M DEADトルエン溶液 (5.1 mL, 11.2 mmol) を加えた。溶液を室温で7時間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (v/v) = 95/5→85/15) で精製し、標題化合物 (3.46 g, 85%) を白色固体として得た。

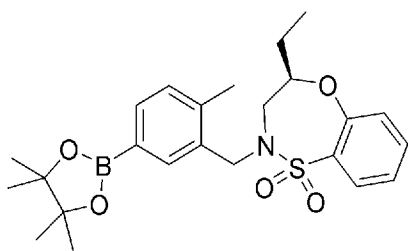
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.26 (1H, td, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz)

z), 7.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.51 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.08-4.02 (1H, m), 3.85 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz), 3.06 (1H, dd, J = 15.2, 2.0 Hz), 2.29 (3H, s), 1.79-1.70 (1H, m), 1.56-1.50 (1H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0241] 参考例13

(R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン1,1-ジオキシドの製造

[0242] [化41]



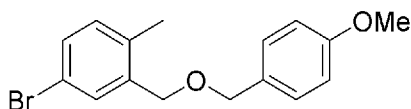
[0243] (R)-2-(5-ブromo-2-メチルベンジル)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (3.4 g, 8.29 mmol)、ビス(ピナコレート)ジボロン (3.15 g, 12.4 mmol)、酢酸カリウム (2.44 g, 24.9 mmol)、及びPdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (408 mg, 0.5 mmol) の1,4-ジオキサン溶液 (36 mL) を100 °Cで6時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 95/5→85/15) で精製し、標題化合物 (3.28 g, 86%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, s), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.22-7.20 (2H, m), 4.64 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.09-4.04 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.74 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 15.2, 1.2 Hz), 2.43 (3H, s), 1.77-1.70 (1H, m), 1.51-1.42 (1H, m), 1.32 (12H, s), 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0244] 参考例14

4-ブロモ-2-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-1-メチルベンゼンの製造

[0245] [化42]



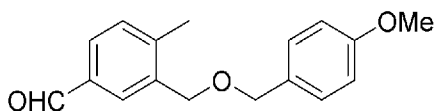
[0246] (5-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (2.16 g, 10.8 mmol) のDMF (16 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (472 mg, 11.8 mmol) を加えた。溶液を室温で30分間攪拌した後、0 °Cに冷却し4-メトキシベンジルクロリド (1.53 mL, 11.3 mmol) を加えた。この溶液を2時間室温で攪拌し、水を加えて反応を停止した後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 95/5→85/15) で精製し、標題化合物 (1.77 g, 61%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.32–7.28 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.51 (2H, s), 4.46 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.24 (3H, s)。

[0247] 参考例15

3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルベンズアルデヒドの製造

[0248] [化43]



[0249] 4-ブロモ-2-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-1-メチルベンゼン (600 mg, 1.87 mmol) のTHF (6 mL) 溶液に、-78 °Cでアルゴン雰囲気下、2.3 M *n*-ブチルリチウムヘキサン溶液 (980 μL , 2.25 mmol) を滴下した。反応混合物を-78 °Cで1時間攪拌し、DMF (290 μL , 3.75 mmol) を加え、室温に昇温して1時間攪拌した。混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナ

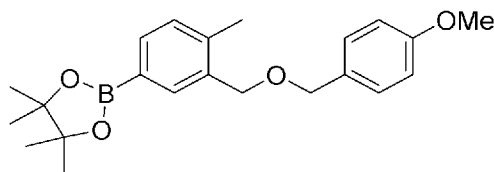
トリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 99/1→90/10）で精製し、標題化合物（448.3 mg, 89%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.33–7.26 (3H, m), 6.90 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 4.56 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.39 (3H, s)。

[0250] 参考例16

2-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの製造

[0251] [化44]



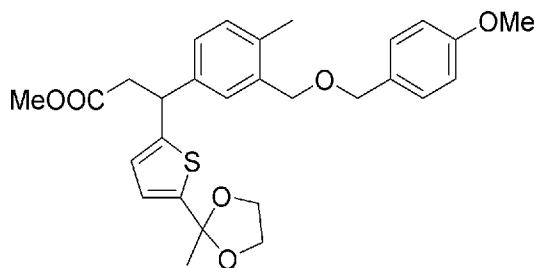
[0252] 4-ブromo-2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-1-メチルベンゼン（6.67 g, 20.77 mmol）、ビス（ピナコレート）ジボロン（5.54 g, 21.81 mmol）、酢酸カリウム（6.12 g, 62.31 mmol）、及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （848.1 mg, 1.04 mmol）の1,4-ジオキサン溶液（68 mL）を100 °Cで6時間攪拌した。反応溶液をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 95/5→85/15）で精製し、標題化合物（6.63 g, 87%）を薄黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.2 Hz), 6.88 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 4.52 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.34 (12H, s)。

[0253] 参考例17

メチル 3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0254] [化45]



[0255] メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]アクリレート (3.30 g, 13.0 mmol)、2-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.39 g, 6.49 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (160 mg, 0.32 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (9.6 mL/960 μ L) 溶液に、トリエチルアミン (2.7 mL, 19.5 mmol) を加えた。反応混合物は50 $^{\circ}$ Cで2.5時間攪拌した。混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 9/1 $\rightarrow$ 7/3) で精製し、標題化合物 (1.52 g, 47%) を薄黄色油状物質として得た。

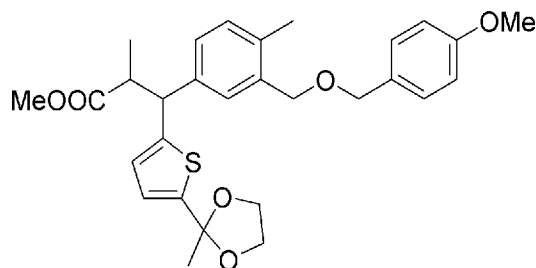
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28–7.24 (3H, m), 7.11–7.10 (2H, m), 6.88 (2H, br d, J = 8.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz), 4.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.48 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.00–3.95 (2H, m), 3.94–3.89 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 15.6, 7.6 Hz), 2.99 (1H, dd, J = 15.6, 7.6 Hz), 2.28 (3H, s), 1.71 (3H, s)。

[0256] 参考例18

メチル 3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0257]

[化46]



[0258] メチル 3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (1.40 g, 2.82 mmol) のTHF (18 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、 -78°C で2M LDA THF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液 (1.83 mL, 3.67 mmol) を加えた。反応混合物は -78°C で30分間攪拌した後、 -40°C で20分間攪拌した。ヨードメタン (2.6 mL, 42.3 mmol) を加え、混合物を室温に昇温し、4時間攪拌した。混合物に水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 8%) で精製し、標題化合物を得た。標題化合物は2つの異性体混合物に分けることができ、保持時間のより短い異性体混合物1 (isomer 1) (505.7 mg, 31%) と保持時間のより長い異性体混合物2 (isomer 2) (853.3 mg, 52%) を薄黄色油状物質として得た。

Isomer 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.26 (3H, m), 7.16 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.47 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.25 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.01–3.97 (2H, m), 3.96–3.90 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.24–3.16 (1H, m), 2.25 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)。

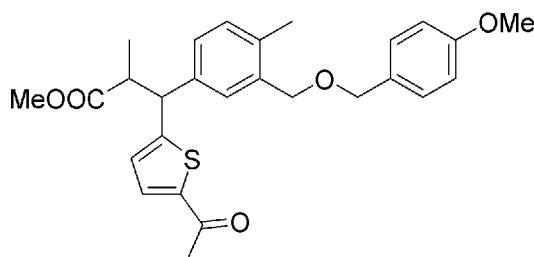
Isomer 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.23 (3H, m), 7.11–7.10 (2H, m), 6.89 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 3.6$ Hz), 4.48 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.27 (1H, d, $J = 11.2$ Hz)。

z), 3.99–3.95 (2H, m), 3.93–3.82 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.21–3.16 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.69 (3H, s), 1.05 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)。

[0259] 参考例19

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0260] [化47]



[0261] メチル 3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフエン-2-イル]プロパノエート(Isomer 1) (489 mg, 0.96 mmol) のテトラヒドロフラン (2.8 mL) 溶液に2N塩酸 (1.4 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物の isomer 2 (390.8 mg, 87%) を薄黄色油状物質として得た。標題化合物の isomer 1 は isomer 2 と同様の手法で得た。

Isomer 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.28–7.24 (3H, m), 7.17 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.94–6.88 (3H, m), 4.46 (2H, s), 4.44 (2H, s), 4.36 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.29–3.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.21 (3H, d, $J = 6.8$ Hz)。

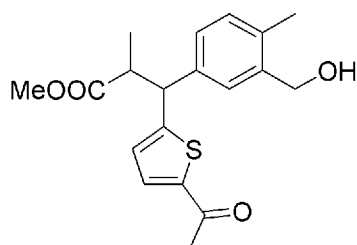
Isomer 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.29–7.24 (3H, m), 7.11 (2H, s), 6.92–6.89 (3H, m), 4.49 (2H, s), 4.48 (2H, s), 4.36 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.25–3.21

(1H, m), 2.46 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.08 (3H, d, J = 6.8 Hz)。

[0262] 参考例20

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエートの製造

[0263] [化48]



[0264] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (700.9 mg, 1.5 mmol) のジクロロメタン／水 (10/1) (18.2 mL) 溶液に、0 °CでDDQ (681 mg, 3.0 mmol) を加えた。混合物は室温で2時間半攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 6/4→4/6) で精製し、標題化合物のisomer 2 (436.3 mg, 84%) を薄黄色油状物質として得た。標題化合物のisomer 1はisomer 2と同様の手法で得た。

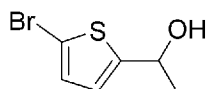
Isomer 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.30 (1H, br s), 7.16 (1H, dd, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.63 (2H, d, J = 14.4 Hz), 4.36 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.47 (3H, s), 3.31–3.21 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.26 (3H, s), 1.21 (3H, d, J = 7.2 Hz)。

Isomer 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.13 (2H, br s), 6.93 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.68 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.37 (1H, d, J = 11.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.27–3.23 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz)。

[0265] 参考例21

1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エタン-1-オール

[0266] [化49]



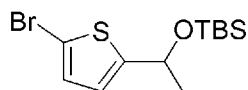
[0267] 2-アセチル-5-ブロモチオフェン (1.16 g, 5.6 mmol) のメタノール溶液 (40 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (458.2 mg, 12 mmol) を10 °C下に加え、10 °Cで1時間20分攪拌した。反応溶液に水を加え、0 °Cで、15分攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去で除き、標題化合物 (1.16 g, 99%) を無色透明の油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 5.04 (1H, dq, $J = 5.6, 6.4$ Hz), 1.97 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 1.57 (3H, d, $J = 6.4$ Hz)。

[0268] 参考例22

[1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エトキシ](tert-ブチル)ジメチルシランの製造

[0269] [化50]



[0270] 1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エタン-1-オール (1.16 g, 5.6 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 溶液に、4-ジメチルアミノピリジン (76.8 mg, 0.6 mmol), TEA (3.2 mL, 23 mmol), およびtert-ブチルジメチルクロロシラン (1.66 g, 11 mmol) のジクロロメタン溶液 (5.0 mL) を0 °C下に加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液にさらに4-ジメチルアミノピリジン (305.6 mg, 2.5 mmol), およびtert-ブチルジメチルクロロシラン (981.6 mg, 6.5 mmol) を加え、室温で3時間45分攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。溶

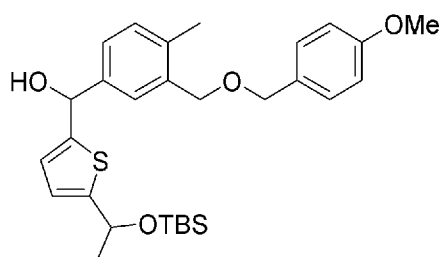
媒を減圧留去で除いた後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/0→95/5）で精製し、標題化合物（1.28 g, 71%）を無色透明の油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 6.86 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.01 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.06 (3H, s)。

[0271] 参考例23

(5-{1-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}チオフェン-2-イル)(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)メタノールの製造

[0272] [化51]



[0273] [1-(5-ブロモチオフェン-2-イル)エトキシ](*tert*-ブチル)ジメチルシラン（540.9 mg, 1.7 mmol）の無水THF溶液（5.0 mL）を -78°C に冷却した後、2.5 Mの*n*-ブチルリチウムを（0.75 mL, 1.9 mmol）を滴下し、 -78°C 下で30分攪拌した。反応溶液に3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルベンズアルデヒド（478.1 mg, 1.8 mmol）のTHF溶液（5 mL）を滴下し、 -78°C で1時間攪拌した後、室温で30分攪拌した。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液で停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 90/10→69/31）で精製し、標題化合物（740.4 mg, 86%）を黄色透明な油状として得た。

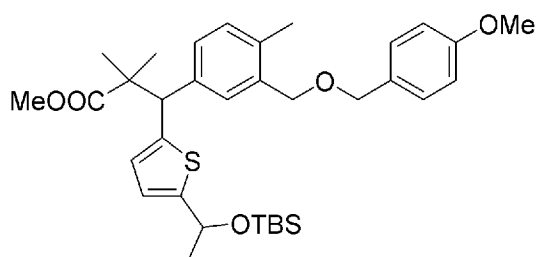
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (1H, s), 7.29–7.26 (3H, m), 7.16 (1H,

d, $J = 7.6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.67 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.96 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.17 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.51 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.29 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.47 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.90 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.03 (3H, br s)。

[0274] 参考例24

メチル 3-(5-{1-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}チオフェン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0275] [化52]



[0276] ((5-{1-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}チオフェン-2-イル)(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)メタノール (110.7 mg, 0.2 mmol) のアセトニトリル (2.0 mL) 溶液に, トリクロロアセトニトリル (40 μ L, 0.4 mmol) およびDBU (6 μ L, 0.1 mmol) を加え, 室温で30 分間攪拌した。反応溶液にジメチルケテンメチルトリメチルシリルアセタール (120 μ L, 0.6 mmol) およびビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド (8.2 mg, 0.03 mmol) を加え, 室温で1時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて, 反応を停止させ, ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 95/5→74/26) で精製し, 標題化合物 (824.8 mg, 73%) を黄色透明な油状物質として得た。

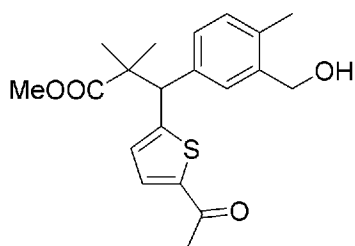
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (1H, dd, $J = 4.4, 1.2$ Hz), 7.29–7.26 (2H, m), 7.21 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.9

0 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.76–6.74 (1H, m), 6.64–6.63 (1H, m), 5.00 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.63–4.62 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.47 (2H, br s), 3.81 (3H, s), 3.56 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.45 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.29 (3H, s), 1.22 (3H, s), 0.89 (9H, br s), 0.05 (3H, s), 0.002 (3H, s)。

[0277] 参考例25

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0278] [化53]

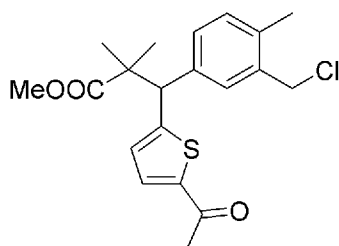


[0279] メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}チオフェン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (773 mg, 1.3 mmol) のジクロロメタン (16 mL) および水 (1.2 mL) の混合溶液にDDQ (612.2 mg, 2.7 mmol) を0 °C下で加え, 0 °Cで1時間20分攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ, ジクロロメタンで抽出し, 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後, 溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 93/7→72/28→50/50) で精製し, 標題化合物 (204.1 mg, 44%) を無色透明の油状として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.17 (1H, s), 4.68 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.61 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.24 (3H, s)。

[0280] 参考例26

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0281] [化54]



[0282] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (204.1 mg, 0.57 mmol) および塩化リチウム (123.1 mg, 2.9 mmol) のジクロロメタン (6.0 mL) の懸濁液にDIPEA (300 μ L, 1.7 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (88 μ L, 1.1 mmol) を加え、室温で4.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除き、標題化合物 (218.3 mg, quant.) を薄茶色の透明な油状物質として得た。

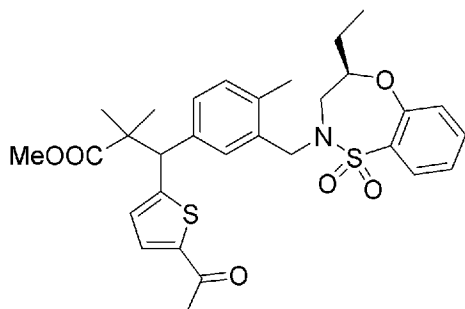
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.31–7.24 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.70 (1H, s), 4.57 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.24 (3H, s)。

[0283] 参考例27

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0284]

[化55]



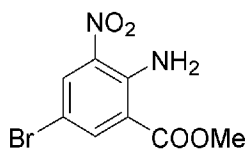
[0285] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (29.8 mg, 0.079 mmol), (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (27.8 mg, 0.12 mmol), 炭酸カリウム (33.9 mg, 0.25 mmol), および テトラブチルアンモニウムヨード (5.7 mg, 0.015 mmol) のDMF (0.50 mL) 溶液を70 °Cで3時間10分攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 73/27→52/48) で精製し、標題化合物 (43.1 mg, 96%) を白色の固体として得た。

¹H NMR (400 Mz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, dt, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.55–7.50 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.27–7.11 (5H, m), 6.97–6.95 (1H, m), 4.69 (1H, br s), 4.56–4.55 (1H, m), 3.83–3.80 (1H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.73–3.71 (1H, m), 3.60 (3H, br s), 2.96–2.93 (1H, m), 2.49–2.48 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.81–1.56 (1H, m), 1.51–1.35 (1H, m), 1.29 (3H, br s), 1.23–1.21 (3H, m), 1.10–1.08 (3H, m)。

[0286] 参考例28

メチル 2-アミノ-5-ブromo-3-ニトロベンゾエートの製造

[0287] [化56]



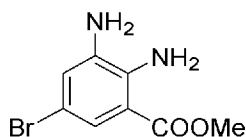
[0288] メチル 2-アミノ-3-ニトロベンゾエート (5.30 g, 27 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液に、臭素 (5.0 g, 32 mmol) の酢酸溶液 (5.0 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に粉碎した氷および水を加え、室温で10分間攪拌した。析出した固体を得るためにろ過し、固体を水で洗浄し、酢酸エチルに溶解し、1 M水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧留去で溶媒除き、標題化合物 (7.37 g, 99%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.44 (2H, br s), 8.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.93 (3H, s)。

[0289] 参考例29

メチル 2,3-ジアミノ-5-ブロモベンゾエートの製造

[0290] [化57]



[0291] メチル 2-アミノ-5-ブロモ-3-ニトロベンゾエート (3.97 g, 14 mmol) のメタノール (100 mL) 溶液に塩化スズ (II) (13.6 g, 72 mmol) を加え、75 °C, 1.5時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、反応溶液を減圧下で濃縮し、水を加え、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) および固体の炭酸水素ナトリウムを加え、pH9に調整し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 70/30→49/51)で精製し、標題化合物 (2.60 g, 73%) を茶色固体として得た。

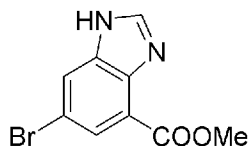
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.94 (1H d, $J = 1.6$ Hz), 5.55 (2H, br s), 3.87 (3H, s), 3.39 (2H, br s)。

[0292] 参考例30

メチル 6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレートの製造

[0293]

[化58]



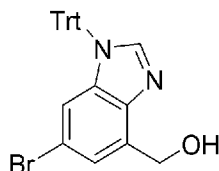
[0294] メチル 2,3-ジアミノ-5-ブロモベンゾエート (1.02 g, 4.2 mmol) のギ酸 (10 mL) 溶液を100 °Cで1時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、1M水酸化ナトリウム水溶液および固体の炭酸水素ナトリウムを加えて、pH9に調整し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除き、標題化合物 (1.06 g, 99%) を紫色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.5 (1H, br s), 8.18 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 8.14 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 4.02 (3H, s)。

[0295] 参考例31

(6-ブロモ-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メタノールの製造

[0296] [化59]



[0297] メチル 6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボキシレート (854.6 mg, 3.4 mmol) のジクロロメタン (16 mL) 溶液にN-メチルモルホリン (550 μL , 5.3 mmol), およびトリチルクロリド (1.17 g, 4.2 mmol) を加え、55 °Cで2時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、酢酸エチルを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をTHF (12 mL) に溶解、2M水素化ホウ素リチウムTHF溶液 (3.4 mL, 6.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応溶液に水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 72/28→7/93→ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ = 100/0→95/5)で精製し、標題化合物 (1.17 g, 74%) を薄紫

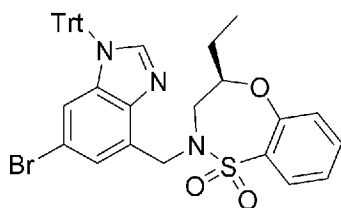
色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (1H, s), 7.36–7.31 (9H, m), 7.21 (1H, s), 7.17–7.14 (6H, m), 6.50 (1H, s), 5.09 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 3.67 (1H, t, $J = 6.4$ Hz),

参考例32

(R)-2-[(6-ブロモ-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メチル]-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0298] [化60]



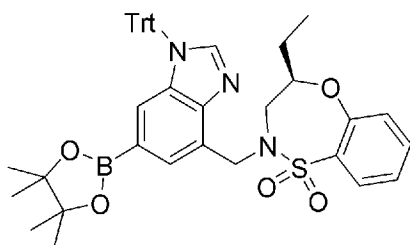
[0299] (6-ブロモ-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メタノール (34.7 mg, 0.73 mmol) および塩化リチウム (126.3 mg, 3.0 mmol) のジクロロメタン (2.5 mL) 溶液にDIPEA (0.77 mL, 4.4 mmol) および塩化メタンスルホニル (115 μL , 1.5 mmol) を加え、25 $^{\circ}\text{C}$ で12時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をDMF (3.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) の混合溶媒に溶解し、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (173.9 mg, 0.77 mmol), テトラブチルアンモニウムヨード (55.8 mg, 0.15 mmol) および炭酸カリウム (315.6 mg, 2.3 mmol) を反応溶液に加えた。反応溶液を40 $^{\circ}\text{C}$ で、5.5時間攪拌し、室温に戻した後、酢酸エチル／ヘキサン (1/1) の混合溶媒で希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 69/31→48/52)で精製し、標題化合物 (471.8 mg, 95%) の薄橙色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.78 (1H, s), 7.49 (1H, td, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.34–7.30 (9H, m), 7.23 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.17–7.11 (7H, m), 6.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.05–3.96 (2H, m), 3.30 (1H, dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz), 1.78–1.67 (1H, m), 1.54–1.44 (1H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0300] 参考例33

(R)-4-エチル-2-{[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル]メチル}-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシドの製造

[0301] [化61]



[0302] (R)-2-{[6-(6-ブromo-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル)メチル]-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (202.2 mg, 0.30 mmol), ビス(ピナコレート)ジボロン (83.0 mg, 0.33 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.8 mg, 0.016 mmol), および酢酸カリウム (90.8 mg, 0.93 mmol) の無水1,4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液を90 °C, 15.5時間, アルゴン雰囲気下で攪拌した。反応溶液を室温に戻し, セライトを通してろ過し, 得られたろ液の溶媒を減圧留去で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 76/24 → 55/45)で精製し, 化合物 (170.6 mg) を得たが, 約半分が未反応物であった。再度得られた化合物 (0.13 mmol), ビス(ピナコレート)ジボロン (83.0 mg, 0.33 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (12.8 mg, 0.016 mmol), および酢酸カリウム (90.8 mg, 0.93 mmol) の無水1,4-ジオキサン (2.0 mL) 溶液を90 °C, 15.5時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し, セライトを通してろ過

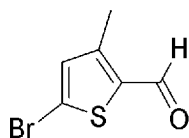
し、得られたろ液の溶媒を減圧留去で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 76/24→55/45)で精製し、標題化合物（138.9 mg, 64%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.46 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.32–7.28 (9H, m), 7.21 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.16–7.14 (7H, m), 6.77 (1H, s), 4.81 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.06–3.94 (2H, m), 3.27 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 1.72–1.62 (1H, m), 1.49–1.40 (1H, m), 1.20 (12H, s), 1.03 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0303] 参考例34

5-ブロモ-3-メチルチオフエン-2-カルバルデヒドの製造

[0304] [化62]



[0305] 3-メチルチオフエン-2-カルボキシアルデヒド (3.75 g, 30 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液に臭素 (5.0 g, 31 mmol) を0 °C下に加え、65 °Cで1時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し、ジクロロメタンで反応溶液を希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 98/2→90/10)で精製した後、酢酸エチル／ヘキサンで再結晶をし、標題化合物 (2.06 g, 33%) を薄黄色の結晶として得た。さらにろ液を濃縮した後、ヘキサンを加えて析出物をろ取し、標題化合物 (1.41 g, 23%) を薄茶色の固体として得た。

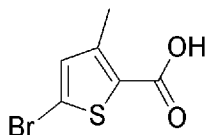
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (1H, s), 6.96 (1H, s), 2.53 (3H, s)。

[0306] 参考例35

5-ブロモ-3-メチルチオフエン-2-カルボン酸の製造

[0307]

[化63]



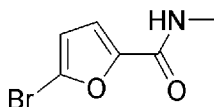
[0308] 5-ブロモ-3-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド (317.1 mg, 1.6 mmol) のアセトン (3.0 mL) 溶液を0 °Cに冷却し、2.5Mジョーンズ試薬 (3.75 mL, 3.8 mmol) (CrO_3 1.01 g, H_2SO_4 1.0 mL, H_2O 3.0 mL) を加え、0 °Cで5分間攪拌し、その後、25 °Cで2時間15分攪拌した。反応溶液に水を加え、反応を停止させ、酢酸エチルを加え、有機層と水層に分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除き、標題化合物 (304.2 mg, 89%) を橙色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20 (1H, s), 2.43 (3H, s)。

[0309] 参考例36

5-ブロモ-N-メチルフラン-2-カルボキサミドの製造

[0310] [化64]



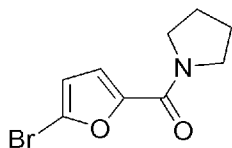
[0311] 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (500 mg, 2.6 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (212.3 mg, 3.1 mmol)、EDCI (603 mg, 3.1 mmol)、HOBt (106.2 mg, 0.79 mmol) のアセトニトリル (3.3 mL) 溶液に、TEA (439 μL , 3.1 mmol) を加えた。反応混合物を室温で14時間攪拌した後、水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 70/30→50/50) で精製し、標題化合物 (391.3 mg, 73%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.62 (1H, s), 6.42 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.96 (3H, d, J = 4.8 Hz)。

[0312] 参考例37

(5-ブロモフラン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノンの製造

[0313] [化65]



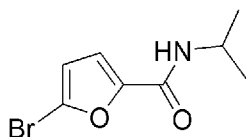
[0314] 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (1.0 g, 5.2 mmol)、ピロリジン (517 μ L, 6.3 mmol)、EDCI (1.2 g, 6.3 mmol)、HOBt (212 mg, 1.6 mmol)、アセトニトリル (6.6 mL)、及びTEA (878 μ L, 6.3 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (748.8 mg, 58%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.82 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.63 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.01 (2H, quin, J = 6.8 Hz), 1.90 (2H, quin, J = 6.8 Hz)。

[0315] 参考例38

5-ブロモ-N-イソプロピルフラン-2-カルボキサミドの製造

[0316] [化66]



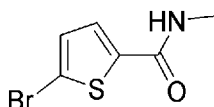
[0317] 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (1.0 g, 5.24 mmol)、イソプロピルアミン (540 μ L, 6.3 mmol)、EDCI (1.2 g, 6.3 mmol)、HOBt (212 mg, 1.57 mmol)、アセトニトリル (6.6 mL)、及びTEA (878 μ L, 6.3 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (714.3 mg, 59%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.04 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.43 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.09 (1H, br s), 4.24 (1H, septd, J = 6.4, 1.2 Hz), 1.26 (6H, d, J = 6.4 Hz)。

[0318] 参考例39

5-ブロモ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0319] [化67]



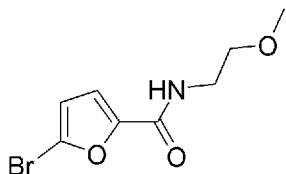
[0320] 5-ブロモチオフエン-2-カルボン酸 (500 mg, 2.4 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (325 mg, 4.8 mmol)、EDCI (554 mg, 2.9 mmol)、HOBt (97.7 mg, 0.72 mmol)、アセトニトリル (5.0 mL)、及びTEA (1.0 mL, 7.2 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (239.8 mg, 45%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.86 (3H, s)。

[0321] 参考例40

5-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)フラン-2-カルボキサミドの製造

[0322] [化68]



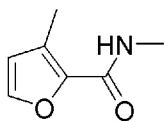
[0323] 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (300 mg, 1.6 mmol)、2-メトキシエチルアミン (340 μL , 5.2 mmol)、EDCI (602 mg, 3.1 mmol)、HOBt (212 mg, 1.6 mmol)、アセトニトリル (3.0 mL)、及びTEA (500 μL , 6.8 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (339.9 mg, 87%) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.63 (1H, br s), 6.43 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.63–3.59 (2H, m), 3.55–3.53 (2H, m), 3.40 (3H, s)。

[0324] 参考例41

N, 3-ジメチルフラン-2-カルボキサミドの製造

[0325] [化69]



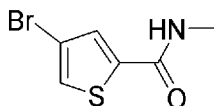
[0326] 3-メチルフラン-2-カルボン酸 (720 mg, 5.7 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (581 mg, 8.6 mmol)、EDCI (1.3 g, 6.8 mmol)、HOBt (459 mg, 3.4 mmol)、アセトニトリル (10 mL)、及びTEA (2.4 mL, 17 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (693.6 mg, 87%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.32 (1H, s), 6.28 (1H, br s), 2.95 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.40 (3H, s)。

[0327] 参考例42

4-ブロモ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0328] [化70]



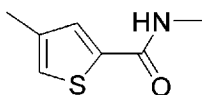
[0329] 4-ブロモチオフエン-2-カルボン酸 (1.0 g, 4.83 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (652 mg, 9.7 mmol)、EDCI (1.1 g, 5.8 mmol)、HOBt (392 mg, 2.9 mmol)、アセトニトリル (15 mL)、及びTEA (2.0 mL, 15 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (789.1 mg, 74%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.93 (1H, br s), 3.00 (3H, d, $J = 4.8$ Hz)。

[0330] 参考例43

N, 4-ジメチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0331] [化71]



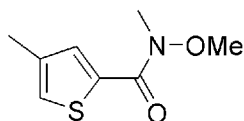
[0332] 4-メチルチオフエン-2-カルボン酸 (1.0 g, 7.0 mmol)、メチルアミン塩酸塩 (945.3 mg, 14 mmol)、EDCI (1.61 g, 8.4 mmol)、HOBt (662 mg, 4.9 mmol)、アセトニトリル (5.0 mL)、ジクロロメタン (5.0 mL) 及びTEA (2.94 mL, 21 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (880.5 mg, 81%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.29 (1H, br s), 7.00 (1H, br s), 2.96 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.20 (3H, d, $J = 0.8$ Hz)。

[0333] 参考例44

N-メトキシ-N,4-ジメチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0334] [化72]



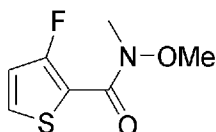
[0335] 4-メチルチオフエン-2-カルボン酸 (700 mg, 4.9 mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.44 g, 15 mmol)、EDCI (1.88 g, 9.8 mmol)、HOBt (1.32 g, 9.8 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、及びDIPEA (2.6 mL, 15 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (831.5 mg, 91%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.36 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

[0336] 参考例45

3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0337] [化73]



[0338] 3-フルオロチオフエン-2-カルボン酸 (500 mg, 3.4 mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.0 g, 10 mmol)、EDCI (1.31 g, 6.8 mmol)、及びHOBt (924.3 mg, 6.8 mmol) の、ジクロロメタン (20 mL)、及びDIPEA

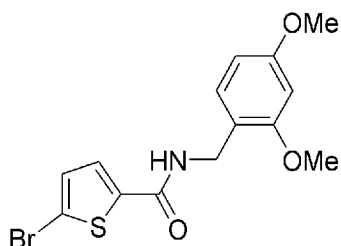
A (1.84 mL, 10 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (604.6 mg, 94%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, dd, $J = 5.6, 4.0$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.33 (3H, s)。

[0339] 参考例46

5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)チオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0340] [化74]



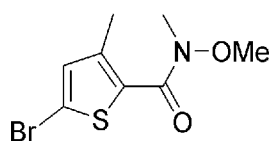
[0341] 5-ブロモチオフエン-2-カルボン酸 (400 mg, 1.9 mmol)、2,4-ジメトキシベンジルアミン (582 μL , 3.9 mmol)、EDCI (1.31 g, 6.8 mmol)、HOBt (924.3 mg, 6.8 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、及びDIPEA (1.84 mL, 10 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (860.9 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.48 (1H, br s), 6.46 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz), 4.49 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.84 (3H, s), 3.79 (3H, s)。

[0342] 参考例47

5-ブロモ-N-メトキシ-N-3-ジメチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0343] [化75]



[0344] 5-ブロモ-3-メチルチオフエン-2-カルボン酸 (302.3 mg, 1.4 mmol)、N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (267.4 mg, 2.7 mmol)、EDCI (397.6

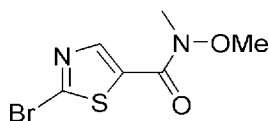
mg, 2.1 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液にTEA (0.57 mL, 4.1 mmol) を加え、25 °Cで18時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル希釈し、1M塩酸、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除き、標題化合物 (315.3 mg, 87%) を茶色の油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (1H, s), 3.70 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.51 (3H, s)。

[0345] 参考例48

ブromo-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミド

[0346] [化76]



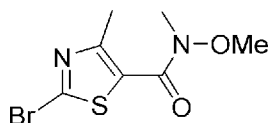
[0347] 2-ブromoチアゾール-5-カルボン酸 (707.9 mg, 3.4 mmol) , N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (667.5 mg, 6.8 mmol) , EDCI (977.9 mg, 5.1 mmol) のジクロロメタン (17 mL) およびDMF (3.0 mL) の溶液にTEA (1.5 mL, 11 mmol) を加え、25 °C下、13時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、1M塩酸および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除き、標題化合物 (519.1 mg, 61%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (1H, s), 3.78 (3H, s), 3.36 (3H, s)。

[0348] 参考例49

2-ブromo-N-メトキシ-N-4-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミドの製造

[0349] [化77]



[0350] 2-ブromo-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸 (500.2 mg, 2.3 mmol) , N,0-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩 (452.8 mg, 4.6 mmol) , EDCI (654.6 mg, 3.4 mmol) のジクロロメタン (8.0 mL) およびDMF (2.0 mL) 溶液にTEA (1

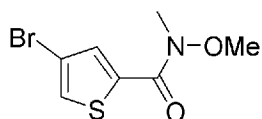
.0 mL, 7.2 mmol) を加え, 25 °C で8時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し, 1M 塩酸, 飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除き, 標題化合物 (473.5 mg, 79%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.68 (3H, s)。

[0351] 参考例50

4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0352] [化78]



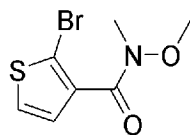
[0353] 4-ブロモチオフエン-2-カルボン酸 (500 mg, 2.4 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (470 mg, 4.8 mmol)、EDCI (924 mg, 4.8 mmol)、HOBt (708 mg, 5.2 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、及びDIPEA (1.29 mL, 7.2 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (510.5 mg, 85%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.37 (3H, s)。

[0354] 参考例51

2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチオフエン-3-カルボキサミドの製造

[0355] [化79]



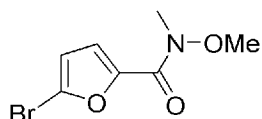
[0356] 2-ブロモチオフエン-3-カルボン酸 (500 mg, 2.4 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (470 mg, 4.8 mmol)、EDCI (924 mg, 4.8 mmol)、HOBt (326 mg, 4.8 mmol)、ジクロロメタン (20 mL) 及びDIPEA (1.29 mL, 7.2 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (606.7 mg, quant.) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.34 (3H, s)。

[0357] 参考例52

5-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルフラン-2-カルボキサミドの製造

[0358] [化80]



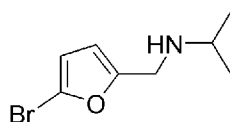
[0359] 5-ブロモフラン-2-カルボン酸 (500 mg, 2.6 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (767 mg, 7.9 mmol)、EDCI (1.0 g, 5.2 mmol)、HOBt (708 mg, 5.2 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、及びDIPEA (1.4 mL, 7.9 mmol) を原料として用い、参考例36と同様に操作して標題化合物 (555.3 mg, 90%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.33 (3H, s)。

[0360] 参考例53

N-[(5-ブロモフラン-2-イル)メチル]プロパン-2-アミンの製造

[0361] [化81]



[0362] 5-ブロモフラン-2-カルバルデヒド (700 mg, 4.0 mmol) のメタノール (7.0 mL) 溶液にイソプロピルアミン (514 μL , 6.0 mmol) 及び酢酸 (50 μL , 0.79 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。この混合物に水素化ホウ素ナトリウム (227 mg, 6.0 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。この混合物を1 N水酸化ナトリウム水溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (785.4 mg, 90%) を淡黄色油状物質として得た。

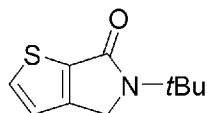
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.21 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.15 (1H, d, $J = 3$

.2 Hz), 3.75 (2H, s), 2.82 (1H, septd, $J = 6.4$ Hz), 1.38 (1H, br s), 1.06 (6H, d, $J = 6.4$ Hz)。

[0363] 参考例54

5-(tert-ブチル)-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オンの製造

[0364] [化82]



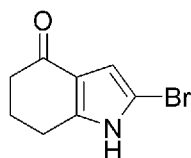
[0365] 2,3-チオフェンジカルボキシアルデヒド (4.14 g, 30 mmol) の無水ジクロロメタン溶液 (260 mL) にtert-ブチルアミン (4.0 mL, 38 mmol) および酢酸 (8.5 mL, 149 mmol) を0℃下に加え、0℃で15分間攪拌し、その後室温で3.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を1M塩酸及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 84/16→63/37) で精製し、標題化合物 (4.03 g, 70%) を薄橙色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.36 (2H, s), 1.54 (9H, s)

参考例55

2-ブロモ-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オンの製造

[0366] [化83]



[0367] 1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (300 mg, 2.2 mmol) のDMF (3.0 mL) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (475.2 mg, 2.7 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物に4N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を

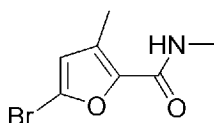
留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 6/4→5/5）で精製し、標題化合物（220.5 mg, 76%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (1H, br s), 6.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.48 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.15 (2H, quin, $J = 6.4$ Hz)。

[0368] 参考例56

5-ブロモ-N,3-ジメチルフラン-2-カルボキサミドの製造

[0369] [化84]



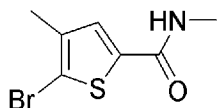
[0370] N,3-ジメチルフラン-2-カルボキサミド（310 mg, 2.2 mmol）、DMF（2.3 mL）、N-ブロモスクシンイミド（477 mg, 2.7 mmol）、及びTFA（341 μL , 4.5 mmol）を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物（205.3 mg, 42%）を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.28 (1H, br s), 6.27 (1H, s), 2.95 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.37 (3H, s)。

[0371] 参考例57

5-ブロモ-N,4-ジメチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0372] [化85]



[0373] N,4-ジメチルチオフエン-2-カルボキサミド（600 mg, 3.9 mmol）、ジメチルホルムアミド（6.0 mL）、N-ブロモスクシンイミド（822 mg, 4.6 mmol）、及びTFA（588 μL , 7.7 mmol）を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物（763.8 mg, 84%）を白色固体として得た。

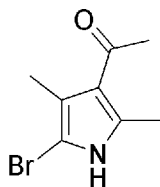
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (1H, s), 6.23 (1H, br s), 2.95 (3H, d,

$J = 4.8 \text{ Hz}$), 2.18 (3H, s)。

[0374] 参考例58

1-(5-ブロモ-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オンの製造

[0375] [化86]



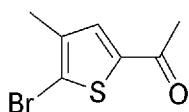
[0376] 1-(2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (500 mg, 3.6 mmol)、DMF (5.0 mL)、及びN-ブロモスクシンイミド (778 mg, 4.4 mmol) を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物 (538.9 mg, 68%) を赤色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (1H, br s), 2.49 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.22 (3H, s)。

[0377] 参考例59

1-(5-ブロモ-4-メチルチオフエン-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0378] [化87]



[0379] 1-(4-メチルチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (100 mg, 0.71 mmol)、DMF (1.0 mL)、N-ブロモスクシンイミド (152.4 mg, 0.86 mmol)、及びTFA (110 μL , 1.4 mmol) を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物 (118.6 mg, 76%) を淡黄色固体として得た。

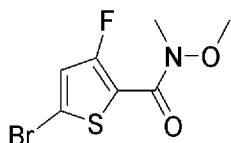
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (1H, s), 2.48 (3H, s), 2.22 (3H, s)。

[0380] 参考例60

5-ブロモ-3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミドの製造

[0381]

[化88]



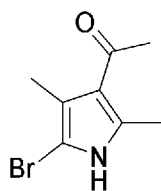
[0382] 3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミド (620 mg, 3.3 mmol) のDMF (6.0 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (1.17 g, 6.6 mmol) 及びTFA (1.0 mL, 13 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で24時間攪拌した後、1Nの水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 100/0→80/20) で精製し、標題化合物 (425.5 mg, 48%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.30 (3H, s)。

[0383] 参考例61

1-(5-ブromo-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オンの製造

[0384] [化89]



[0385] 1-(2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (500 mg, 3.6 mmol)、DMF (5.0 mL)、及びN-ブロモスクシンイミド (778 mg, 4.4 mmol) を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物 (538.9 mg, 68%) を赤色固体として得た。

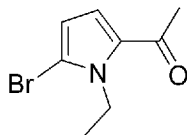
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (1H, br s), 2.49 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.22 (3H, s)。

[0386] 参考例62

1-(5-ブromo-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0387]

[化90]



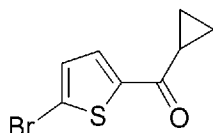
[0388] 1-(1-エチル-1H-ピロール-2-イル)エタン-1-オン (600 μ L, 4.3 mmol)、DMF (6.0 mL)、及びN-ブロモスクシンイミド (925 mg, 5.2 mmol) を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物 (752 mg, 80%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 2.40 (3H, s), 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0389] 参考例63

(5-ブロモチオフェン-2-イル)(シクロプロピル)メタノンの製造

[0390] [化91]



[0391] シクロプロピル(チオフェン-2-イル)メタノン (593 μ L, 4.6 mmol)、DMF (5.8 mL)、N-ブロモスクシンイミド (979 mg, 5.5 mmol)、及びTFA (704 μ L, 9.2 mmol) を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物 (56.8 mg, 5%) を淡赤色油状物質として得た。

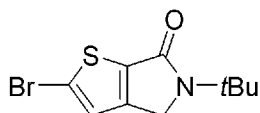
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 2.47-2.41 (1H, m), 1.25-1.21 (2H, m), 1.05-1.01 (2H, m)。

[0392] 参考例64

2-ブromo-5-(tert-ブチル)-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オンの製造

[0393]

[化92]



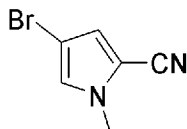
[0394] 5-(tert-ブチル)-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロロ-6-オン (4.03 g, 21 mmol) のDMF (100 mL) 溶液にN-ブロモスクシンイミド (7.37 g, 41 mmol) および酢酸 (1.3 mL, 23 mmol) を0 °C下に加え、室温で8時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で抽出をした。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 96/4→75/25) で精製し、標題化合物 (4.27 g, 76%) を薄黄色の固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (1H, s), 4.33 (2H, s), 1.53 (9H, s)。

[0395] 参考例65

4-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリルの製造

[0396] [化93]



[0397] 1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (300 mg, 2.8 mmol)、DMF (7.0 mL)、N-ブロモスクシンイミド (604.5 mg, 3.4 mmol) を原料として用い、参考例55と同様に操作して標題化合物 (212.5 mg, 41%) を白色固体として得た。

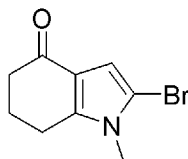
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.6 Hz), 3.76 (3H, s)。

[0398] 参考例66

2-ブロモ-1-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オンの製造

[0399]

[化94]



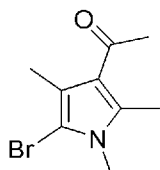
[0400] 2-ブロモ-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (200 mg, 0.93 mmol)、及びカリウムtert-ブトキシド (113.6 mg, 1.0 mmol) のDMSO (4.0 mL) 溶液を60 °Cで30分間攪拌した。ヨードメタン (86 μ L, 1.4 mmol) を加え、60 °Cで7時間攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 7/3→1/1) で精製し、標題化合物 (170.1 mg, 80%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (1H, s), 3.50 (3H, s), 2.73 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.41 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.14 (2H, quin, J = 6.4 Hz)。

[0401] 参考例67

1-(5-ブロモ-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オンの製造

[0402] [化95]



[0403] 水素化ナトリウム (50.4 mg, 1.7 mmol) のDMF (4.0 mL) 溶液に、1-(5-ブロモ-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (300 mg, 1.4 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、ヨードメタン (105 μ L, 1.7 mmol) を加え20時間攪拌した。さらにヨードメタン (86 μ L, 1.4 mmol) を加え、60 °Cで7時間攪拌した。混合物に水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 0→9/1) で精製し、標題化合物 (152.8 mg, 48%) を淡赤色固体とし

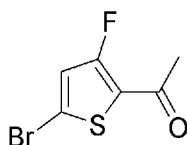
て得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.24 (3H, s)。

[0404] 参考例68

1-(5-ブロモ-3-フルオロチオフェン-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0405] [化96]



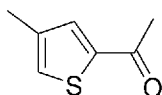
[0406] 5-ブロモ-3-フルオロ-N-メトキシ-N-メチルチオフェン-2-カルボキサミド (425 mg, 1.6 mmol) のTHF (8.0 mL) 溶液に、0 °Cでメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (0.80 mL, 2.4 mmol) 溶液を加えた。この混合物を室温で7.5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (190.8 mg, 54%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 2.52 (3H, d, $J = 3.2$ Hz)。

[0407] 参考例69

1-(4-メチルチオフェン-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0408] [化97]



[0409] N-メトキシ-N,4-ジメチルチオフェン-2-カルボキサミド (400 mg, 2.2 mmol)、THF (11 mL)、及びメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (1.1 mL, 3.2 mmol) 溶液を原料として用い、参考例68と同様に操作して標題化合物 (275.1 mg, 91%) を無色油状物質として得た。

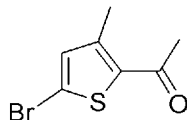
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.22 (1H, br d, J

= 0.8 Hz), 2.53 (3H, s), 2.29 (3H, d, J = 0.8 Hz)。

[0410] 参考例70

1-(5-ブロモ-3-メチルチオフエン-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0411] [化98]



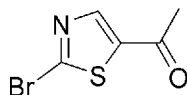
[0412] 5-ブロモ-N-メトキシ-N,3-ジメチルチオフエン-2-カルボキサミド (368 mg, 1.4 mmol)、THF (7.0 mL)、及びメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (0.70 mL, 2.1 mmol) 溶液を原料として用い、参考例68と同様に操作して標題化合物 (216.1 mg, 71%) を黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.93 (1H, s), 2.51 (3H, s), 2.47 (3H, s)。

[0413] 参考例71

1-(2-ブロモチアゾール-5-イル)エタン-1-オンの製造

[0414] [化99]



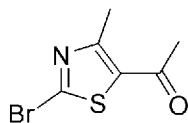
[0415] 2-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチアゾール-5-カルボキサミド (507.5 mg, 2.0 mmol) のTHF (7.0 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (0.68 mL, 2.0 mmol) 溶液を加え、25 °C下、1時間攪拌した。さらにメチルマグネシウムブロミド (3 M, 0.15 mL, 0.45 mmol) を加え、室温で5分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除き、標題化合物 (278 mg, 67%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.05, (1H, s), 2.56 (3H, s)。

[0416] 参考例72

1-(2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-イル)エタン-1-オンの製造

[0417] [化100]



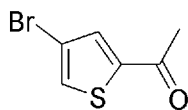
[0418] 2-ブロモ-N-メトキシ-N-4-ジメチルチアゾール-5-カルボキサミド (209.0 mg, 0.8 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液にメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (0.3 mL, 0.9 mmol) 溶液を0 °C下に加え、室温で10 分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出をし、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 82/18→61/39) で精製し、標題化合物 (146.8 mg, 85%) を黄色透明の油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.72 (3H, s), 2.51 (3H, s)。

[0419] 参考例73

1-(4-ブロモチオフェン-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0420] [化101]



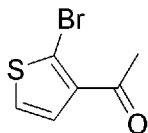
[0421] 4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチルチオフェン-2-カルボキサミド (510 mg, 2.0 mmol)、THF (10 mL)、及びメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (1.0 mL, 3.0 mmol) 溶液を原料として用い、参考例68と同様に操作して標題化合物 (406.9mg, 97%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 1.2 Hz), 2.55 (3H, s)。

[0422] 参考例74

1-(2-ブロモチオフェン-3-イル)エタン-1-オンの製造

[0423] [化102]



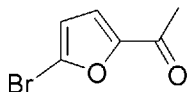
[0424] 2-ブromo-N-メトキシ-N-メチルチオフエン-3-カルボキサミド (550 mg, 2.2 mmol)、THF (10 mL)、及びメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (1.1 mL, 3.3 mmol) 溶液を原料として用い、参考例68と同様に操作して標題化合物 (128.8 mg, 29%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.62 (3H, s)。

[0425] 参考例75

1-(5-ブロモフラン-2-イル)エタン-1-オンの製造

[0426] [化103]



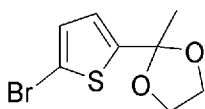
[0427] 5-ブromo-N-メトキシ-N-メチルフラン-2-カルボキサミド (332.6 mg, 1.4 mmol)、THF (7.0 mL)、及びメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (0.7 mL, 2 mmol) を原料として用い、参考例68と同様に操作して標題化合物 (223.3 mg, 78%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 2.46 (3H, s)。

[0428] 参考例76

2-(5-ブロモチオフエン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキサランの製造

[0429] [化104]



[0430] 1-(5-ブロモチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (500 mg, 2.4 mmol) のト

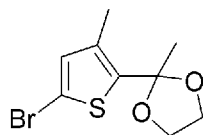
ルエン (34 mL) 溶液に、エチレングリコール (0.95 mL, 17 mmol)、p-TsOH-H₂O (130 mg, 0.68 mmol) を加え、25時間加熱還流下で攪拌した。この反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 95/5→9/1) で精製し、標題化合物 (183.7 mg, 30%) を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.06-4.00 (m, 2H), 3.99-3.93 (m, 2H), 1.73(s, 3H)。

[0431] 参考例77

2-(5-ブromo-3-メチルチオフエン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソロンの製造

[0432] [化105]

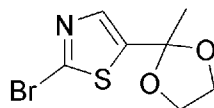


[0433] 1-(5-ブromo-3-メチルチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (491.5 mg, 2.2 mmol) のトルエン (20 mL) 溶液にエチレングリコール (1.2 mL, 22 mmol) およびp-TsOH-H₂O (0.11 mmol)を加え、10時間加熱還流下で攪拌した。反応溶液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除き、標題化合物 (577.9 mg, 98%) を黄透明の油状物質として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (1H, s), 4.06-3.99 (2H, m), 3.96-3.90 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.71 (3H, s)。

[0434] 参考例78

2-ブromo-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾールの製造

[0435] [化106]



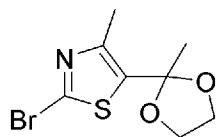
[0436] 1-(2-ブロモチアゾール-5-イル)エタン-1-オン (278 mg, 1.3 mmol) のトルエン (8.0 mL) 溶液にエチレングリコール (800 μ L) およびp-TsOH-H₂O (12.7 mg, 0.067 mmol) を加え, 14時間加熱還流下で攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え, 有機層と水層に分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除き, 標題化合物 (313.6 mg, 93%) を黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (1H, s), 4.13-4.03 (2H, m), 3.99-3.91 (2H, m), 1.75 (3H, s)。

[0437] 参考例79

2-ブロモ-4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾールの製造

[0438] [化107]



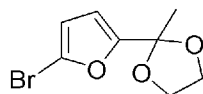
[0439] 1-(2-ブロモ-4-メチルチアゾール-5-イル)エタン-1-オン (146.8 mg, 0.67 mmol) のトルエン (8.0 mL) 溶液にエチレングリコール (0.40 mL) およびp-TsOH-H₂O (6.3 mg, 0.033 mmol) を加え, 21時間加熱還流下で攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出をし, 飽和食塩水で洗浄し, 減圧留去で溶媒を除いた。反応が完全に進行していなかったため, 残渣にトルエン (8.0 mL), エチレングリコール (0.80 mL) およびp-TsOH-H₂O (5.7 mg, 0.030 mmol) を加え, 13時間加熱還流下で攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出をし, 飽和食塩水で洗浄し, 減圧留去で溶媒を除き, 標題化合物 (172.2 mg, 98%) を橙色の油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09-4.01 (2H, m), 3.94-3.88 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.71 (3H, s)。

[0440] 参考例80

2-(5-ブロモフラン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキサランの製造

[0441] [化108]



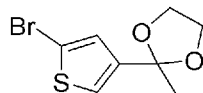
[0442] 1-(5-ブロモフラン-2-イル)エタン-1-オン (533.5 mg, 2.8 mmol)、エチレングリコール (1.7 mL, 31 mmol)、p-TsOH-H₂O (27 mg, 0.14 mmol)、及びトルエン (32 mL) を原料として用い、参考例76と同様に操作して標題化合物 (496.3 mg, 76%) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.23 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.07-4.03 (2H, m), 4.01-3.97 (2H, m), 1.71 (3H, s)。

[0443] 参考例81

2-(5-ブロモチオフエン-3-イル)-2-メチル-1,3-ジオキサランの製造

[0444] [化109]



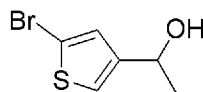
[0445] 1-(5-ブロモチオフエン-3-イル)エタン-1-オン (398 mg, 1.9 mmol)、エチレングリコール (1.08 mL, 19. mmol)、p-TsOH-H₂O (18.5 mg, 0.097 mmol)、及びトルエン (22 mL) を原料として用い、参考例76と同様に操作して、標題化合物 (322.2 mg, 67%) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.07-3.98 (2H, m), 3.91-3.82 (2H, m), 1.64 (3H, s)。

[0446] 参考例82

1-(5-ブロモチオフエン-3-イル)エタン-1-オール製造

[0447] [化110]



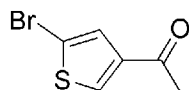
[0448] 5-ブロモチオフェン-3-カルバルデヒド (200 μ L, 1.8 mmol) のTHF (8.0 mL) 溶液に0 $^{\circ}$ Cでメチルマグネシウムブロミド (3M, 2-メチルテトラヒドロフラン溶液) (907 μ L, 2.7 mol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去して、標題化合物 (503.8 mg, quant.) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.94 (1H, br s), 4.76 (1H, q, J = 6.4 Hz), 2.20 (1H, br s), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz)。

[0449] 参考例83

1-(5-ブロモチオフェン-3-イル)エタン-1-オンの製造

[0450] [化111]



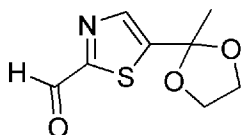
[0451] 1-(5-ブロモチオフェン-3-イル)エタン-1-オール (503.8 mg, 1.8 mmol) のDMSO (8.0 mL) 溶液に、TEA (868 μ L, 6.2 mmol)、ピリジン-三酸化硫黄コンプレックス (832 mg, 5.2 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 95/5 $\rightarrow$ 80/20) で精製し、標題化合物 (397.2 mg, quant.) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.6 Hz), 2.49 (3H, s)。

[0452] 参考例84

5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-カルバルデヒドの製造

[0453] [化112]



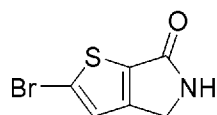
[0454] 2-ブロモ-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チアゾール (215.2 mg, 0.86 mmol) の無水THF (2.5 mL) 溶液を-78 °Cに冷却し, n-ブチルリチウム (1.6 Mヘキサン溶液) (0.6 mL, 0.96 mmol) を加え, -78 °C, 30分間攪拌した。反応溶液に無水DMF (240 μ L, 3.1 mmol) を加え, -78 °C下, 15分攪拌した後, -60 °Cに昇温し, さらに50分間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を-60 °C下で加え, ジエチルエーテルで抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し, 標題化合物 (96.0 mg, 56%) を黄色透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (1H, s), 8.01 (1H, s), 4.12-4.06 (2H, m), 3.99-3.93 (2H, m), 1.80 (3H, s)。

[0455] 参考例85

2-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オンの製造

[0456] [化113]



[0457] 2-ブロモ-5-(tert-ブチル)-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン (3.78 g, 14 mmol) のTFA (50 mL) および水 (5.0 mL) の溶液を105 °Cで19時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し, 減圧留去で溶液を濃縮し, 得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出し, 得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を留去し, 標題化合物 (3.25g, quant.) を茶色固体として得た。

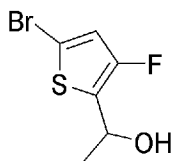
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (1H, s), 6.16 (1H, br s), 4.36 (2H, s)。

[0458] 参考例86

1-(5-ブロモ-3-フルオロチオフェン-2-イル)エタン-1-オールの製造

[0459]

[化114]



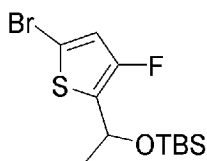
[0460] 1-(5-ブromo-3-フルオロチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (600.7 mg, 2.7 mmol) のメタノール (3.6 mL) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (203.5 mg, 5.4 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。4N水酸化ナトリウム水溶液で反応を停止し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (588.5 mg, 86%) を淡赤色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.75 (1H, br s), 5.22–5.17 (1H, m), 2.00 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 1.54 (1H, d, $J = 6.4$ Hz)。

[0461] 参考例87

[1-(5-ブromo-3-フルオロチオフエン-2-イル)エトキシ](tert-ブチル)ジメチルシランの製造

[0462] [化115]



[0463] 1-(5-ブromo-3-フルオロチオフエン-2-イル)エタン-1-オール (588.5 mg, 2.3 mmol)、及びイミダゾール (204.4 mg, 3.0 mmol) のDMF (1.5 mL) 溶液に、0 °Cでtert-ブチルジメチルシリルクロリド (417.5 mg, 2.8 mmol) のDMF (4.1 mL) 溶液を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/0→95/5) で精製し、標題化合物 (581 mg, 74%) を無色油状物質として得た。

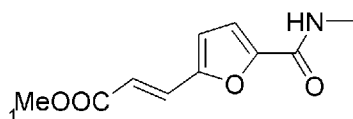
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (1H, br s), 5.13 (1H, qd, $J = 6.4, 1.2$

Hz), 1.45 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.082 (3H, s), 0.036 (3H, s)。

[0464] 参考例88

メチル (E)-3-[5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]アクリレートの製造

[0465] [化116]



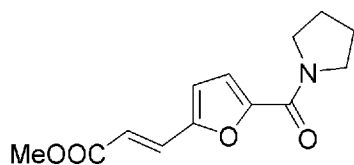
[0466] 5-ブロモ-N-メチルフラン-2-カルボキサミド (163.3 mg, 0.80 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (32.7 mg, 0.04 mmol)、及びPdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (22.2 mg, 0.08 mmol) のDMA (1.4 mL) 溶液にアクリル酸メチル (215 μ L, 2.4 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (515 μ L, 2.4 mmol) を加え、110 $^{\circ}$ Cで17時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 3/2 $\rightarrow$ 2/3) で精製し、標題化合物 (103.8 mg, 62%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.52 (1H, br s), 6.41 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.01 (3H, d, $J = 4.8$ Hz)。

[0467] 参考例89

メチル (E)-3-[5-(ピロリジン-1-カルバモイル)フラン-2-イル]アクリレートの製造

[0468] [化117]



[0469] (5-ブロモフラン-2-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン (583 mg

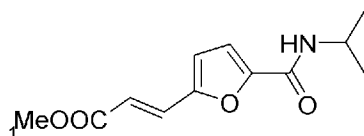
, 2.4 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (66.7 mg, 0.24 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (98 mg, 0.12 mmol)、DMA (4.8 mL)、アクリル酸メチル (643 μL , 7.2 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (761 μL , 3.6 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (478.2 mg, 80%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.05 (2H, quin, $J = 6.8$ Hz), 1.92 (2H, quin, $J = 6.8$ Hz)。

[0470] 参考例90

メチル (E)-3-[5-(イソプロピルカルバモイル)フラン-2-イル]アクリレート
の製造

[0471] [化118]



[0472] 5-ブロモ-N-イソプロピルフラン-2-カルボキサミド (546.2 mg, 2.4 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (65.3 mg, 0.24 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (98 mg, 0.12 mmol)、DMA (4.5 mL)、アクリル酸メチル (632 μL , 7.1 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (748 μL , 3.5 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (411.6 mg, 74%) を白色固体として得た。

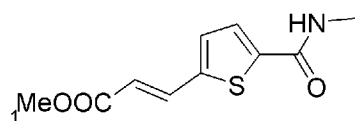
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.15 (1H, br s), 4.27 (1H, septd, $J = 6.4, 1.2$ Hz), 3.82 (3H, s), 1.28 (6H, d, $J = 6.4$ Hz)。

参考例91

メチル (E)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフェン-2-イル]アクリレートの

製造

[0473] [化119]



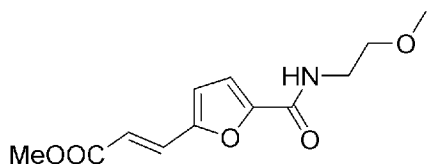
[0474] 5-ブロモ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミド (239 mg, 1.1 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (30.6 mg, 0.11 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (44.5 mg, 0.05 mmol)、DMA (2.2 mL)、アクリル酸メチル (296 μL , 3.3 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (347 μL , 1.6 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (16.1 mg, 7%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 5.96 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 3.01 (3H, d, $J = 4.8$ Hz)。

[0475] 参考例92

メチル (E)-3-{5-[(2-メトキシエチル)カルバモイル]フラン-2-イル}アクリレート
の製造

[0476] [化120]



[0477] 5-ブロモ-N-(2-メトキシエチル)フラン-2-カルボキサミド (270 mg, 1.1 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (27 mg, 0.097 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (40 mg, 0.049 mmol)、DMA (2.2 mL)、アクリル酸メチル (411 μL , 4.6 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (310 μL , 1.5 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (221.6 mg, 88%) を茶色油状物質として得た。

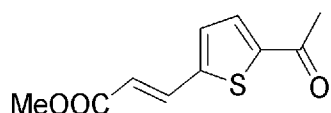
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J =$

3.6 Hz), 6.88 (1H, br s), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.66–3.62 (2H, m), 3.58–3.55 (2H, m), 3.41 (3H, s)。

[0478] 参考例93

メチル (E)-3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0479] [化121]



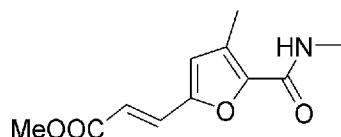
[0480] 1-(5-ブロモチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (700 mg, 3.4 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (95 mg, 0.34 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (139.0 mg, 0.17 mmol)、DMA (7.0 mL)、アクリル酸メチル (457 μL , 0.17 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (1.1 mL, 5.1 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (304.8 mg, 43%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.56 (3H, s)。

[0481] 参考例94

メチル (E)-3-[4-メチル-5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]アクリレートの製造

[0482] [化122]



[0483] 5-ブromo-N,3-ジメチルフラン-2-カルボキサミド (200 mg, 0.92 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (26 mg, 0.092 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (38 mg, 0.046 mmol)、DMA (1.5 mL)、アクリル酸メチル (165 μL , 1.8 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (292 μL , 1.4 mmol)

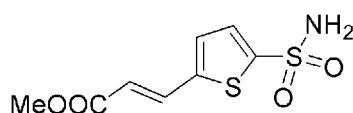
を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (99.6 mg, 48%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.34 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 2.98 (3H, d, $J = 5.2$ Hz), 2.39 (3H, s)。

[0484] 参考例95

メチル (E)-3-(5-スルファモイルチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0485] [化123]



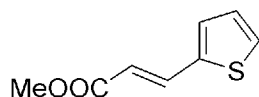
[0486] 5-ブロモチオフエン-2-スルホンアミド (593.2 mg, 2.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (68.1 mg, 0.25 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mg, 0.12 mmol)、DMA (4.0 mL)、アクリル酸メチル (439 μL , 4.9 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (780 μL , 3.7 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (163.7 mg, 27%) を黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (3H, s)。

[0487] 参考例96

メチル (E)-3-(チオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0488] [化124]



[0489] 2-ブロモチオフエン (235 μL , 2.5 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (68.1 mg, 0.25 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (100 mg, 0.12 mmol)、DMA (4.0 mL)、アクリル酸メチル (439 μL , 4.9 mmol)、及びN,N-ジシク

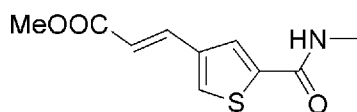
ロヘキシルメチルアミン (780 μ L, 3.7 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (332.9 mg, 81%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 5.2, 3.6 Hz), 6.24 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.79 (3H, s)。

[0490] 参考例97

メチル (E)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-3-イル]アクリレートの製造

[0491] [化125]



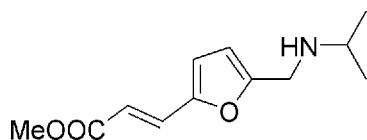
[0492] 4-ブロモ-N-メチルチオフエン-2-カルボキサミド (500 mg, 2.3 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (64 mg, 0.23 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (93.0 mg, 0.11 mmol)、DMA (4.0 mL)、アクリル酸メチル (407 μ L, 4.5 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (723 μ L, 3.4 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (213.7 mg, 42%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.04 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 3.01 (3H, d, J = 4.8 Hz)。

[0493] 参考例98

メチル (E)-3{-[5-(イソプロピルアミノ)メチル]フラン-2-イル}アクリレートの製造

[0494] [化126]



[0495] N-[(5-ブロモフラン-2-イル)メチル]プロパン-2-アミン (600 mg, 2.8 mmol)

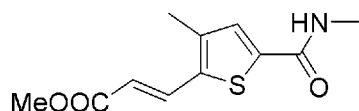
l)、テトラブチルアンモニウムクロリド (78 mg, 0.28 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 CH_2Cl_2 (112 mg, 0.14 mmol)、DMA (4.5 mL)、アクリル酸メチル (493 μL , 5.5 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (875 μL , 4.1 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (158 mg, 26%) を茶色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.27 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 3.81 (2H, s), 3.78 (3H, s), 2.85 (1H, septd, $J = 6.4$ Hz), 1.09 (6H, d, $J = 6.4$ Hz)。

[0496] 参考例99

メチル (E)-3-[3-メチル-5-(メチルカルバモイル)チオフェン-2-イル]アクリレートの製造

[0497] [化127]



[0498] 5-ブromo-N,4-ジメチルチオフェン-2-カルボキサミド (200 mg, 0.85 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (24 mg, 0.085 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 、 CH_2Cl_2 (34.7 mg, 0.043 mmol)、DMA (1.2 mL)、アクリル酸メチル (152.5 μL , 1.7 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (270 μL , 1.3 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (171.5 mg, 84%) を黄色固体として得た。

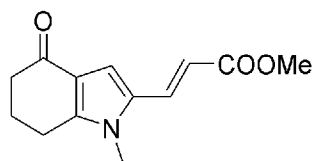
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.34 (1H, s), 6.94 (1H, br s), 6.20 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 2.98 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.28 (3H, s)。

[0499] 参考例100

メチル (E)-3-(1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)アクリレートの製造

[0500]

[化128]



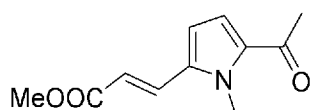
[0501] 2-ブロモ-1-メチル-1,5,6,7-テトラヒドロ-4H-インドール-4-オン (170 mg, 2.3 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (21 mg, 0.085 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (31 mg, 0.038 mmol)、DMA (0.90 mL)、アクリル酸メチル (135 μL , 1.5 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (240 μL , 1.1 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (154.6 mg, 88%) を茶色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.00 (1H, s), 6.23 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.61 (3H, s), 2.79 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.47 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.17 (2H, quin, $J = 6.4$ Hz)。

[0502] 参考例101

メチル (E)-3-(5-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)アクリレートの製造

[0503] [化129]



[0504] 1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)エタン-1-オン (402.7 mg, 1.8 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (66 mg, 0.24 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (96.4 mg, 0.12 mmol)、ジメチルアセトアミド (1.8 mL)、アクリル酸メチル (423 μL , 4.7 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (750 μL , 3.5 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (153.1 mg, 17%) を白色固体として得た。

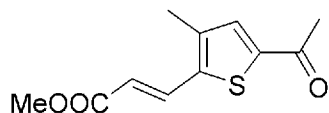
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.01 (3

H, s), 3.81 (3H, s), 2.46 (3H, s)。

[0505] 参考例102

メチル (E)-3-(5-アセチル-3-メチルチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0506] [化130]



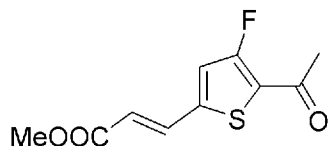
[0507] 1-(5-ブromo-4-メチルチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (200 mg, 0.91 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (25.4 mg, 0.091 mmol)、PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (37.6 mg, 0.046 mmol)、DMA (1.6 mL)、アクリル酸メチル (164 μL, 1.8 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (290 μL, 1.4 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (176.2 mg, 87%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.43 (1H, s), 6.29 (1H, d, J = 15.6 Hz), 3.80 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.34 (3H, s)。

[0508] 参考例103

メチル (E)-3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0509] [化131]



[0510] 1-(5-ブromo-3-フルオロチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (140 mg, 0.46 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (12.8 mg, 0.046 mmol)、PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (18.8 mg, 0.023 mmol)、DMA (1.0 mL)、アクリル酸メチル (82.5 μL, 0.92 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (146 μL, 0.69 mmol) を加え、120 °C、1.5時間マイクロウェーブで加熱した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫

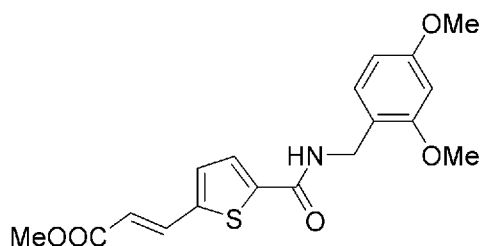
酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 9/1→7/3）で精製し、標題化合物（51.3 mg, 49%）を茶色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.00 (1H, s), 6.39 (1H, d, J = 16.0 Hz), 3.81 (3H, s), 2.58 (3H, d, J = 2.8 Hz)。

[0511] 参考例104

メチル (E)-3-{5-[(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル]チオフエン-2-イル}アクリレートの製造

[0512] [化132]



[0513] 5-ブロモ-N-(2,4-ジメトキシベンジル)チオフエン-2-カルボキサミド（400 mg, 1.1 mmol）、テトラブチルアンモニウムクロリド（31 mg, 0.11 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ （45.7 mg, 0.11 mmol）、DMA（2.0 mL）、アクリル酸メチル（201 μL , 2.2 mmol）、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン（356 μL , 1.7 mmol）を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物（99.4 mg, 25%）を白色固体として得た。

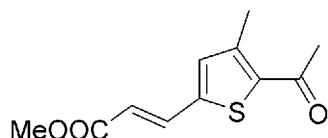
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.41 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 4.0 Hz), 6.85 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 8.0, 2.4 Hz), 6.26 (1H, d, J = 16.0 Hz), 4.49 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.81 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.76 (3H, s)。

[0514] 参考例105

メチル (E)-3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0515]

[化133]



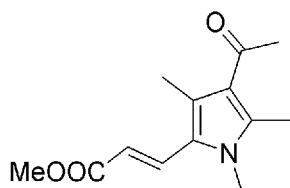
[0516] 1-(5-ブromo-3-メチルチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (216 mg, 0.99 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (14 mg, 0.049 mmol)、PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (81 mg, 0.099 mmol)、DMA (2.0 mL)、アクリル酸メチル (177 μL, 2.0 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (314 μL, 1.5 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (120.9 mg, 55%) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (1H, d, J= 16.0 Hz), 7.07 (1H, s), 6.35 (1H, d, J= 16.0 Hz), 3.81 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.52 (3H, s)。

[0517] 参考例106

メチル (E)-3-(4-アセチル-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-イル)アクリレート
の製造

[0518] [化134]



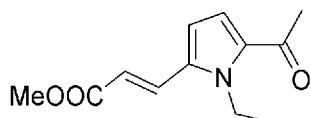
[0519] 1-(5-ブromo-1,2,4-トリメチル-1H-ピロール-3-イル)エタン-1-オン (120 mg, 0.52 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (14.5 mg, 0.052 mmol)、PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (21.2 mg, 0.026 mmol)、DMA (0.70 mL)、アクリル酸メチル (93.3 μL, 1.0 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (165 μL, 0.78 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (35.2 mg, 29%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (1H, d, J= 16.0 Hz), 6.03 (1H, d, J= 16.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.59 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.40 (3H, s)。

[0520] 参考例107

メチル (E)-3-(5-アセチル-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)アクリレートの製造

[0521] [化135]



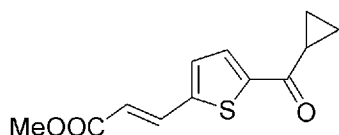
[0522] 1-(5-ブromo-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)エタン-1-オン (500 mg, 2.3 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (64 mg, 0.23 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppe})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (94.3 mg, 0.12 mmol)、DMA (3.5 mL)、アクリル酸メチル (414 μL , 4.6 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (733 μL , 3.5 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (23.2 mg, 5%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.16 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.35 (2 H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.77 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.37 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0523] 参考例108

メチル (E)-3-[5-(シクロプロパンカルボニル)チオフェン-2-イル]アクリレートの製造

[0524] [化136]



[0525] (5-ブromoチオフェン-2-イル)(シクロプロピル)メタノン (56 mg, 0.24 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (3.4 mg, 0.012 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppe})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0.024 mmol)、DMA (0.60 mL)、アクリル酸メチル (43.4 μL , 0.48 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (77 μL , 0.36 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (34 mg,

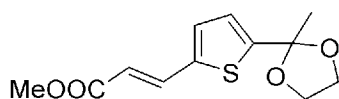
60%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.27 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.51 (1H, tt, $J = 8.0, 4.4$ Hz), 1.28–1.25 (2H, m), 1.08–1.04 (2H, m)。

[0526] 参考例109

メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフエン-2-イル]アクリレートの製造

[0527] [化137]



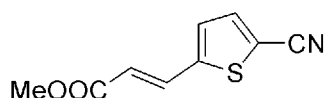
[0528] 2-(5-ブロモチオフエン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン (180 mg, 0.72 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (20 mg, 0.072 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (29.4 mg, 0.036 mmol)、DMA (1.1 mL)、アクリル酸メチル (129 μL , 1.4 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (232 μL , 1.1 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (135.5 mg, 74%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.18 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.08–4.02 (m, 2H), 3.98–3.95 (m, 2H), 3.78 (3H, s), 1.76 (s, 3H)。

[0529] 参考例110

メチル (E)-3-(5-シアノチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0530] [化138]



[0531] 5-ブロモチオフエン-2-カルボニトリル (289 μL , 2.7 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (74 mg, 0.27 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (109 mg, 0.13 mmol)、DMA (3.3 mL)、アクリル酸メチル (477 μL , 5.3 mmol)

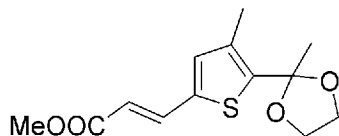
、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (845 μ L, 4.0 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (77.6 mg, 15%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.82 (3H, s)。

[0532] 参考例111

メチル (E)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]アクリレートの製造

[0533] [化139]



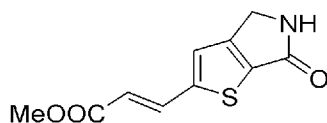
[0534] フラスコに2-(5-ブromo-3-メチルチオフェン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソロン (306.1 mg, 1.2 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (48.8 mg, 0.0060 mmol), テトラブチルアンモニウムクロリド (27.8 mg, 0.12 mmol) を加え, DMA (1.7 mL), N,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (500 μ L, 2.4 mmol) およびアクリル酸メチル (210 μ L, 2.3 mmol) を加え, 130 $^\circ\text{C}$, 3時間マイクロウェーブで加熱した。さらに130 $^\circ\text{C}$, 1時間マイクロウェーブで加熱し, 反応溶液を室温に戻した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し, 水および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 98/2 $\rightarrow$ 77/23) で精製し, 標題化合物 (160.8 mg, 52%) を黄透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.92 (1H, s), 6.11 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.07–3.98 (2H, m), 3.94–3.88 (2H, m), 3.74 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.70 (3H, s)。

[0535] 参考例112

メチル (E)-3-(6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)アクリレートの製造

[0536] [化140]



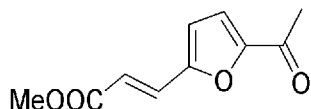
[0537] 2-ブromo-4,5-ジヒドロ-6H-チエノ[2,3-c]ピロロ-6-オン (301.3 mg, 1.4 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (59.4 mg, 0.073 mmol), およびテトラブチルアンモニウムクロリド (40.3 mg, 0.15 mmol) のDMA (1.8 mL) 溶液にアクリル酸メチル (250 μL , 2.8 mmol) およびN,N-ジシクロヘキシルアミン (600 μL , 2.8 mmol) を加え, 130 $^{\circ}\text{C}$, 3時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に冷却し, 酢酸エチルと1M塩酸を加え, 有機層と水層に分離し, 水層を酢酸エチルで抽出し, 併せた有機層を飽和食塩水で洗浄, 硫酸ナトリウム乾燥した。減圧留去で溶媒を除いた後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 19/81 $\rightarrow$ 0/100) で精製し, 標題化合物 (171 mg, 55%) を橙色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.18 (1H, s), 6.54 (1H, br s), 6.37 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.38 (2H, s), 3.81 (3H, s)。

[0538] 参考例113

メチル (E)-3-(5-アセチルフラン-2-イル)アクリレートの製造

[0539] [化141]



[0540] 1-(5-ブromoフラン-2-イル)エタン-1-オン (220 mg, 1.16 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (16 mg, 0.058 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (94 mg, 0.115 mmol)、DMA (2.0 mL)、アクリル酸メチル (206 μL , 2.3 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (364 μL , 1.72 mmol) を原料

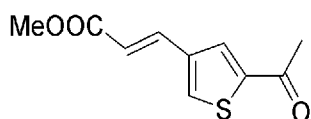
として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (90.0 mg, 40%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.54 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.79 (1H, s), 2.49 (3H, s)。

[0541] 参考例114

メチル (E)-3-(5-アセチルチオフエン-3-イル)アクリレートの製造

[0542] [化142]



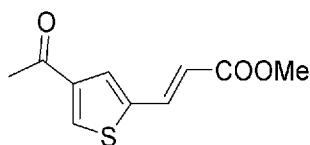
[0543] 1-(4-ブロモチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (200 mg, 0.98 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (13.6 mg, 0.049 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (80 mg, 0.098 mmol)、DMA (2.0 mL)、アクリル酸メチル (176 μL , 2.0 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (310 μL , 1.47 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (114.3 mg, 56%) を橙色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.81 (3H, s), 2.59 (3H, s)。

[0544] 参考例115

メチル (E)-3-(4-アセチルチオフエン-2-イル)アクリレートの製造

[0545] [化143]



[0546] 1-(5-ブロモチオフエン-3-イル)エタン-1-オン (380 mg, 1.9 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (25.7 mg, 0.093 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (151 mg, 0.19 mmol)、DMA (3.8 mL)、アクリル酸メチル (344 μL , 3.

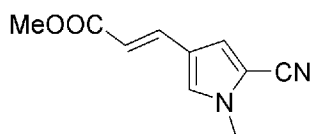
7 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (586 μ L, 2.8 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (151.8 mg, 39%) を淡緑色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.64 (1H, br s), 6.27 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 2.52 (3H, s)。

[0547] 参考例116

メチル (E)-3-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)アクリレートの製造

[0548] [化144]



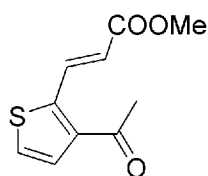
[0549] 4-ブromo-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボニトリル (131.9 mg, 0.71 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (19.7 mg, 0.071 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (58 mg, 0.071 mmol)、DMA (1.2 mL)、アクリル酸メチル (128 μ L, 1.4 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (227 μ L, 1.1 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (33.5 mg, 25%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.13 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.77 (3H, s)。

[0550] 参考例117

メチル (E)-3-(3-アセチルチオフェン-2-イル)アクリレートの製造

[0551] [化145]



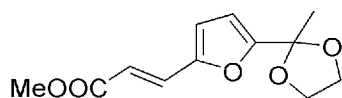
[0552] 1-(2-ブロモチオフェン-3-イル)エタン-1-オン (128.8 mg, 0.63 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (8.8 mg, 0.032 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (51.4 mg, 0.065 mmol)、DMA (1.3 mL)、アクリル酸メチル (113 μL , 1.3 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (200 μL , 0.95 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (62.1 mg, 47%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.34 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 3.78 (3H, s), 2.54 (3H, s)。

[0553] 参考例118

メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]アクリレート
の製造

[0554] [化146]



[0555] 2-(5-ブロモフラン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン (200 mg, 0.86 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (12 mg, 0.043 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (70.1 mg, 0.086 mmol)、DMA (2.0 mL)、アクリル酸メチル (160 μL , 1.7 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (272 μL , 1.3 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (168.8 mg, 83%) を黄色油状物質として得た。

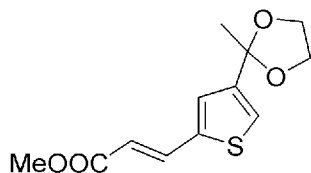
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.39 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.32 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.09-4.05 (2H, m), 4.04-4.00 (2H, m), 3.78 (3H, s), 1.75 (3H, s)。

[0556] 参考例119

メチル (E)-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]アクリレート
の製造

[0557]

[化147]



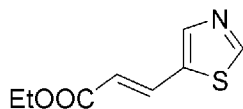
[0558] 2-(5-ブロモチオフェン-3-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン (160 mg, 0.64 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (8.9 mg, 0.032 mmol)、Pd Cl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ (52.4 mg, 0.064 mmol)、DMA (1.3 mL)、アクリル酸メチル (115 μL, 1.3 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (203 μL, 0.96 mmol) を原料として用い、参考例103と同様に操作して標題化合物 (137.7 mg, 84%) を無色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.31 (1H, s), 7.21 (1H, s), 6.22 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.06–4.02 (2H, m), 3.89–3.86 (2H, m), 3.79 (3H, s), 1.66 (3H, s)。

[0559] 参考例120

エチル (E)-3-(チアゾール-5-イル)アクリレートの製造

[0560] [化148]



[0561] カリウムtert-ブトキシド (123.4 mg, 1.1 mmol)、及びホスホノ酢酸トリエチル (220 μL, 1.1 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液を-5 °Cで30分攪拌した後、チアゾール-5-カルボアルデヒド (100 mg, 0.88 mmol) を加え、-5 °Cで2時間攪拌した後、室温で21時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 9/1→7/3) で精製し、標題化合物 (143.5 mg, 89%) を白色固体として得た。

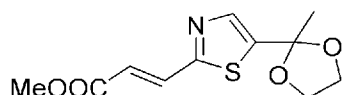
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.82 (1H, d, J

= 15.6 Hz), 6.26 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0562] 参考例121

メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-イル]アクリレートの製造

[0563] [化149]

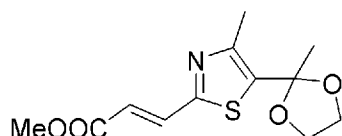


[0564] 5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-カルバルデヒド (85.2 mg, 0.42 mmol) のトルエン (1.5 mL) 溶液にメチル(トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (424.2 mg, 1.3 mmol) を加え, 120 °C下1時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 81/19→62/38) で精製し, 標題化合物 (111.5 mg, quant.) を白色固体として得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 15.6 Hz), 4.14-4.04 (2H, m), 3.99-3.91 (2H, m), 3.82 (3H, s), 1.78 (3H, s)。

[0565] 参考例122

メチル (E)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-イル]アクリレートの製造

[0566] [化150]



[0567] 4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-カルバルデヒド (32.5 mg, 0.15 mmol) のトルエン (1.0 mL) 溶液にメチル(トリフェニルホスホラニリデン) アセテート (160.7 mg, 0.48 mmol) を加え, 120 °Cで1.5時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 減圧下で溶媒を留去し, 得られ

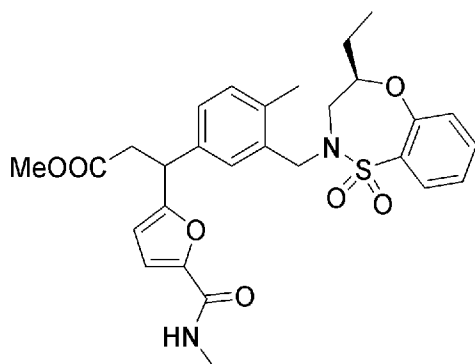
た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 86/14→65/35）で精製し、標題化合物（34.6 mg, 85%）を橙色透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 4.08–4.02 (2H, m), 3.94–3.86 (2H, m), 3.80 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.74 (3H, s)。

[0568] 参考例123

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエートの製造

[0569] [化151]



[0570] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (165 mg, 0.36 mmol)、メチル (E)-3-[5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]アクリレート (50 mg, 0.24 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (5.9 mg, 0.012 mmol)の1,4-ジオキサン/水 (3/1) (1.0 mL)溶液に、TEA (168 μL , 1.2 mmol)を加え、加熱還流下14時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 3/2→2/3）で精製し、標題化合物 (22.9 mg, 18%) を無色油状物質として得た。

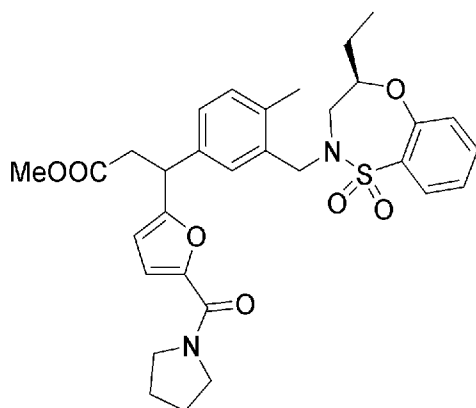
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, td, $J =$

8.0, 1.6 Hz), 7.28–7.21 (3H, m), 7.14–7.07 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.37 (1H, br s), 6.15 (1H, t, J = 3.2 Hz), 4.55–4.49 (2H, m), 4.04–3.99 (1H, m), 3.87–3.84 (1H, m), 3.80–3.73 (1H, m), 3.62 (3H, br s), 3.12–3.00 (3H, m), 2.95–2.94 (3H, m), 2.30 (3H, br s), 1.76–1.66 (1H, m), 1.53–1.41 (1H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0571] 参考例124

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(ピロリジン-1-カルボニル)フラン-2-イル]プロパノエートの製造

[0572] [化152]



[0573] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (240 mg, 0.52 mmol)、メチル (E)-3-[5-(ピロリジン-1-カルボニル)フラン-2-イル]アクリレート (84 mg, 0.34 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (17.4 mg, 0.035 mmol)、1,4-ジオキサン/DMA/水 (3/3/1) (0.7 mL)、及びTEA (74 μL, 0.53 mmol)を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (85.0 mg, 50%)を無色油状物質として得た。

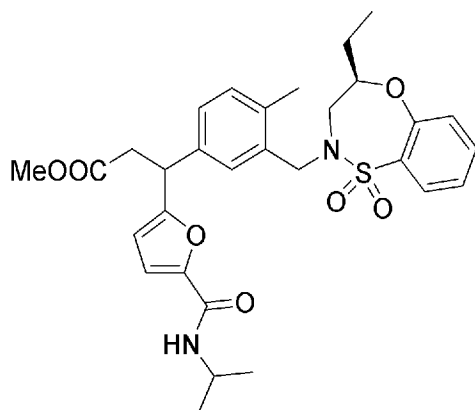
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88(1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.29–7.12 (5H, m), 6.97 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.57–4.53 (2H, m), 4.03–3.98 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.78–3.67 (3H, m), 3.61–3.58 (5H, m), 3.14–3.10 (1H, m), 2.99–2.8

7 (2H, m), 2.32 (3H, s), 1.99-1.95 (2H, m), 1.88-1.85 (2H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.50-1.42 (1H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0574] 参考例125

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(イソプロピルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエートの製造

[0575] [化153]



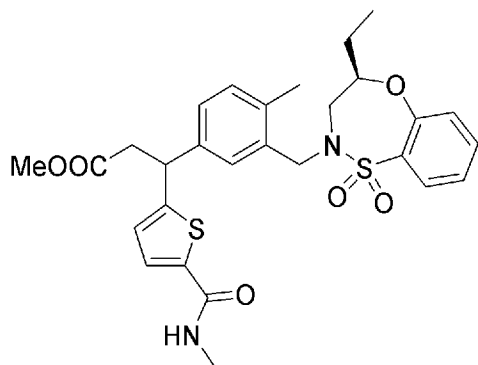
[0576] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (206 mg, 0.45 mmol)、メチル (E)-3-[5-(イソプロピルカルバモイル)フラン-2-イル]アクリレート (70 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (15 mg, 0.030 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (6/1) (0.7 mL)、及びTEA (152 μ L, 1.5 mmol) を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (38.2 mg, 22%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16-7.08 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.14-6.10 (1H, m), 6.05 (1H, br s), 4.56-4.51 (2H, m), 4.26-4.19 (1H, m), 4.03-4.00 (1H, m), 3.87-3.74 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.07-2.99 (2H, m), 2.88-2.85 (1H, m), 2.33 (3H, br s), 1.76-1.65 (1H, m), 1.51-1.42 (1H, m), 1.26-1.22 (6H, m), 1.09-1.08 (3H, m)。

[0577] 参考例126

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-2-イル]プロパノエートの製造

[0578] [化154]



[0579] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (240 mg, 0.52 mmol)、メチル (E)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-2-イル]アクリレート (79 mg, 0.35 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (17.4 mg, 0.035 mmol)、1,4-ジオキサン/DMA/水 (3/3/1) (0.7 mL)、及びTEA (74 μ L, 0.53 mmol) を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (48.7 mg, 25%) を淡黄色油状物質として得た。

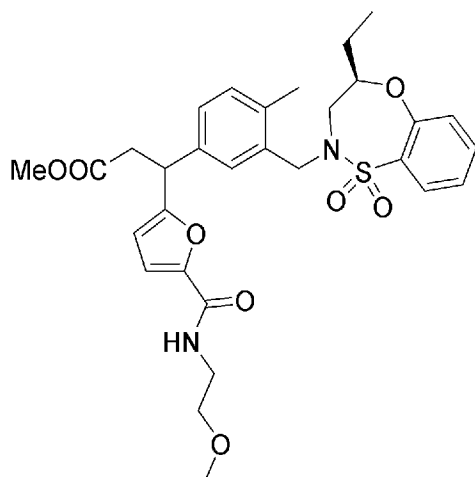
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.29-7.19 (3H, m), 7.14 (2H, br s), 7.07 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.78-6.77 (1H, m), 5.99 (1H, br s), 4.69 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 4.02-3.95 (1H, m), 3.82-3.69 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J = 16.0, 7.6 Hz), 3.01-2.90 (5H, m), 2.34 (3H, br s), 1.69-1.62 (1H, m), 1.46-1.38 (1H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0580] 参考例127

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

キシエチル)カルバモイル]フラン-2-イル}プロパノエートの製造

[0581] [化155]



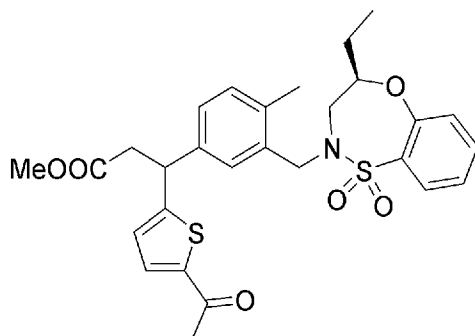
[0582] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (192 mg, 0.42 mmol)、メチル (E)-3-{5-[(2-メトキシエチル)カルバモイル]フラン-2-イル}アクリレート (70 mg, 0.28 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (13.8 mg, 0.028 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (6/1) (0.7 mL)、及びTEA (60 μ L, 0.42 mmol) を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (11.1 mg, 7%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.16–7.09 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.55 (1H, br s), 6.12 (1H, t, J = 3.6 Hz), 4.57–4.51 (2H, m), 4.04–4.00 (1H, m), 3.87–3.71 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.60–3.51 (4H, m), 3.37 (3H, s), 3.11–2.85 (3H, m), 2.33 (3H, br s), 1.78–1.67 (1H, m), 1.51–1.41 (1H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

[0583] 参考例128

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0584] [化156]



[0585] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (274.4 mg, 0.6 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)アクリレート (105 mg, 0.5 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (12.3 mg, 0.025 mmol)、1,4-ジオキサン/水(7/1) (1.0 mL)、及びTEA (210 μL , 1.5 mmol) を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (138.0 mg, 50%) を淡黄色油状物質として得た。

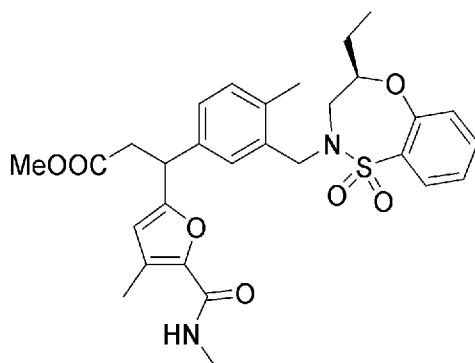
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.27–7.20 (2H, m), 7.17–7.12 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.87 (1H, br t, $J = 2.4$ Hz), 4.72 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.58–4.56 (1H, m), 4.03–3.96 (1H, m), 3.83–3.69 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.13–2.91 (3H, m), 2.48 (3H, br s), 2.34 (3H, br s), 1.73–1.63 (1H, m), 1.47–1.39 (1H, m), 1.07 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0586] 参考例129

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエートの製造

[0587]

[化157]



[0588] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (247 mg, 0.54 mmol)、メチル (E)-3-[4-メチル-5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]アクリレート (100 mg, 0.45 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (11.3 mg, 0.023 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (6/1) (1.0 mL)、及びTEA (189 μ L, 1.4mmol) を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (48.2 mg, 19%) を淡黄色油状物質として得た。

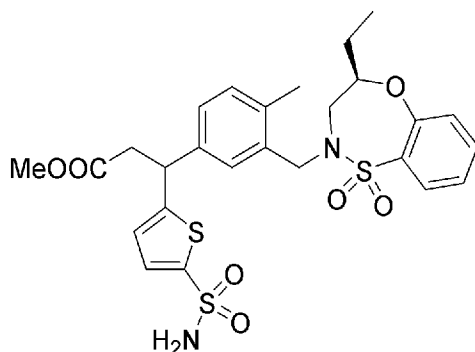
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.53 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.27-7.19 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.10-7.06 (1H, m), 6.27 (1H, br s), 5.98 (1H, d, J = 3.2 Hz), 4.49-4.44 (2H, m), 4.05-3.98 (1H, m), 3.89-3.72 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.09-2.84 (6H, m), 2.34-2.30 (6H, m), 1.78-1.59 (1H, m), 1.52-1.41 (1H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0589] 参考例130

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(5-スルファモイルチオフエン-2-イル)プロパノエートの製造

[0590]

[化158]



[0591] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (137.2 mg, 0.3 mmol)、メチル (E)-3-(5-スルファモイルチオフェン-2-イル)アクリレート (50 mg, 0.2 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (9.9 mg, 0.02 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL) 溶液に、TEA (84 μ L, 0.6 mmol) を加え、マイクロウェーブで120 $^{\circ}$ C、1時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 4/1 $\rightarrow$ 3/2) で精製し、標題化合物 (98.9 mg, 85%) を白色固体として得た。

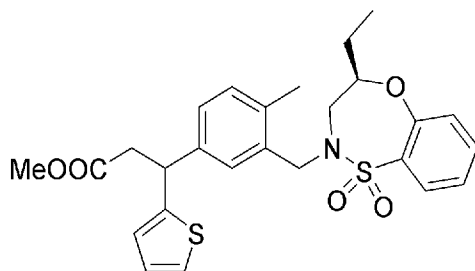
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.42 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.27–7.19 (2H, m), 7.15–7.11 (3H, m), 6.78 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.71 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.51 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.03–3.97 (1H, m), 3.83–3.82 (1H, m), 3.77–3.69 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.11–2.95 (3H, m), 2.30 (3H, s), 1.74–1.63 (1H, m), 1.51–1.43 (1H, m), 1.08–1.07 (3H, m)。

[0592] 参考例131

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(チオフェン-2-イル)プロパノエートの製造

[0593]

[化159]



[0594] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (247 mg, 0.54 mmol)、メチル (E)-3-(チオフエン-2-イル)アクリレート (76 mg, 0.45 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (11.3 mg, 0.023 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (3/1) (1.0 mL)、及びTEA (189 μ L, 1.4 mmol) を原料として用い、参考例123と同様に操作して標題化合物 (133 mg, 60%) を白色固体として得た。

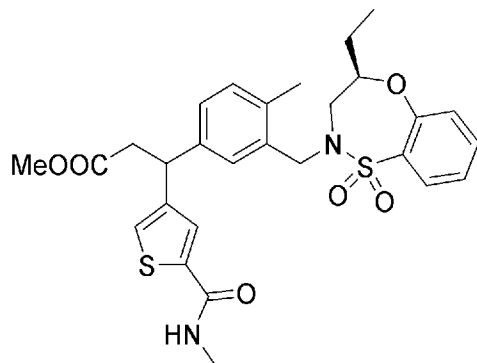
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.51 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.26–7.12 (5H, m), 7.03 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.89 (1H, br t, J = 4.0 Hz), 6.81 (1H, br t, J = 4.0 Hz), 4.71 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.60–4.57 (1H, m), 4.01–3.92 (1H, m), 3.80–3.68 (2H, m), 3.59 (3H, br s), 3.13–3.06 (1H, m), 3.02–2.87 (2H, m), 2.36 (3H, br s), 1.71–1.59 (1H, m), 1.44–1.32 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0595] 参考例132

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-3-イル]プロパノエートの製造

[0596]

[化160]



[0597] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (137.2 mg, 0.3 mmol)、メチル (E)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-3-イル]アクリレート (45.1 mg, 0.2 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (9.9 mg, 0.02 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL)、及びTEA (84 μ L, 0.6 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (77.5 mg, 70%) を白色固体として得た。

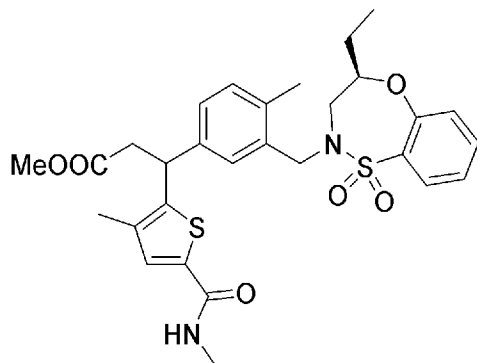
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.31–7.30 (1H, m), 7.25 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.11–7.05 (4H, m), 6.37 (1H, br s), 4.51–4.47 (2H, m), 4.02–3.95 (1H, m), 3.84–3.70 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.05–2.92 (3H, m), 2.89 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.28 (3H, s), 1.74–1.61 (1H, m), 1.50–1.39 (1H, m), 1.08–1.07 (3H, m)。

[0598] 参考例133

メチル 3-(3-(((R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル)メチル)-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-5-(メチルカルバモイル)チオフエン-2-イル)プロパノエートの製造

[0599]

[化161]



[0600] (R)-4-エチル-2-(2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル)-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (226.4 mg, 0.5 mmol)、メチル (E)-3-[3-メチル-5-(メチルカルバモイル)チオフエン-2-イル]アクリレート (80 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (16.3 mg, 0.03 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.6 mL)、及びTEA (138.4 μ L, 1.0 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (148.1 mg, 78%) を白色固体として得た。

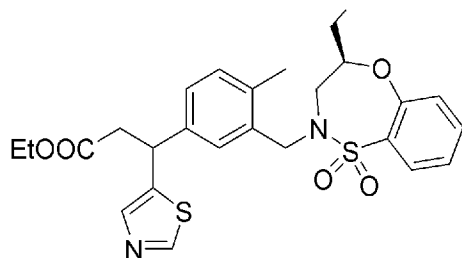
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.23–7.19 (1H, m), 7.17 (1H, br s), 7.14–7.11 (2H, m), 7.05 (1H, br d, J = 5.6 Hz), 6.08 (1H, br s), 4.72 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.56–4.55 (1H, m), 4.00–3.95 (1H, m), 3.78–3.68 (2H, m), 3.59 (3H, s), 2.99 (2H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 2.94–2.90 (4H, m), 2.33 (3H, br s), 2.10 (3H, s), 1.73–1.60 (1H, m), 1.45–1.38 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0601] 参考例134

エチル 3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(チアゾール-5-イル)プロパノエートの製造

[0602]

[化162]



[0603] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (206 mg, 0.45 mmol)、エチル (E)-3-(チアゾール-5-イル)アクリレート (55 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (15 mg, 0.03 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.0 mL)、及びTEA (126 μ L, 0.9 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (97.3 mg, 63%) を淡赤色固体として得た。

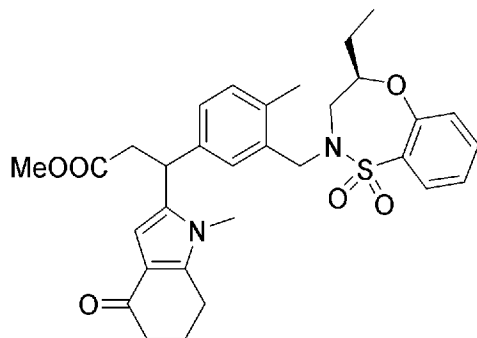
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (1H, s), 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.25 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.17–7.12 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 4.09–3.98 (3H, m), 3.83–3.69 (2H, m), 3.11–2.91 (3H, m), 2.34 (3H, br s), 1.71–1.65 (1H, m), 1.46–1.40 (1H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.09–1.05 (3H, m)。

[0604] 参考例135

メチル 3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)プロパノエートの製造

[0605]

[化163]



[0606] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (206 mg, 0.5 mmol)、メチル (E)-3-(1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)アクリレート (70 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (15 mg, 0.03 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.0 mL)、及びTEA (126 μ L, 0.9 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (149.8 mg, 91%) を淡黄色油状物質として得た。

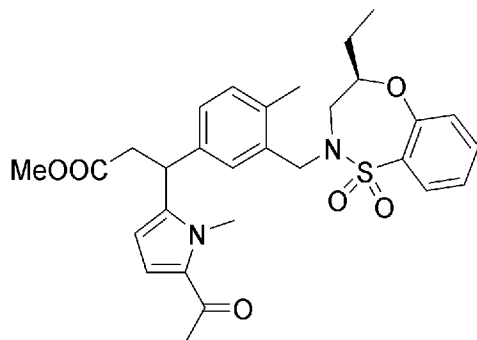
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87–7.82 (1H, m), 7.55–7.50 (1H, m), 7.28–7.19 (2H, m), 7.13–7.10 (1H, m), 7.06–7.01 (1H, m), 6.96 (1H, s), 6.48 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.52–4.51 (1H, m), 4.41 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.00–3.95 (1H, m), 3.80–3.72 (2H, m), 3.61 (1H, s), 3.23 (3H, br s), 3.04–2.87 (2H, m), 2.80–2.73 (1H, m), 2.67–2.62 (2H, m), 2.46–2.42 (2H, m), 2.34 (3H, br s), 2.14–2.10 (2H, m), 1.75–1.62 (1H, m), 1.50–1.39 (1H, m), 1.11–1.04 (3H, m)。

[0607] 参考例136

メチル 3-(5-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0608]

[化164]



[0609] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (206 mg, 0.5 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)アクリレート (62.2 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (15 mg, 0.03 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.0 mL)、及びTEA (126 μ L, 0.9 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (129.3 mg, 80%) を無色油状物質として得た。

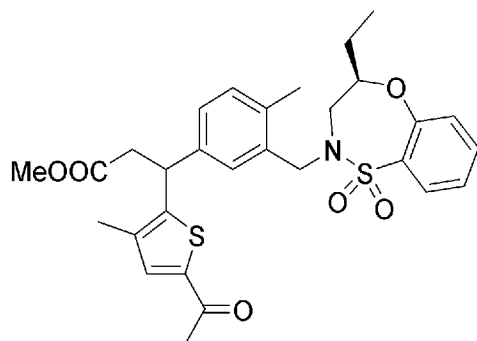
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12–7.10 (1H, m), 7.02–6.92 (3H, m), 6.13 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.57–4.46 (2H, m), 4.00–3.93 (1H, m), 3.80–3.73 (1H, m), 3.68–3.65 (4H, m), 3.63 (3H, br s), 3.05–2.81 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.34–2.31 (3H, m), 1.74–1.61 (1H, m), 1.47–1.40 (1H, m), 1.09–1.05 (3H, m)。

[0610] 参考例137

メチル 3-(5-アセチル-3-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0611]

[化165]



[0612] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (206 mg, 0.5 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチル-3-メチルチオフエン-2-イル)アクリレート (67.3 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (15 mg, 0.03 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (2.0 mL)、及びTEA (126 μ L, 0.9 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (123.3 mg, 74%) を淡黄色油状物質として得た。

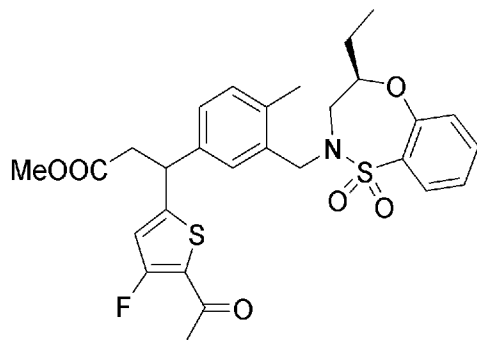
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, dt, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.28-7.20 (2H, m), 7.17-7.12 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.74-4.73 (1H, m), 4.58-4.55 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.80-3.66 (2H, m), 3.60 (3H, br s), 3.07-2.86 (3H, m), 2.46 (3H, br s), 2.35 (3H, br s), 2.16 (3H, s), 1.74-1.60 (1H, m), 1.46-1.36 (1H, m), 1.08-1.07 (3H, m)。

[0613] 参考例138

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0614]

[化166]



[0615] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (75.5 mg, 0.17 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)アクリレート (51.3 mg, 0.23 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (5.4 mg, 0.011 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.9 mL)、及びTEA (69 μ L, 0.49 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (53.6 mg, 56%) を淡黄色固体として得た。

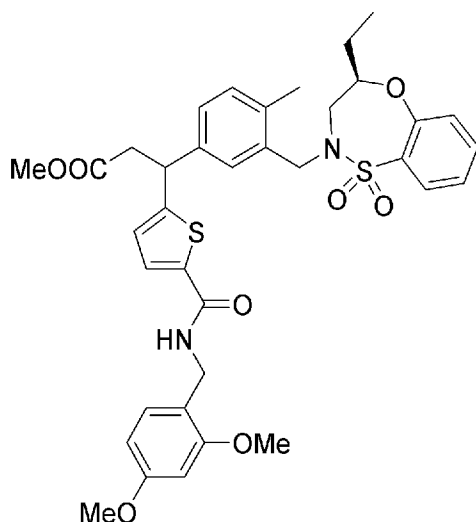
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.26 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.18-7.07 (3H, m), 6.64 (1H, s), 4.61-4.53 (2H, m), 4.06-3.98 (1H, m), 3.87-3.69 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.09-2.94 (3H, m), 2.50 (3H, br s), 2.35 (3H, br s), 1.74-1.65 (1H, m), 1.49-1.42 (1H, m), 1.08-1.07 (3H, m)。

[0616] 参考例139

メチル 3-{5-[(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル]チオフェン-2-イル}-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0617]

[化167]



[0618] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (150 mg, 0.328 mmol)、メチル (E)-3-{5-[(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル]チオフエン-2-イル}アクリレート (80 mg, 0.22 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (10.8 mg, 0.022 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.0 mL)、及びTEA (92.2 μ L, 0.66 mmol)を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (112.4 mg, 74%)を淡茶色油状物質として得た。

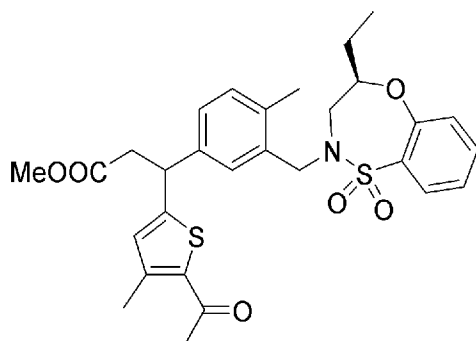
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.51 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.27–7.24 (2H, m), 7.22–7.18 (2H, m), 7.13 (2H, br s), 7.04 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 6.76 (1H, br t, J = 3.6 Hz), 6.45–6.40 (3H, m), 4.67 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.56–4.55 (1H, m), 4.47 (2H, d, J = 5.6 Hz), 3.99–3.93 (1H, m), 3.84–3.67 (8H, m), 3.59 (3H, s), 3.09–2.88 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.67–1.58 (1H, m), 1.44–1.36 (1H, m), 1.04–1.03 (3H, m)。

[0619] 参考例140

メチル 3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イ

ル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0620] [化168]



[0621] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (150 mg, 0.3 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)アクリレート (50 mg, 0.2 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (10.8 mg, 0.02 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.0 mL)、及びTEA (92.2 μ L, 0.7 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (77.9 mg, 64%) を淡黄色固体として得た。

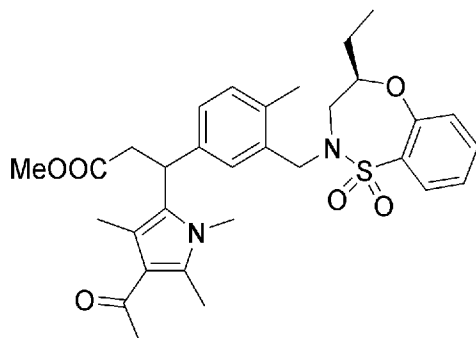
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89–7.86 (1H, m), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.28–7.08 (5H, m), 6.69 (1H, br s), 4.66 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.60–4.48 (1H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.85–3.70 (2H, m), 3.62–3.60 (3H, m), 3.12–2.87 (3H, m), 2.45–2.42 (3H, m), 2.35–2.31 (3H, m), 1.73–1.63 (1H, m), 1.47–1.39 (1H, m), 1.08–1.05 (3H, m)。

[0622] 参考例141

メチル 3-(4-アセチル-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0623]

[化169]



[0624] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (93.3 mg, 0.20 mmol)、メチル (E)-3-(4-アセチル-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-イル)アクリレート (30 mg, 0.14 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (7.0 mg, 0.014 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL)、及びTEA (57 μL , 0.41 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (20.1 mg, 26%) を無色油状物質として得た。

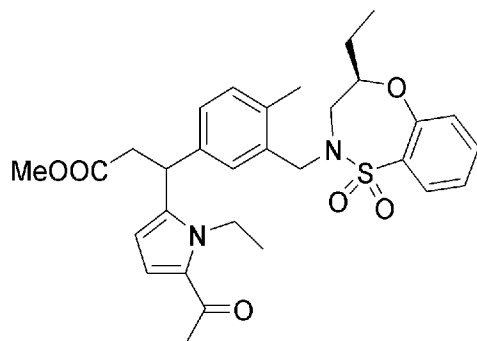
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.85 (1H, m), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.01–6.93 (2H, m), 4.85–4.80 (1H, m), 4.55–4.51 (1H, m), 3.99–3.94 (1H, m), 3.80–3.69 (2H, m), 3.65 (3H, br s), 3.25–3.17 (4H, m), 2.99–2.88 (2H, m), 2.43–2.42 (6H, m), 2.34–2.32 (3H, m), 2.22 (3H, s), 1.75–1.61 (1H, m), 1.48–1.32 (1H, m), 1.07–1.05 (3H, m)。

[0625] 参考例142

メチル 3-(5-アセチル-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0626]

[化170]



[0627] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (123.5 mg, 0.27 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチル-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)アクリレート (40 mg, 0.18 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (9.0 mg, 0.018 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL)、及びTEA (75.5 μ L, 0.54 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (37.2 mg, 37%) を淡黄色油状物質として得た。

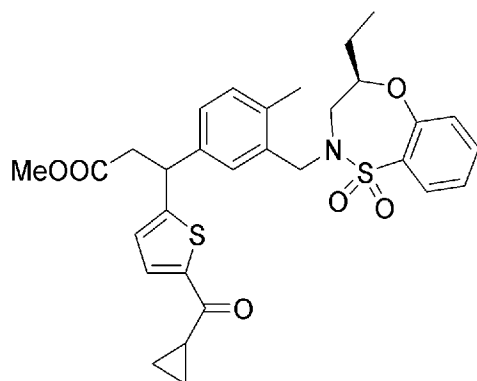
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15–7.08 (3H, m), 6.70 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 4.8, 2.0 Hz), 4.55 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.35 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.26 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.03–3.99 (1H, m), 3.84–3.70 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.00–2.93 (2H, m), 2.90–2.82 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.73–1.63 (1H, m), 1.47–1.39 (1H, m), 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.07 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0628] 参考例143

メチル 3-[5-(シクロプロパンカルボニル)チオフエン-2-イル]-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0629]

[化171]



[0630] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (99 mg, 0.2 mmol)、メチル (E)-3-[5-(シクロプロパノカルボニル)チオフェン-2-イル]アクリレート (34 mg, 0.14 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (7.1 mg, 0.014 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL)、及びTBA (60 μ L, 0.43 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (45.5 mg, 56%) を無色油状物質として得た。

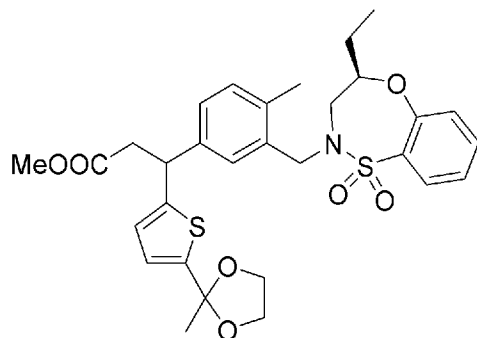
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.22 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.15 (2H, br s), 7.06 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.90–6.88 (1H, m), 4.73 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.60–4.54 (1H, m), 4.00–3.97 (1H, m), 3.81–3.77 (1H, m), 3.76–3.71 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.14–2.89 (3H, m), 2.47–2.43 (1H, m), 2.35 (3H, br s), 1.70–1.61 (1H, m), 1.44–1.39 (1H, m), 1.21–1.17 (2H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.00–0.96 (2H, m)。

[0631] 参考例144

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0632]

[化172]



[0633] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (216 mg, 0.47 mmol)、メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)チオフエン-2-イル)]アクリレート (80 mg, 0.32 mmol)、および[RhCl(cod)]₂ (15.5 mg, 0.032 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.7 mL) 混合溶液にアルゴン雰囲気化、TEA (132 μ L, 0.95 mmol) を加え、140 $^{\circ}$ C、2時間マイクロウェーブで加熱した。この混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 9/1 $\rightarrow$ 7/3) で精製し、標題化合物 (90.9 mg, 49%) を無色油状物質として得た。

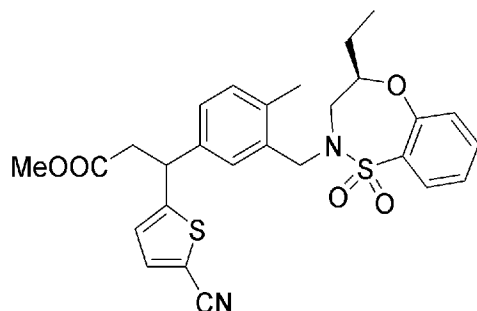
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.26 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.14 (2H, br s), 7.06 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.63 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.58 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.03–3.96 (3H, m), 3.93–3.90 (2H, m), 3.81–3.77 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz), 3.59 (3H, s), 3.10–3.07 (1H, m), 3.00–2.93 (2H, m), 2.35 (3H, s), 1.76–1.61 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.49–1.41 (1H, m), 1.11.06 (3H, m)。

[0634] 参考例145

メチル 3-(5-シアノチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキ

シド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-
4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0635] [化173]



[0636] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (137.2 mg, 0.3 mmol)、メチル (E)-3-(5-シアノチオフェン-2-イル)アクリレート (38.6 mg, 0.2 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (9.9 mg, 0.02 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL)、及びTEA (83.9 μ L, 0.6 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (22.2 mg, 21%) を白色固体として得た。

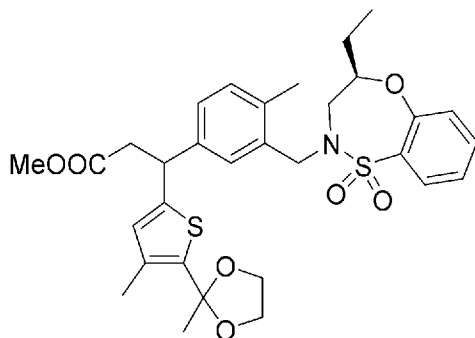
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.53 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 4.0, 0.8 Hz), 7.28–7.16 (3H, m), 7.13–7.10 (2H, m), 6.85 (1H, br d, J = 4.0 Hz), 4.73 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.58–4.52 (1H, m), 4.06–3.98 (1H, m), 3.88–3.81 (1H, m), 3.76–3.69 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.13–2.93 (3H, m), 2.34 (3H, br s), 1.77–1.64 (1H, m), 1.50–1.39 (1H, m), 1.12–1.06 (3H, m)。

[0637] 参考例146

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0638]

[化174]



[0639] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (499.7 mg, 1.1 mmol), メチル (E)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフエン-2-イル]アクリレート (146.8 mg, 1.1 mmol), および[RhCl(cod)]₂ (17.1 mg, 0.035 mmol)をアルゴン雰囲気中に置換し, 1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.2 mL) およびTEA (250 μ L, 1.8 mmol) を加え, 120 $^{\circ}$ C, 1.5時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に戻し, 酢酸エチルで希釈し, 水, 飽和食塩水で洗浄し, 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン/TEA = 23/75/2)で精製し, 標題化合物 (204.3 mg, 62%) を薄黄色の固体として得た。

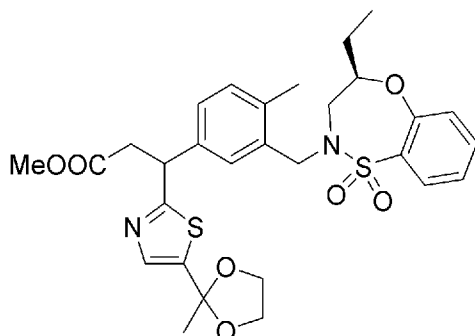
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.24 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.14 (2H, s), 7.06 (1H, s), 6.45 (1H, s), 4.60-4.53 (2H, m), 4.06-3.95 (3H, m), 3.92-3.86 (2H, m), 3.79 (1H, br d, J = 14.0 Hz), 3.74-3.72 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.05-3.01 (1H, m), 3.00-2.89 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.18 (3H, s), 1.74-1.64 (1H, m), 1.67 (3H, s), 1.52-1.42 (1H, m), 1.09-1.08 (3H, m)。

[0640] 参考例147

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

ル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チアゾール-2-イル]プロパノエートの製造

[0641] [化175]



[0642] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (56.7 mg, 0.13 mmol), メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チアゾール-2-イル]アクリレート (21.8 mg, 0.085 mmol), および[RhCl(cod)]₂ (7.1 mg, 0.016 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (2/1) (0.5 mL) の溶液にTEA (66 μ L, 0.47 mmol) を加え, 50 $^{\circ}$ C, 4時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に戻し, 酢酸エチルで希釈し, 水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 91/9 $\rightarrow$ 70/30) で精製し, 標題化合物 (23.7 mg, 47%) を無色透明な油状物質として得た。

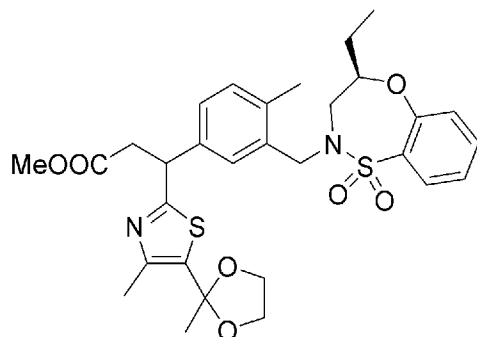
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.56 (1H, s), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.24–7.24 (1H, m), 7.22–7.15 (3H, m), 7.13–7.12 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.58–4.57 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.05–3.98 (2H, m), 3.94–3.88 (2H, m), 3.81–3.79 (1H, m), 3.74–3.71 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.42–3.35 (1H,), 3.01–2.92 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.74–1.63 (1H, m), 1.70 (3H, s), 1.53–1.38 (1H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

参考例148

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][

1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-イル]プロパノエートの製造

[0643] [化176]



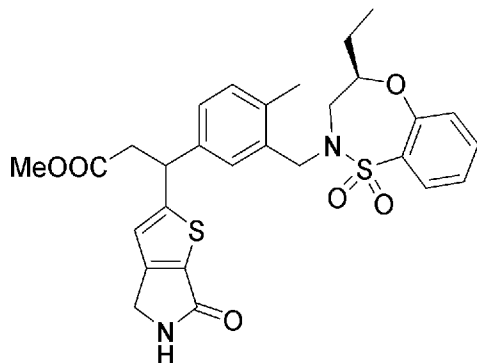
[0644] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (62.6 mg, 0.1 mmol), メチル (E)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-イル]アクリレート (13.7 mg, 0.05 mmol), $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (6.3 mg, 0.01 mmol) の1,4-ジオキサン/水 (2/1) (0.5 mL) 溶液にTEA (70 μL , 0.5 mmol) を加え, 50 $^{\circ}\text{C}$, 4時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に戻し, 酢酸エチルで希釈し, 水および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 68/32→47/53) で精製し, 標題化合物 (32.8 mg, quant.) を無色透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H t, $J = 7.2$ Hz), 7.28–7.20 (3H, m), 7.17–7.14 (2H, m), 4.68–4.63 (1H, m), 4.58 (1H, d, $J = 14.0$ Hz) 4.06–3.94 (3H, m), 3.88–3.79 (3H, m), 3.76–3.70 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.35 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz), 3.00–2.93 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.74–1.66 (4H, m), 1.51–1.45 (1H, m), 1.09 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0645] 参考例149

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)プロパノエートの製造

[0646] [化177]



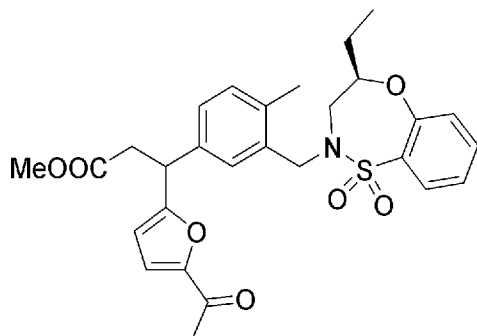
[0647] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (64.6 mg, 0.1 mmol), メチル (E)-3-(オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロロ-2-イル) アクリレート (16.2 mg, 0.07 mmol), [RhCl(cod)]₂ (7.6 mg, 0.02 mmol), 1,4-ジオキサン/水 (2/1) (0.7 mL) 溶液にTEA (100 μ L, 0.7 mmol) を加え, 50 $^{\circ}$ C, 3時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に冷却後, 酢酸エチルで希釈し, 水と飽和食塩水で洗浄をし, 得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 9/1 $\rightarrow$ 0/100) で精製し, 標題化合物 (20.1 mg, 50%) を茶色の油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.27-7.18 (2H, m), 7.16 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.75 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.56 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.28 (2H, s), 4.04-3.97 (1H, m), 3.83-3.81 (1H, m), 3.75-3.68 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J = 15.6, 8.0 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 15.6, 8.0 Hz), 2.96-2.94 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.73-1.64 (1H, m), 1.47-1.39 (1H, m), 1.07-1.06 (3H, m)。

[0648] 参考例150

メチル 3-(5-アセチルフラン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0649] [化178]



[0650] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (120 mg, 0.3 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチルフラン-2-イル)アクリレート (60.2 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (6.4 mg, 0.01 mmol)、1,4-ジオキサン/水(3/1) (0.4 mL)、及びTEA (109 μ L, 0.8 mmol)を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (29.9 mg, 22%)を無色油状物質として得た。

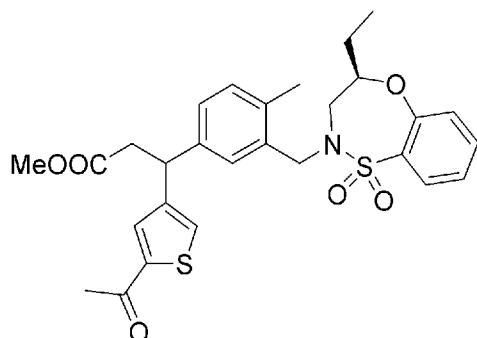
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.25 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.16–7.11 (3H, m), 7.07 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.16 (1H, t, J = 3.6 Hz), 4.59–4.52 (2H, m), 4.05–3.99 (1H, m), 3.83–3.81 (1H, m), 3.76–3.69 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.17–3.11 (1H, m), 3.00–2.88 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.32 (3H, br s), 1.74–1.66 (1H, m), 1.50–1.41 (1H, m), 1.08–1.07 (3H, m)。

[0651] 参考例151

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-3-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}

}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0652] [化,179]



[0653] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (150 mg, 0.33 mmol)、メチル (E)-3-(5-アセチルチオフエン-3-イル)アクリレート (102.5 mg, 0.39 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (8.1 mg, 0.016 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (3/1) (0.7 mL)、及び TEA (138 μL , 0.98 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (52.0 mg, 29%) を淡黄色油状物質として得た。

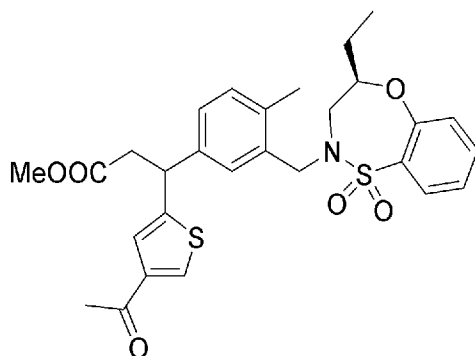
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.51 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 3.2, 1.2 Hz), 7.29 (1H, br s), 7.24 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.20 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 7.14–7.12 (1H, m), 7.09–7.06 (2H, m), 4.55–4.51 (2H, m), 4.03–3.96 (1H, m), 3.84–3.66 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.06–3.00 (1H, m), 2.98–2.90 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.31 (3H, br s), 1.72–1.62 (1H, m), 1.46–1.37 (1H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0654] 参考例152

メチル 3-(4-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0655]

[化180]



[0656] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (150 mg, 0.33 mmol)、メチル (E)-3-(4-アセチルチオフエン-2-イル)アクリレート (102.5 mg, 0.39 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (8.1 mg, 0.016 mmol)、1,4-ジオキサン/水(3/1) (0.7 mL)、及びTEA (138 μ L, 0.98 mmol)を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (25.5 mg, 14%)を茶色油状物質として得た。

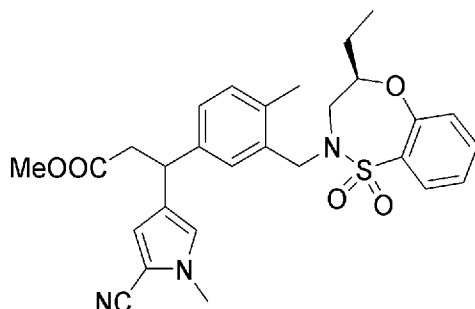
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.27–7.19 (3H, m), 7.16–7.11 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.66 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.57–4.56 (1H, m), 4.00–3.97 (1H, m), 3.82–3.68 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 15.6, 7.6 Hz), 3.01–2.99 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.35 (3H, br s), 1.72–1.62 (1H, m), 1.48–1.36 (1H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.6 Hz)。

[0657] 参考例153

メチル 3-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0658]

[化181]



[0659] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (150 mg, 0.33 mmol)、メチル (E)-3-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)アクリレート (74 mg, 0.39 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (8.1 mg, 0.016 mmol)、1,4-ジオキサン/水(3/1) (0.7 mL)、及びTEA (138 μ L, 0.98 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (52.4 mg, 30%) を淡黄色油状物質として得た。

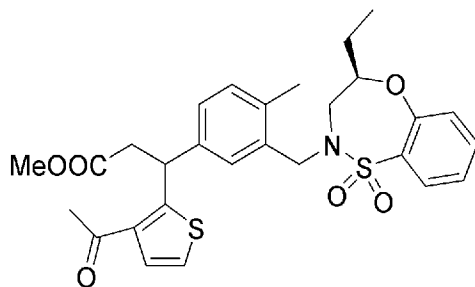
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.25 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08-7.04 (2H, m), 6.56-6.53 (2H, m), 4.54-4.53 (1H, m), 4.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.05-3.98 (1H, m), 3.86-3.69 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.60 (3H, s), 2.99-2.79 (3H, m), 2.32 (3H, s), 1.75-1.66 (1H, m), 1.51-1.39 (1H, m), 1.09-1.08 (3H, m)。

[0660] 参考例154

メチル 3-(3-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0661]

[化182]



[0662] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (110 mg, 0.2 mmol)、メチル (E)-3-(3-アセチルチオフエン-2-イル)アクリレート (61 mg, 0.3 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (5.9 mg, 0.01 mmol)、1,4-ジオキサン/水(9/1) (0.6 mL)、及びTEA (101 μ L, 0.7 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (24.6 mg, 19%) を淡茶色油状物質として得た。

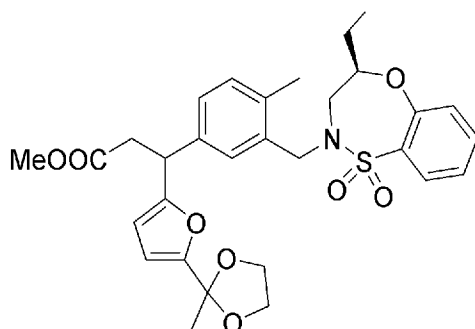
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.27–7.20 (3H, m), 7.16–7.10 (3H, m), 5.65 (1H, dd, J = 8.0, 8.0 Hz), 4.61–4.59 (1H, m), 4.04–3.99 (1H, m), 3.80–3.72 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.13–3.07 (1H, m), 3.02–2.90 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.35 (3H, br s), 1.71–1.59 (1H, m), 1.51–1.42 (1H, m), 1.13–1.06 (3H, m)。

[0663] 参考例155

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)フラン-2-イル]プロパノエートの製造

[0664]

[化183]



[0665] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (115 mg, 0.25 mmol)、メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)フラン-2-イル]アクリレート (60 mg, 0.25 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (6.2 mg, 0.013 mmol)、1,4-ジオキサン/水(9/1) (0.4 mL)、及びTEA (106 μL , 0.76 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (13.5 mg, 9%) を薄黄色油状物質として得た。

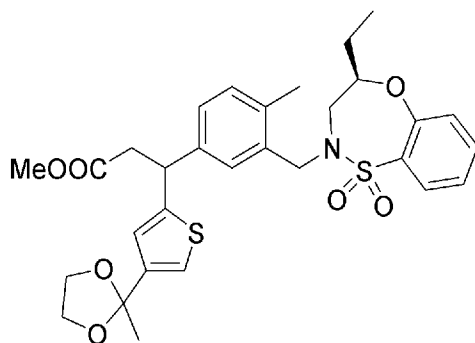
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13–7.12 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.17 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.85 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.48 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.04–3.93 (5H, m), 3.81–3.69 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.07 (1H, d, $J = 15.2, 7.2$ Hz), 2.97 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 2.88–2.80 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.75–1.65 (4H, m), 1.50–1.43 (1H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0666] 参考例156

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0667]

[化184]



[0668] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (165 mg, 0.36 mmol)、メチル (E)-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)チオフエン-2-イル]アクリレート (137 mg, 0.54 mmol)、[RhCl(cod)]₂ (8.9 mg, 0.018 mmol)、1,4-ジオキサン/水(10/1) (0.77 mL)、及びTEA (151 μ L, 1.08 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物 (83.4 mg, 40%) を無色油状物質として得た。

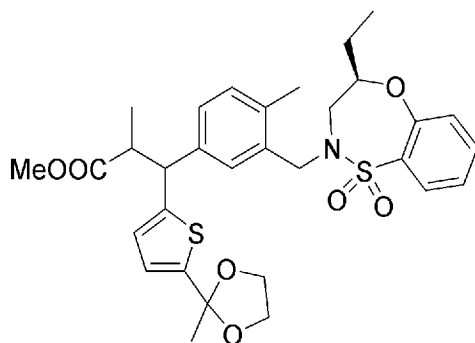
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.51 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.25 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 7.15–7.14 (2H, m), 7.07 (2H, br s), 6.77 (1H, dt, J = 4.8, 1.2 Hz), 4.64–4.62 (1H, m), 4.58–4.57 (1H, m), 4.03–3.96 (3H, m), 3.89–3.69 (4H, m), 3.59 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 15.6, 6.8 Hz), 3.00–2.93 (2H, m), 2.35 (3H, br s), 1.73–1.70 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.45–1.41 (1H, m), 1.09–1.07 (3H, m)。

[0669] 参考例157

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)チオフエン-2-イル]プロパノエートの製造

[0670]

[化185]



[0671] メチル 3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[*b*][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (49.5 mg, 0.085 mmol) のTHF (0.6 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78 °Cで1M LDA THF/ヘキサン (150 μ L, 0.15 mmol) 溶液を加えた。反応混合物を-78 °Cで30分間攪拌し、-40 °Cで20分間攪拌した。ヨードメタン (106 μ L, 1.7 mmol) を加え、混合物を室温に昇温し3時間攪拌した。混合物に水を加え、反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 9/1→7/3) で精製し、標題化合物 (40.1 mg, 79%) を無色油状物質として得た。標題化合物は2つの異性体混合物に分けることができ、保持時間の短いisomer 1と、保持時間の長いisomer 2を得た。

Isomer 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.53 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.26 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.14 (2H, br s), 7.06 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz), 6.69 (1H, br d, J = 3.6 Hz), 4.60–4.57 (1H, m), 4.28–4.25 (1H, m), 4.02–3.88 (5H, m), 3.86–3.69 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.19–3.13 (1H, m), 2.95 (1H, dd, J = 15.2, 2.0 Hz), 2.36–2.34 (3H, m), 1.73–1.62 (4H, m), 1.46–1.38 (1H, m), 1.11–1.04 (6H, m)

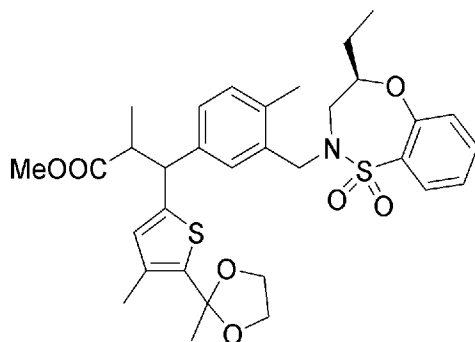
。

Isomer 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.26 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.20–7.17 (1H, m), 7.11–7.07 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.21 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.07–3.89 (5H, m), 3.79–3.68 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.21–3.10 (1H, m), 2.94 (1H, dd, $J = 15.2, 8.8$ Hz), 2.33 (3H, s), 1.73–1.65 (4H, m), 1.51–1.42 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.15–1.07 (3H, m)。

[0672] 参考例158

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0673] [化186]



[0674] ジイソプロピルアミン (30 μL , 0.21 mmol) の THF (200 μL) 溶液を -78°C に冷却し、10分間攪拌し、1.6 M の n -ブチルリチウム ヘキサン溶液 (110 μL , 0.18 mmol) を -78°C で加え、 -40°C に昇温し、その後30分間攪拌した。再度 -78°C に冷却し、メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (41.5 mg, 0.069 mmol) の THF (400 μL) 溶液を反応溶液に滴下し、 -78°C で10分間攪拌後、 -40°C に昇温し、その後、10分間

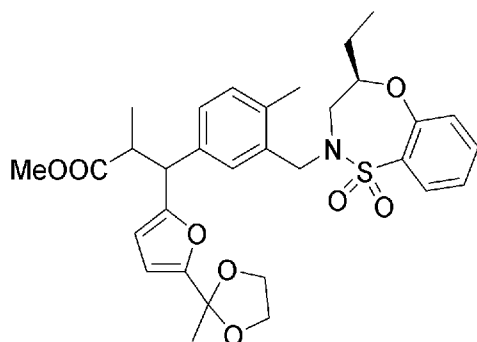
攪拌した。反応溶液にヨードメタン (90 μ L, 1.4 mmol) を加え, -40°C で15分間攪拌した後, 室温まで昇温し, 2時間攪拌した。反応溶液に水を加え, 酢酸エチルで抽出し, 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン/ TEA (v/v) =23/75/2) で精製し, 標題化合物 (31.2 mg, 74%) を茶色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.28–7.21 (2H, m), 7.18–7.04 (3H, m), 6.57–6.51 (1H, m), 4.59–4.57 (1H, m), 4.20–4.19 (1H, m), 4.07–3.94 (3H, m), 3.92–3.82 (3H, m), 3.78–3.69 (1H, m), 3.60–3.42 (3H, m), 3.16–3.08 (1H, m), 3.00–2.92 (1H, m), 2.37–2.33 (3H, m), 2.19–2.16 (3H, m), 1.74–1.62 (1H, m), 1.66–1.65 (3H, m), 1.53–1.37 (1H, m), 1.21–0.99 (6H, m)。

[0675] 参考例159

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]プロパノエートの製造

[0676] [化187]



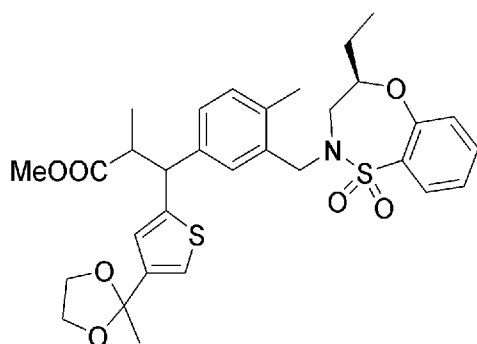
[0677] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)フラン-2-イル]プロパノエート (55.7 mg, 0.098 mmol)、1M LDA THF/ヘキサン溶液 (150 μ L, 0.15 mmol)、ヨードメタン (106 μ L, 1.7 mmol)、及びTHF (0.6 mL) を原料として用い、参考例15

7と同様に操作して標題化合物 (40.1 mg, 79%) を無色油状物質として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.28–7.23 (1H, m), 7.22–7.04 (4H, m), 6.18–6.14 (1H, m), 6.01–5.92 (1H, m), 4.58–4.51 (1H, m), 4.15–4.08 (1H, m), 4.04–3.94 (5H, m), 3.85–3.71 (2H, m), 3.63–3.44 (3H, m), 3.23–3.16 (1H, m), 2.98–2.93 (1H, m), 2.35–2.31 (3H, m), 1.69–1.66 (4H, m), 1.52–1.48 (1H, m), 1.16–0.98 (6H, m)。

[0678] 参考例160

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフエン-2-イル]プロパノエートの製造

[0679] [化188]



[0680] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフエン-2-イル]プロパノエート (83 mg, 0.14 mmol)、THF (0.9 mL)、2M LDA THF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液 (92 μL , 0.18 mmol)、及びヨードメタン (133 μL , 2.1 mmol) を原料として用い、参考例157と同様に操作して標題化合物 (58.0 mg, 81%) を無色油状物質として得た。標題化合物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製で2つの異性体混合物に分けることができ、保持時間の短い isomer 1 (17.0 mg) と、保持時間の長い isomer 2 (30.7 mg) を無色油状物質として得た。

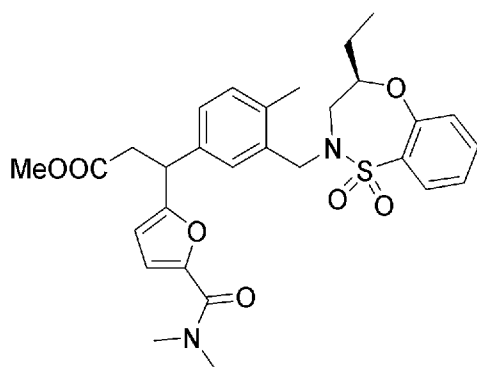
Isomer 1: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.28–7.25 (1H, m), 7.24–7.18 (2H, m), 7.11–7.08 (3H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz), 4.57–4.56 (1H, m), 4.24–4.23 (1H, m), 4.03–3.99 (3H, m), 3.85–3.68 (4H, m), 3.43 (3H, s), 3.19–3.12 (1H, m), 2.96–2.91 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.73–1.69 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.51–1.44 (1H, m), 1.20–1.19 (3H, m), 1.24–1.09 (3H, m)。

Isomer 2: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.28–7.24 (1H, m), 7.22–7.19 (1H, m), 7.16–7.14 (2H, m), 7.09–7.07 (1H, m), 7.03 (1H, br s), 6.83 (1H, br s), 4.60–4.57 (1H, m), 4.28–4.27 (1H, m), 4.04–3.97 (3H, m), 3.87–3.69 (4H, m), 3.58 (3H, br s), 3.19–3.12 (1H, m), 2.97–2.93 (1H, m), 2.36–2.34 (3H, m), 1.71–1.67 (1H, m), 1.62–1.61 (3H, m), 1.46–1.37 (1H, m), 1.11–1.03 (6H, m)。

[0681] 参考例161

メチル 3-[5-(ジメチルカルバモイル)フラン-2-イル]-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0682] [化189]



[0683] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエート (43 mg, 0.08 mmol) のTHF (2

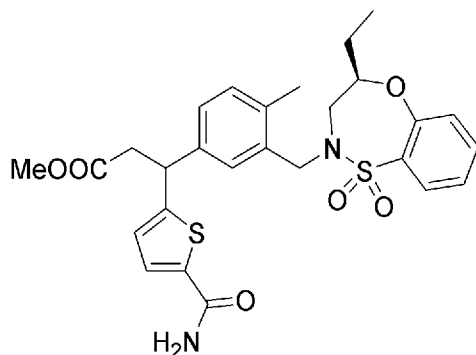
.0 mL) 溶液に、 -78°C で1M LDA THF溶液 (96 μL , 0.096 mmol) を加えた。反応混合物を -78°C で20分間、 -40°C で15分間攪拌した。ヨードメタン (100 μL , 1.6 mmol) を加え、室温で3時間半攪拌した後、水で反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 3/7 $\rightarrow$ 1/1) で精製し、標題化合物 (26.4 mg, 60%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.15–7.10 (3H, m), 6.90 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.10 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.56–4.52 (2H, m), 4.04–3.99 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J = 14$ Hz), 3.76–3.69 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.13–2.86 (9H, m), 2.32 (3H, s), 1.75–1.65 (1H, m), 1.52–1.42 (1H, m), 1.08 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0684] 参考例162

メチル 3-(5-カルバモイルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0685] [化190]



[0686] メチル 3-{5-[(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル]チオフェン-2-イル}-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (83.4 mg, 0.12 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、アルゴン雰囲気下、T

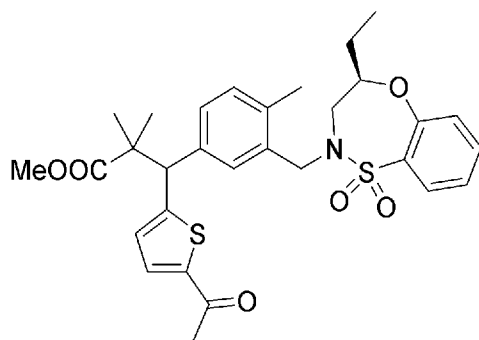
FA (750 μ L, 9.8 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、メタノール／ジクロロメタン (1/10) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (99.4 mg, quant.) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (2H, br s), 7.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.81–6.79 (1H, m), 6.01 (2H, br s), 4.70 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.57–4.55 (1H, m), 4.02–3.95 (1H, m), 3.82–3.69 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.09 (1H, dd, $J = 15.6, 7.6$ Hz), 3.02–2.91 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.72–1.62 (1H, m), 1.46–1.38 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0687] 参考例163

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0688] [化191]



[0689] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (29.8 mg, 0.079 mmol), (R)-4-エチル-3,4-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (27.8 mg, 0.12 mmol), 炭酸カリウム (33.9 mg, 0.25 mmol), およびテトラブチルアンモニウムヨード (5.7 mg, 0.015 mmol) のDMF (0.50 mL) 溶液を70℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチルを加え、水および

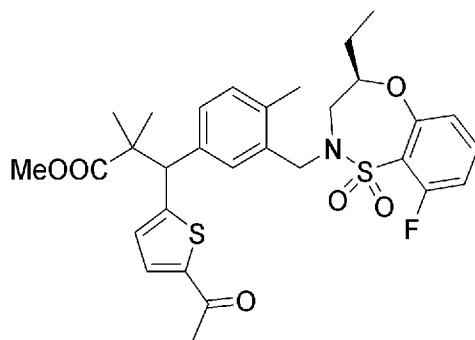
飽和食塩水で洗浄，有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し，減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 73/27→52/48）で精製し，標題化合物（43.1 mg, 96%）を白色固体としてを得た。

^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.55–7.50 (1H, m), 7.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.27–7.11 (5H, m), 6.97–6.95 (1H, m), 4.69–4.67 (1H, m), 4.56–4.55 (1H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.83–3.69 (2H, m), 3.60 (3H, brs), 2.97–2.90 (1H, m), 2.49–2.48 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.81–1.56 (1H, m), 1.51–1.35 (1H, m), 1.29 (3H, br s), 1.23/–1.21 (3H, m), 1.10–1.08 (3H, m)。

[0690] 参考例164

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-9-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0691] [化192]



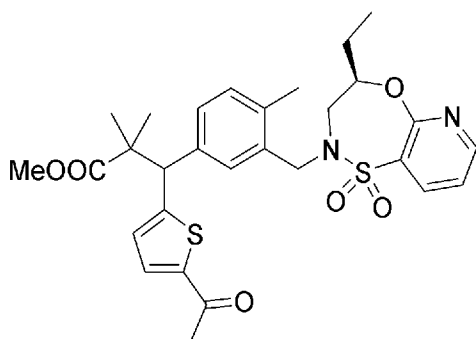
[0692] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (23.4 mg, 0.062 mmol), (R)-4-エチル-9-フルオロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (18.3 mg, 0.075 mmol), 炭酸カリウム (27.2 mg, 0.20 mol) およびテトラブチルアンモニウムヨード (5.3 mg, 0.014 mmol) およびDMF (1.0 mL) を原料として用い，参考例163と同様に操作して標題化合物 (31.8 mg, 88%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, dd, $J = 4.0, 1.6$ Hz), 7.44–7.39 (1H, m), 7.29/7.28 (1H, m), 7.25–7.22 (1H, m), 7.14 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.00–6.94 (3H, m), 4.72 (1H, s), 4.58–4.55 (1H, m), 4.50–4.43 (1H, m), 4.31–4.28 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.33 (1H, d, $J = 14.4, 4.0$ Hz), 3.10 (1H, d, $J = 14.4, 1.2$ Hz), 2.49 (3H, br s), 2.34 (3H, br s), 1.68–1.56 (1H, m), 1.55–1.45 (1H, m), 1.32 (3H, br s), 1.25 (3H, s), 1.02–1.01 (3H, m)。

[0693] 参考例165

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0694] [化193]



[0695] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (50 mg, 0.139 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (38.1 mg, 0.167 mmol)、トリフェニルホスフィン (73 mg, 0.278 mmol)、THF (0.4 mL)、及び2.2M DEADトルエン溶液 (126 μL , 0.278 mmol) を原料として用い、参考例12と同様に操作して標題化合物 (39.4 mg, 50%) を淡黄色油状物質として得た。

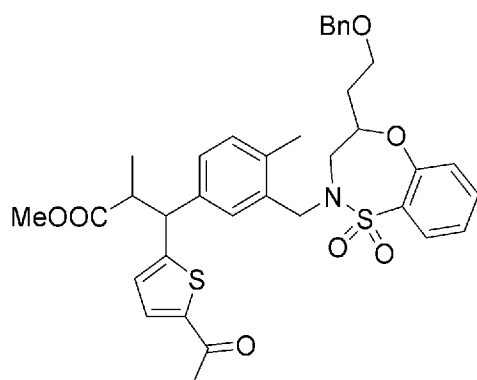
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51–8.49 (1H, m), 8.26 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.30–7.24 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 4.0$ Hz), 4.69 (1H, d, $J = 5.6$ Hz),

z), 4.47–4.42 (2H, m), 4.11–4.05 (1H, m), 3.62–3.59 (4H, m), 3.16 (1H, br d, J = 15.2 Hz), 2.50 (3H, s), 2.33 (3H, br s), 1.81–1.68 (1H, m), 1.60–1.52 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0696] 参考例166

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエートの製造

[0697] [化194]



[0698] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (22 mg, 0.064 mmol)、4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (23 mg, 0.070 mmol)、トリフェニルホスフィン (20.1 mg, 0.077 mmol)、THF (0.27 mL)、及び2.2M DEADトルエン溶液 (38 μ L, 0.083 mmol) を原料として用い、参考例12と同様に操作して標題化合物 (29.6 mg, 70%) を無色油状物質として得た。

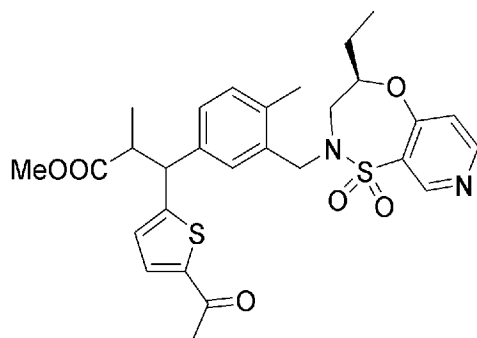
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 7.49 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.43 (1H, t, J = 4.0 Hz), 7.35–7.24 (6H, m), 7.14–7.09 (3H, m), 7.00 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 6.89 (1H, br t, J = 4.0 Hz), 4.60–4.47 (3H, m), 4.36–4.31 (2H, m), 3.87–3.73 (3H, m), 3.66–3.61 (1H, m), 3.59 (3H, br s), 3.25–3.18 (1H, m), 2.93–2.88 (1H, m), 2.43 (3H,

br s), 2.31 (3H, br s), 1.92-1.83 (1H, m), 1.67-1.60 (1H, m), 1.06 (3H, d, J = 7.2 Hz)。

[0699] 参考例167

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0700] [化195]



[0701] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエート (50 mg, 0.14 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (38.1 mg, 0.17 mmol)、トリフェニルホスフィン (43.7 mg, 0.17 mmol)、THF (3.7 mL)、及び2.2M DEADトルエン溶液 (100 μ L, 0.22 mmol) を原料として用い、参考例12と同様に操作して標題化合物 (24.8 mg, 31%) を無色油状物質として得た。

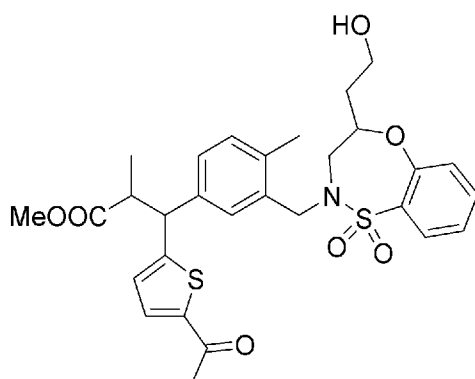
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J = 5.6, 2.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 4.0, 2.4 Hz), 7.17 (2H, s), 7.12-7.09 (2H, m), 6.93-6.92 (1H, m), 4.47-4.44 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 12.0 Hz), 4.21-4.09 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.51-3.41 (1H, m), 3.23-3.11 (2H, m), 2.47 (3H, br s), 2.33 (3H, s), 1.74-1.63 (1H, m), 1.56-1.47 (1H, m), 1.08-1.02 (6H, m)。

[0702] 参考例168

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)

-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0703] [化196]



[0704] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエート (126 mg, 0.19 mmol) のメタノール/ジクロロメタン (0.6 mL/0.4 mL) 溶液に、パラジウム炭素 (35.7 mg) を加え、室温で32時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/1→0/1) で精製し、標題化合物 (44.4 mg, 41%) を無色油状物質として得た。

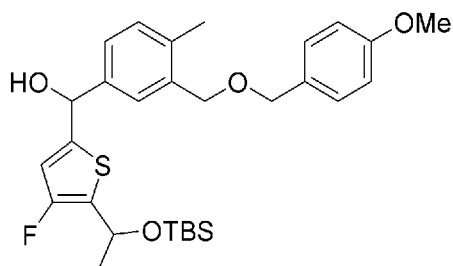
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.69–7.44 (3H, m), 7.29–7.22 (1H, m), 7.17–7.10 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.77–4.59 (1H, m), 4.44–4.33 (2H, m), 4.02–3.80 (4H, m), 3.60–3.55 (3H, m), 3.31–3.09 (1H, m), 2.92–2.81 (1H, m), 2.49–2.34 (6H, m), 1.96–1.77 (1H, m), 1.62–1.45 (1H, m), 1.07–1.00 (3H, m)。

[0705] 参考例169

(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)メタノールの製造

[0706]

[化197]



[0707] [1-(5-ブromo-3-フルオロチオフェン-2-イル)エトキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン (200 mg, 0.59 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液に-78 °Cで2M n-ブチルリチウム シクロヘキサン溶液 (354 μ L, 0.71 mmol) を加えた。混合物を-78 °Cで30分間攪拌し、3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルベンズアルデヒド (135.1 mg, 0.50 mmol) のTHF (1.5 mL) 溶液を加えた。反応混合物を-78 °Cで1.5時間攪拌し、室温に昇温した。混合物を1.5時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/0→95/5) で精製し、標題化合物 (168.3 mg, 63%) を無色油状物質として得た。

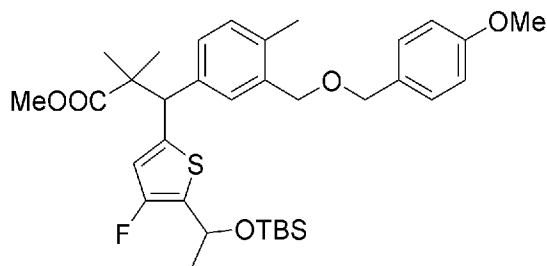
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (1H, br s), 7.22–7.16 (3H, m), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.82 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 6.40 (1H, d, J = 20.8 Hz), 5.76 (1H, br s), 5.09 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.44–4.43 (4H, m), 3.74 (3H, s), 2.32 (1H, br s), 2.25 (3H, s), 1.39–1.38 (3H, m), 0.82 (9H, br s), 0.01 (3H, br s), -0.05 (3H, br s)。

[0708] 参考例170

メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0709]

[化198]



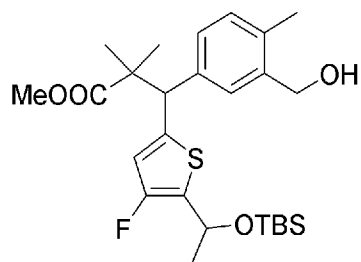
[0710] (5-{1-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]}メチル}-4-メチルフェニル)メタノール (210 mg, 0.40 mmol) のアセトニトリル (4.8 mL) 溶液に、トリクロロアセトニトリル (80 μ L, 0.79 mmol) と DBU (3 μ L, 0.020 mmol) を加えた。混合物を室温で45分間攪拌し、ジメチルケテン メチルトリメチルシリルアセタール (201 μ L, 0.99 mmol) 、及びビス-(トリフルオロメタンスルホニル)イミド (11.1 mg, 0.040 mmol) のアセトニトリル (111 μ L) 溶液を加え、室温で3.5時間攪拌した。混合物に飽和炭酸カリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/0→85/15) で精製し、標題化合物 (184.3 mg, 76%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25–7.22 (3H, m), 7.13 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 8.0, 3.2 Hz), 6.84 (2H, br d, J = 8.8 Hz), 6.55 (1H, d, J = 19.6 Hz), 5.07 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.45–4.41 (5H, m), 3.77 (3H, s), 3.54 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.39–1.36 (3H, m), 1.24 (3H, s), 1.15 (3H, s), 0.82 (9H, br s), 0.001 (3H, br s), –0.07 (3H, br s)。

[0711] 参考例171

メチル 3-(5-{1-[(*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0712] [化199]



[0713] メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフエニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (204 mg, 0.33 mmol)、ジクロロメタン (2.9 mL)、水 (290 μ L)、及びDDQ (82.6 mg, 0.36 mmol) を原料として用い、参考例25と同様に操作して標題化合物 (109.3 mg, 66%) を無色油状物質として得た。

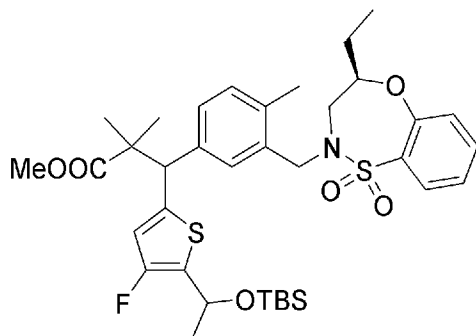
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (1H, s), 7.18 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 19.6$ Hz), 5.12 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.67 (2H, br s), 4.50–4.47 (1H, m), 3.60 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.59 (1H, br s), 1.43–1.42 (3H, m), 1.29 (3H, s), 1.20 (3H, br s), 0.87 (9H, br s), 0.054–0.051 (3H, m), 0.00–0.015 (3H, m)。

[0714] 参考例172

メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフエニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0715]

[化200]



[0716] メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (65 mg, 0.13 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (33 mg, 0.15 mmol)、トリフェニルホスフィン (38 mg, 0.15 mmol)、THF (0.4 mL)、及び2.2M DEAD トルエン溶液 (78 μ L, 0.17 mmol) を原料として用い、参考例12と同様に操作して標題化合物 (66.2 mg, 71%) を白色固体として得た。

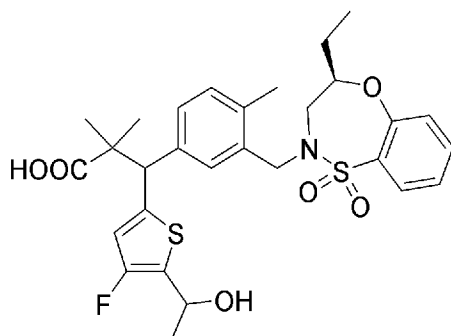
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.47 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.23–7.13 (3H, m), 7.11–7.07 (2H, m), 6.57–6.50 (1H, m), 5.09–5.06 (1H, m), 4.52–4.49 (1H, m), 4.42–4.38 (1H, m), 3.99–3.95 (1H, m), 3.80–3.65 (2H, m), 3.55 (3H, br s), 2.95–2.89 (1H, m), 2.29 (3H, br s), 1.69–1.59 (1H, m), 1.39–1.36 (4H, m), 1.22–1.21 (3H, m), 1.14–1.13 (3H, m), 1.06–1.02 (3H, m), 0.82–0.79 (9H, m), 0.004–0.009 (3H, m), –0.052–0.091 (3H, m)。

[0717] 参考例173

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

[0718]

[化201]



[0719] メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (87.2 mg, 0.12 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (0.5 mL/0.5 mL) 溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液 (310 μ L, 1.2 mmol) を加え、100 $^{\circ}$ C、1時間マイクロウェーブで攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (90.7 mg, quant.) を淡黄色油状物質として得た。

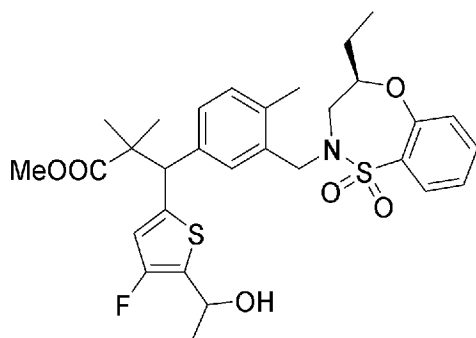
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.27–7.20 (4H, m), 7.13–7.11 (1H, m), 6.69–6.64 (1H, m), 5.13 (1H, q, $J = 6.4$ Hz), 4.58–4.48 (2H, m), 4.02–4.00 (1H, m), 3.86–3.73 (2H, m), 3.01–2.96 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.73–1.60 (1H, m), 1.52–1.48 (3H, m), 1.45–1.41 (1H, m), 1.29 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.10–1.06 (3H, m)。

[0720] 参考例174

メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0721]

[化202]



[0722] メチル 3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)- 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (66 mg, 0.094 mmol) のTHF (0.2 mL) 溶液に、1Nテトラブチルアンモニウムフルオリド THF溶液 (188 μ L, 0.19 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (62.1 mg, quant.) を白色固体として得た。

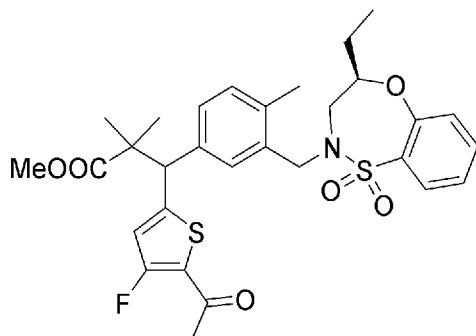
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.52 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.27–7.17 (4H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.63–6.61 (1H, m), 5.15 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.54–4.50 (1H, m), 4.48 (1H, br s), 4.05–4.01 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.76–3.70 (1H, m), 3.62 (3H, br s), 3.39–3.35 (1H, m), 3.00–2.95 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.72–1.66 (1H, m), 1.52–1.50 (3H, m), 1.48–1.42 (1H, m), 1.28 (3H, s), 1.19 (3H, br s), 1.09 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0723] 参考例175

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0724]

[化203]



[0725] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパノエート (62.1 mg, 0.094 mmol) のDMSO (0.4 mL) 溶液に、TEA (47 μ L, 0.34 mmol)、及びピリジン-三酸化硫黄コンプレックス (32.9 mg, 0.21 mmol) を加えた。反応混合物を室温で20時間攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (48.1 mg, 87%) を無色油状物質として得た。

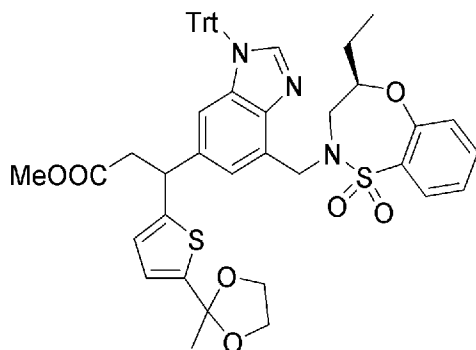
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.29–7.14 (5H, m), 6.75 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz), 4.57–4.54 (2H, m), 4.06–4.00 (1H, m), 3.85–3.82 (1H, m), 3.77–3.71 (1H, m), 3.64 (3H, br s), 3.00–2.93 (1H, m), 2.51 (3H, br s), 2.34 (3H, s), 1.71–1.65 (1H, m), 1.50–1.38 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.09–1.08 (3H, m)。

[0726] 参考例176

メチル 3-(4-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエートの製造

[0727]

[化204]



[0728] フラスコに(R)-4-エチル-2-{{6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-イル}メチル}-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (126.9 mg, 0.17 mmol), メチル (E)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]アクリレート (88.4 mg, 0.35 mmol) および[RhCl(cod)]₂ (9.3 mg, 0.019 mmol) を加え, アルゴン置換した。その後, 1,4-ジオキサン/水 (1/1) (0.8 mL) およびTEA (75 μ L, 0.54 mmol) を加え, マイクロウェーブで140 $^{\circ}$ C, 3時間加熱した。反応溶液を室温に戻し, 酢酸エチルで希釈し, 水および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 71/29 $\rightarrow$ 1/1)で精製し, 標題化合物 (86.6 mg, 58%) を薄黄色固体として得た。

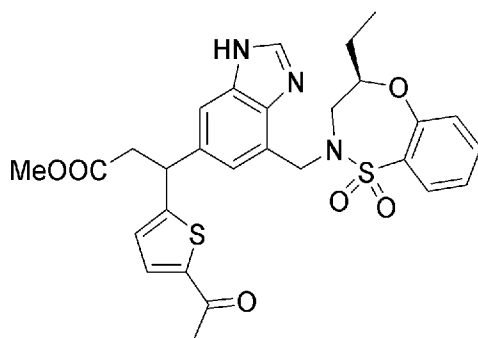
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.78 (1H, s), 7.47-7.42 (1H, m), 7.31-7.26 (9H, m), 7.22-7.18 (1H, m), 7.15-7.11 (8H, m), 6.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.29-6.26 (2H, m), 4.77 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.55-4.54 (1H, m), 4.48 (1H, q, J = 7.2 Hz), 4.03-3.84 (6H, m), 3.53 (3H, s), 3.29-3.23 (1H, m), 2.76-2.69 (1H, m), 2.59-2.51 (1H, m), 1.73-1.64 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.45-1.40 (1H, m), 1.03-1.02 (3H, m)。

[0729] 参考例177

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(4-{{(R)-4-エチル-1,1-ジオ

キシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル
}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)プロパノエートの製造

[0730] [化205]



[0731] メチル 3-(4-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1-トリチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (49.8 mg, 0.058 mmol) のジクロロメタン (0.9 mL) 溶液にトリエチルシラン (0.1 mL), TFA (1.0 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性に調整し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 100/0→95/5) および分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 97/3) で精製し、標題化合物 (23.2 mg, 70%) を白色固体として得た。

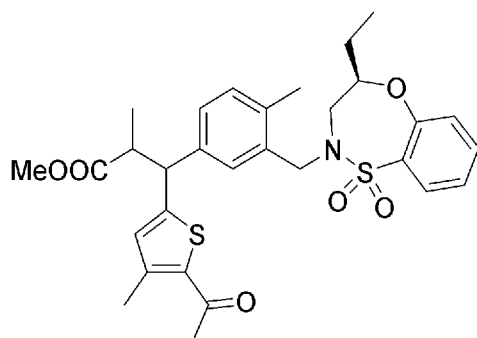
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.6 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.74 (1H, s), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52–7.48 (1H, m), 7.31–7.24 (2H, m), 6.91 (1H, s), 6.88 (1H, br s), 4.87 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.75–4.72 (1H, m), 4.15–4.07 (1H, m), 3.97–3.93 (1H, m), 3.74–3.71 (1H, m), 3.60 (3H, br s), 3.21–3.07 (3H, m), 2.47 (3H, s), 1.82–1.74 (1H, m), 1.59–1.51 (1H, m), 1.15–1.14 (3H, m)。

[0732] 参考例178

メチル 3-(5-アセチル-4-メチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-

1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0733] [化206]



[0734] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (31.2 mg, 0.05 mmol) のTHF (0.5 mL) 溶液に, 1 M 塩酸 (0.1 mL, 0.1 mmol) を加え, 室温で1時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し, 水および飽和食塩水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除き, 標題化合物 (26.7 mg, 92%) を茶透明な油状物質として得た。

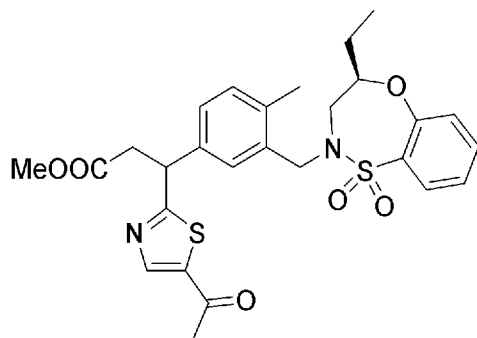
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.26 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17–7.07 (3H, m), 6.77–6.32 (1H, m), 4.60–4.53 (1H, m), 4.30–4.25 (1H, m), 4.06–3.98 (1H, m), 3.89–3.79 (1H, m), 3.75–3.68 (1H, m), 3.62–3.46 (3H, m), 3.24–3.14 (1H, m), 2.99–2.92 (1H, m), 2.47–2.42 (6H, m), 2.34–2.31 (3H, m), 1.73–1.62 (1H, m), 1.49–1.33 (1H, m), 1.11–1.04 (6H, m)。

[0735] 参考例179

メチル 3-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-プロパノエートの製造

[0736]

[化207]



[0737] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-イル]プロパノエート (23.7 mg, 0.040 mmol) のTHF (0.5 mL) 溶液に1 M塩酸 (0.1 mL) を加え, 2時間攪拌した。さらに, 6M塩酸 (0.1 mL) を加え, 室温で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し, 水で洗浄し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除き, 標題化合物 (19.0 mg, 89%) を白色油状物質として得た。

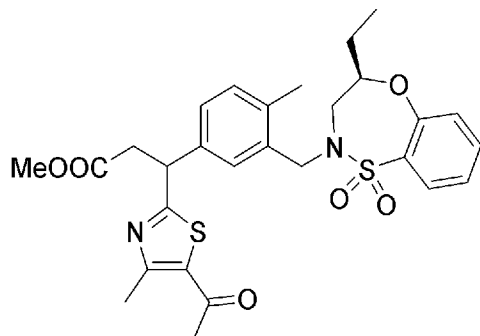
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (1H, br s), 7.89 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.52 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.28-7.24 (1H, m), 7.22-7.14 (4H, m), 4.79 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.57-4.55 (1H, m), 4.07-3.97 (1H, m), 3.84-3.81 (1H, m), 3.76-3.66 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.43-3.42 (1H, m), 3.02-2.96 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.35 (3H, br s), 1.75-1.64 (1H, m), 1.51-1.39 (1H, m), 1.09-1.07 (3H, m)。

[0738] 参考例180

メチル 3-(5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-プロパノエートの製造

[0739]

[化208]



[0740] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チアゾール-2-イル]プロパノエート (32.8 mg, 0.06 mmol) のTHF (0.5 mL) 溶液に, 3M塩酸 (0.1 mL, 0.3 mmol) を加え, 室温で5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え, 水および飽和食塩水で洗浄し, 有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1→ジクロロメタン/メタノール = 98/2) で精製し, 標題化合物 (24.8 mg, 82%) を白色固体として得た。

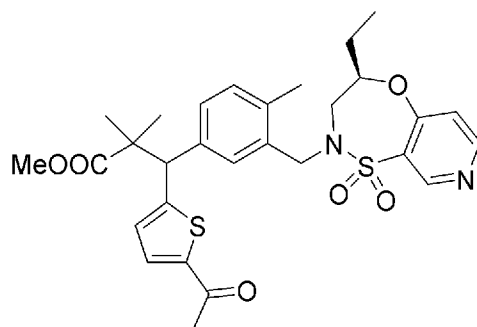
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.28–7.24 (1H, m), 7.22–7.15 (4H, m), 4.73 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.58–4.56 (1H, m), 4.07–3.98 (1H, m), 3.85–3.82 (1H, m), 3.76–3.70 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.43–3.42 (1H, m), 3.01–2.94 (2H, m), 2.68 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.36 (3H, br s), 1.77–1.62 (1H, m), 1.52–1.38 (1H, m), 1.11–1.05 (3H, m)。

[0741] 参考例181

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0742]

[化209]



[0743] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (87.4 mg, 0.231 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (52.7 mg, 0.231 mmol)、炭酸カリウム (96.0 mg, 0.693 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムヨード (17.1 mg, 0.046 mmol) のDMF (6.9 mL) 溶液を室温で3.5時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 67/33→46/54) で精製し、標題化合物 (181.0 mg, quant.) を薄黄色油状物質として得た。

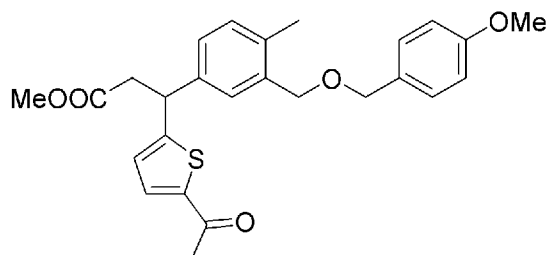
^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, s), 8.66 (1H, dd, J = 5.6, 1.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 4.0, 1.6 Hz), 7.24–7.20 (2H, m), 7.16–7.14 (1H, m), 7.12–7.08 (1H, m), 6.98–6.96 (1H, m), 4.70/4.69 (1H, s), 4.46–4.37 (2H, m), 4.22–4.16 (1H, m), 3.60 (3H, br s), 3.53–3.44 (1H, m), 3.18–3.12 (1H, m), 2.50 (3H, br s), 2.32 (3H, br s), 1.72–1.63 (1H, m), 1.54–1.47 (1H, m), 1.30 (3H, br s), 1.24–1.22 (3H, m), 1.07–1.02 (3H, m)。

[0744] 参考例182

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0745]

[化210]



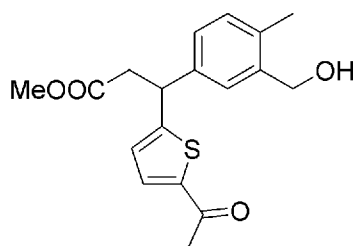
[0746] メチル 3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-5-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (297.6 mg, 0.60 mmol) のテトラヒドロフラン (1.8 mL) 溶液に 2 N 塩酸 (0.9 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (230.4 mg, 85%) を薄黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.28–7.24 (3H, m), 7.11 (2H, br s), 6.90–6.86 (3H, m), 4.74 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.48 (2H, s), 4.47 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.15–3.00 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.27 (3H, s)。

[0747] 参考例183

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]プロパノエートの製造

[0748] [化211]



[0749] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (230.4 mg, 0.509 mmol) のジクロロメタン/水 (10/1) (5.28 mL) 溶液に、0 °CでDDQ (231.1 mg,

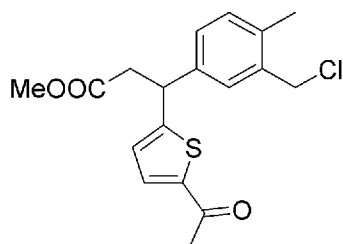
1.02 mmol) を加えた。混合物は室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 57/43→36/64）で精製し、標題化合物（149.6 mg, 85%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.29 (1H, br s), 7.10 (2H, br s), 6.87 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.64 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.15–3.01 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

[0750] 参考例184

メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]プロパノエートの製造

[0751] [化212]



[0752] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]プロパノエート (150.0 mg, 0.45 mmol) および塩化リチウム (38.4 mg, 0.91 mmol) のジクロロメタン (3.5 mL) の懸濁液にDIPEA (115.7 μL , 0.68 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (41.8 μL , 0.54 mmol) を加え、室温で19時間攪拌した。反応溶液にジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 67/33→46/54）で精製し、標題化合物 (105.0 mg, 67%) を無色油状物質として得た。

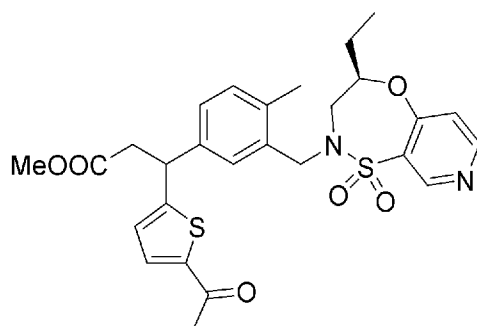
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.21 (1H, br s),

7.15 (2H, br s), 6.87 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz), 4.74 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.56 (2H, s), 3.62 (3H, s), 3.15–3.00 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.38 (3H, s)。

[0753] 参考例185

メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0754] [化213]



[0755] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]プロパノエート (35.0 mg, 0.10 mmol), (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (23.0 mg, 0.10 mmol), 炭酸カリウム (41.5 mg, 0.30 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムヨード (7.4 mg, 0.02 mmol) のDMF (3.0 mL)溶液を室温で4時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 55/45→36/64) で精製し、標題化合物 (48.2 mg, 89%) を無色油状物質として得た。

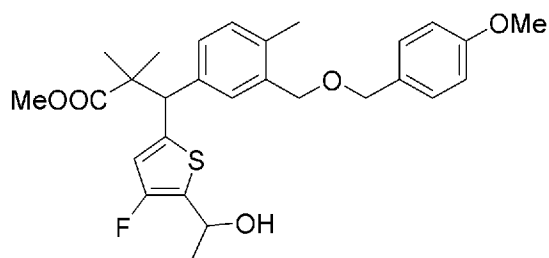
^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.50 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz), 7.17 (2H, br s), 7.11–7.08 (2H, m), 6.88 (1H, br d, $J = 4.0$ Hz), 4.73 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.45–4.37 (2H, m), 4.16–4.09 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.51–3.43 (1H, m), 3.17–3.09 (2H, m), 3.

05-3.00 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.74-1.65 (1H, m), 1.56-1.50 (1H, m), 1.04 (3H, br t, J = 7.6 Hz)。

[0756] 参考例186

メチル 3-[4-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0757] [化214]



[0758] メチル3-(5-{1-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル}-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (131.8 mg, 0.21 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液に、1Nテトラブチルアンモニウムフルオリド THF溶液 (550 μ L, 0.55 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去で除き、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 76/24→55/45) で精製し、標題化合物 (95.5 mg, 94%) を無色の油状として得た。

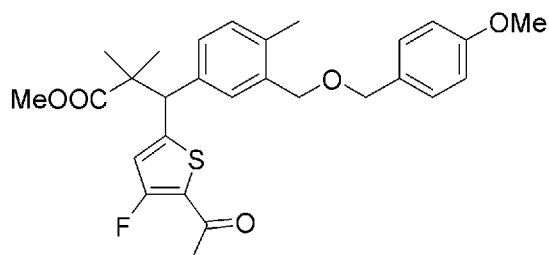
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.27 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.64, 6.63 (each 0.5H, s), 5.18-5.12 (1H, m), 4.51-4.48 (5H, m), 3.82 (3H, s), 3.61 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.87 (1H, br s), 1.51, 1.50 (each 1.5H, d, J = 6.4 Hz, thiophene β - CH_3 regioisomers), 1.30 (3H, s), 1.20 (3H, s)。

[0759] 参考例187

メチル 3-[5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル]-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート

の製造

[0760] [化215]



[0761] メチル 3-[4-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (95.5 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、二酸化マンガン (822.2 mg, 9.45 mmol) を加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。さらに二酸化マンガン (317.7 mg, 3.65 mmol) を加え、室温で1時間が攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 86/14→65/35) で精製し、標題化合物 (92.1 mg, 97%) を無色の油状物質として得た。

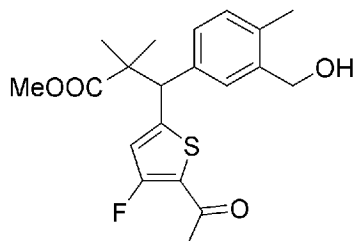
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.27 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, s), 4.55 (1H, s), 4.49 (2H, s), 4.48 (2H, s), 3.82 (3H, s), 3.62 (3H, s), 2.51, 2.50 (each 1.5H, s), 2.28 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.21 (3H, s)。

[0762] 参考例188

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0763]

[化216]



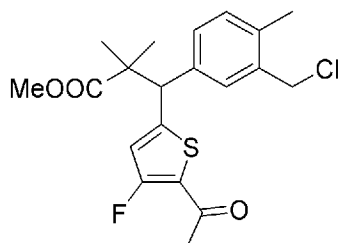
[0764] メチル 3-[5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル]-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (92.1 mg, 0.18 mmol)、ジクロロメタン (2.5 mL)、水 (250 μ L)、及びDDQ (63.9 mg, 0.28 mmol) を原料として用い、参考例25と同様に操作して標題化合物 (65.7 mg, 94%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.75 (1H, s), 4.67 (2H, s), 4.55 (1H, s), 3.63 (3H, s), 2.50, 2.49 (each 1.5H, s, acetyl regioisomers), 2.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.20 (3H, s)。

[0765] 参考例189

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0766] [化217]



[0767] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]プロパノエート (65.7 mg, 0.17 mmol) および塩化リチウム (40.1 mg, 0.95 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) の懸濁液にDIPEA (90 μ L, 0.52 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (27 μ L, 0.35 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水

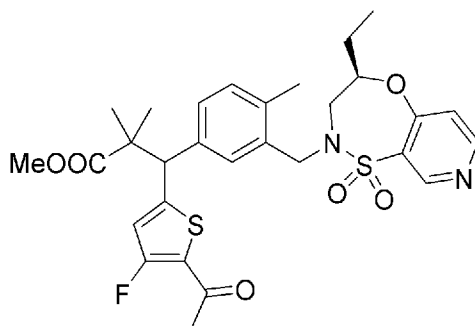
溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除き、標題化合物 (71.8 mg, quant.) を薄茶色の透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.76 (1H, s), 4.57 (2H, s), 4.44 (1H, s), 3.64 (3H, s), 2.514, 2.507 (each 1.5H, s), 2.39 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.22 (3H, s)。

[0768] 参考例190

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0769] [化218]



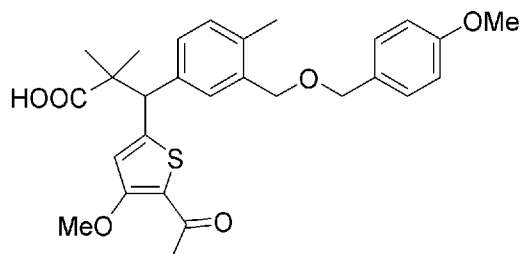
[0770] メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (0.17 mmol), (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (41.0 mg, 0.18 mmol), 炭酸カリウム (72.3 mg, 0.52 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムヨード (13.1 mg, 0.035 mmol) のDMF (1.0 mL)溶液を室温で2時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 57/43→36/64) で精製し、標題化合物 (93.7 mg, 92%) を無色の油状として得た。

^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, s), 8.65 (1H, dd, $J = 5.6, 0.4$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.17–7.14 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J = 5.6, 2.0$ Hz), 6.76, 6.75 (each 0.5H, s), 4.55, 4.54 (each 0.5H, s), 4.47–4.36 (2H, m), 4.16, 4.14 (each 0.5H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.640, 3.639 (each 1.5H, s), 3.51–3.43 (1H, m), 3.17 (1H, dt, $J = 15.2, 2.8$ Hz), 2.51, 2.50 (each 1.5H, s), 2.33, 2.32 (each 1.5H, s), 1.74–1.63 (1H, m), 1.60–1.49 (1H, m), 1.30, 1.29 (each 1.5H, s), 1.20 (3H, s), 1.05 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0771] 参考例191

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{(4-メトキシベンジル)オキシ}メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸の製造

[0772] [化219]

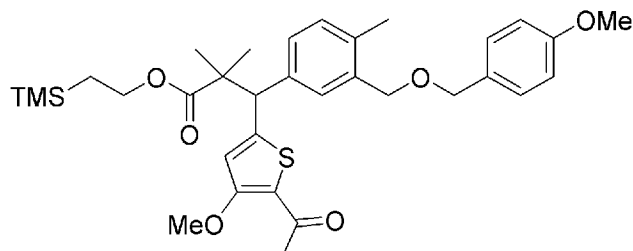


[0773] メチル 3-[5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル]-3-(3-{(4-メトキシベンジル)オキシ}メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (609.6 mg, 1.2 mmol)、メタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (10.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 mL, 20 mmol) を原料として用い、実施例 43と同様に操作して標題化合物 (497.2 mg, 82%) を橙色固体として得た。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.73 (1H, s), 4.63 (1H, s), 4.48 (4H, s), 3.87 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.34 (3H, s), 1.25 (3H, s)。

[0774] 参考例192

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0775] [化220]



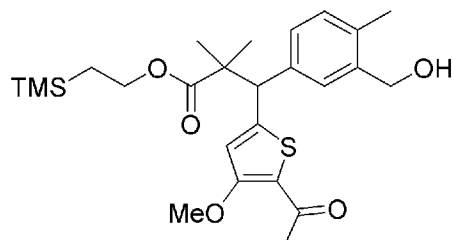
[0776] 3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (491.7 mg, 1.0 mmol) およびHBTU (568.4 mg, 1.5 mmol) のジメチルホルムアミド (5.0 mL) 溶液に、2-(トリメチルシリル)エタノール (520 μ L, 3.0 mmol)、DIPEA (430 μ L, 3.0 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (63.5 mg, 0.52 mmol) を加えた。室温で22時間攪拌した後、さらにDMAP (63.1 mg, 0.52 mmol) を加え、室温で3時間攪拌し、さらに、2-(トリメチルシリル)エタノール (280 μ L, 2.0 mmol)、DMAP (119.5 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で19.5時間攪拌した後、反応溶液をヘキサン/酢酸エチル (1/1) で希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 86/14→65/35) で精製し、標題化合物 (409.4 mg, 69%) を黄透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31–7.26 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.71 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.48 (4H, s), 4.10–4.05 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.81 (3H, s), 2.46, (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.21 (3H, s), 0.89–0.86 (2H, m), 0.01 (9H, s)。

[0777] 参考例193

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-
3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート
の製造

[0778] [化221]



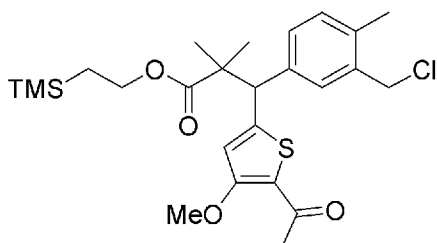
[0779] 2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (409.3 mg, 0.69 mmol)、ジクロロメタン (6.0 mL)、水 (600 μ L)、及びDDQ (188.4 mg, 0.83 mmol) を原料として用い、参考例25と同様に操作して標題化合物 (316.9 mg, 97%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.73 (1H, s), 4.67 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.62 (1H, s), 4.10-4.06 (2H, m), 3.91 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.56 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 1.32 (3H, s), 1.22 (3H, s), 0.90-0.86 (2H, m), 0.02 (9H, s)。

[0780] 参考例194

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0781] [化222]



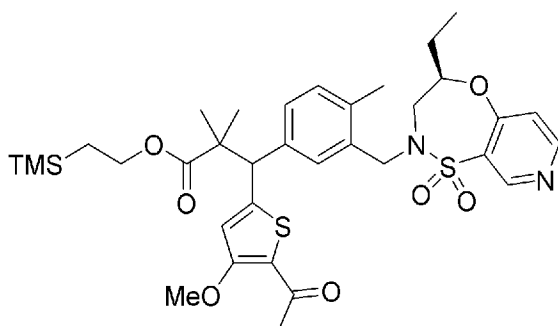
[0782] 2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (101.8 mg, 0.22 mmol) および塩化リチウム (49.6 mg, 1.2 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) の懸濁液にDIPEA (115 μ L, 0.66 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (34 μ L, 0.44 mmol) を加え、室温で15.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除き、標題化合物 (110.3 mg, quant.) を薄茶色の透明な油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26–7.23 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.72 (1H, s), 4.60 (1H, s), 4.56 (2H, s), 4.09–4.05 (2H, m), 3.91 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.46 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.22 (3H, s), 0.88–0.84 (2H, m), 0.10 (9H, s)。

[0783] 参考例195

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエートの製造

[0784] [化223]



[0785] 2-(トリメチルシリル)エチル 3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (参考例194で合成した化合物のすべての量) , (R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-

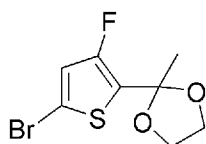
2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (51.0 mg, 0.22 mmol)、炭酸カリウム (59.6 mg, 0.43 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムヨード (18.8 mg, 0.051 mmol) のDMF (1.0 mL) 溶液を25 °Cで1時間攪拌した後、さらに40 °Cで1時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) を加え、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 63/37→42/58) で精製し、標題化合物 (154.1 mg, quant.) を無色透明な油状物質として得た。

¹H NMR (400 Mz, CDCl₃) δ 9.01 (1H, s), 8.66, 8.65 (each 0.5H, d, J = 5.6 Hz), 7.24–7.22 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.10, 7.09 (each 0.5H, d, J = 5.6 Hz), 6.76, 6.75 (each 0.5H, s), 4.60, 4.59 (each 0.5H, s), 4.45–4.36 (2H, m), 4.16–4.05 (3H, m), 3.933, 3.932 (each 1.5H, s), 3.53–3.44 (1H, m), 3.18–3.11 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.73–1.61 (1H, m), 1.58–1.46 (1H, m), 1.30 (3H, s), 1.21, 1.20 (each 1.5H, s), 1.05, 1.03 (each 1.5H, t, J = 7.2 Hz), 0.90–0.86 (2H, m), 0.02, 0.01 (each 4.5H, s)。

[0786] 参考例196

2-(5-ブromo-3-フルオロチオフエン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソランの製造

[0787] [化224]



[0788] 1-(5-ブromo-3-フルオロチオフエン-2-イル)エタン-1-オン (350.0 mg, 1.57 mmol)、エチレングリコール (0.957 mL, 17.3 mmol)、p-TsOH · H₂O (15.0 mg, 0.08 mmol)、及びトルエン (9.7 mL) を原料として用い、参考例76と同様に操作して標題化合物 (386.9 mg, 92%) を淡褐色油状物質として得た。

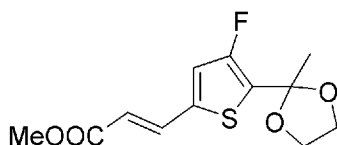
。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 (1H, br s), 4.07–4.03 (2H, m), 4.02–3.97 (2H, m), 1.77 (3H, s)。

[0789] 参考例197

メチル (E)-3-[4-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]アクリレートの製造

[0790] [化225]



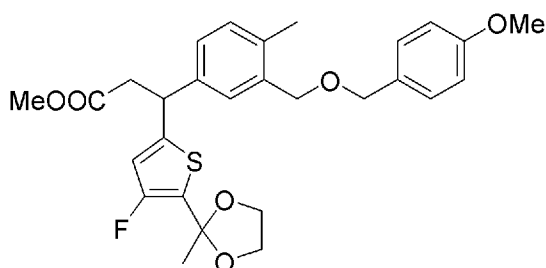
[0791] 2-(5-ブromo-3-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチル-1,3-ジオキソラン (150 mg, 0.56 mmol)、テトラブチルアンモニウムクロリド (7.8 mg, 0.028 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (45.9 mg, 0.056 mmol)、DMA (0.74 mL)、アクリル酸メチル (151 μL , 1.7 mmol)、及びN,N-ジシクロヘキシルメチルアミン (359 μL , 1.7 mmol) を原料として用い、参考例88と同様に操作して標題化合物 (86.3 mg, 56%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.20 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 4.10–4.03 (2H, m), 4.02–3.99 (2H, m), 3.79 (3H, s), 1.80 (3H, s)。

[0792] 参考例198

メチル 3-[4フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエートの製造

[0793] [化226]



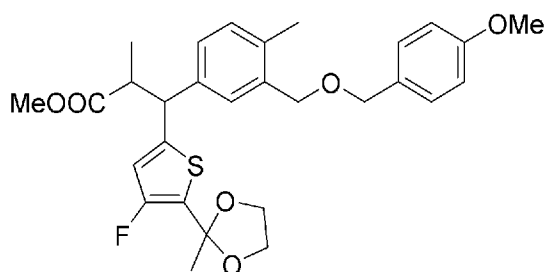
[0794] 2-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (46.7 mg, 0.13 mmol)、メチル (E)-3-[4-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]アクリレート (86.3 mg, 0.32 mmol)、および[RhCl(cod)]₂ (6.3 mg, 0.013 mmol) のトルエン (0.48 mL) 溶液にアルゴン雰囲気化、2N水酸化カリウム溶液 (32 μ L, 0.063 mmol) を加え、100 $^{\circ}$ C、1.5時間加熱した。この混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) =87/13 $\rightarrow$ 66/34) で精製し、標題化合物 (43.7 mg, 67%) を淡黄色油状物質として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (2H, br d, J = 6.8 Hz), 7.21 (1H, br s), 7.13–7.07 (2H, m), 6.89 (2H, br d, J = 6.8 Hz), 6.52 (1H, br s), 4.55 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.48 (4H, br s), 4.01–3.91 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.06–2.92 (2H, m), 2.28 (3H, s), 1.74 (3H, s)。

[0795] 参考例199

メチル 3-[4-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0796] [化227]



[0797] メチル 3-[4フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフェン-2-イル]-3-(3-{[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (170 mg, 0.33 mmol) のTHF (2.0 mL) 溶液にアルゴン雰囲気下、-78 $^{\circ}$ Cで2M LDA THF/ヘプタン/エチルベンゼン溶液 (0.17 mL, 0.34

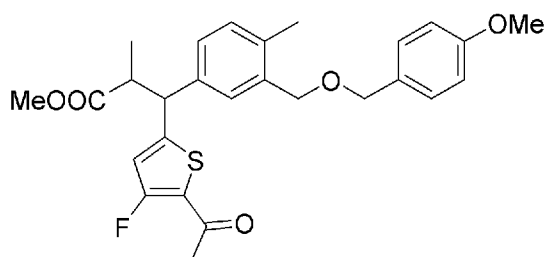
mmol) を加えた。反応混合物は -78°C で30分間攪拌した後、 -40°C で20分間攪拌した。ヨードメタン (0.3 mL, 4.9 mmol) を加え、混合物を室温に昇温し、3時間攪拌した。混合物に水を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 8%) で精製し、標題化合物 (141.1 mg, 81%) を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 7.24–7.20 (1H, m), 7.13–7.06 (2H, m), 6.90 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 6.61–6.52 (1H, m), 4.49 (4H, br s), 4.17–4.14 (1H, m), 3.98–3.89 (4H, m), 3.82 (3H, s), 3.63–3.43 (3H, m), 3.19–2.92 (1H, m), 2.28–2.25 (3H, m), 1.74–1.72 (3H, m), 1.23–1.02 (3H, m)。

[0798] 参考例200

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0799] [化228]



[0800] メチル 3-[4-フルオロ-5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフェン-2-イル]3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (243.2 mg, 0.46 mmol) のテトラヒドロフラン (3.5 mL) 溶液に2N塩酸 (1.2 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、標題化合物 (2

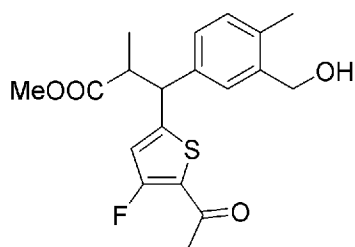
16.5 mg, 97%) を薄黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24–7.21 (1H, m), 7.14–7.06 (2H, m), 6.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.71–6.63 (1H, m), 4.50–4.46 (4H, m), 4.27–4.22 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.23–3.14 (1H, m), 2.50–2.48 (3H, m), 2.27–2.25 (3H, m), 1.24–1.06 (3H, m)。

[0801] 参考例201

メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエートの製造

[0802] [化229]



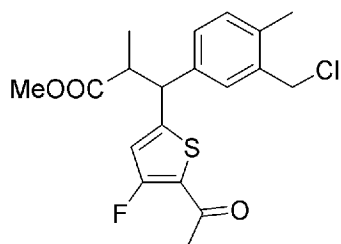
[0803] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (68.5 mg, 0.14 mmol) のジクロロメタン／水 (10/1) (3.5 mL) 溶液に、0 °CでDDQ (38.1 mg, 0.17 mmol) を加えた。混合物は室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 87/13→66/34) で精製し、標題化合物 (34.5 mg, 68%) を薄黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.26 (1H, m), 7.15–7.04 (2H, m), 6.73–6.65 (1H, m), 4.69–4.64 (2H, m), 4.28–4.23 (1H, m), 3.65–3.48 (3H, m), 3.26–2.98 (1H, m), 2.50–2.47 (3H, m), 2.30–2.28 (3H, m), 1.80 (1H, br s), 1.25–1.07 (3H, m)。

[0804] 参考例202

メチル3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエートの製造

[0805] [化230]



[0806] メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエート (30.4 mg, 0.083 mmol) および塩化リチウム (64.1 mg, 0.334 mmol) のジクロロメタン (0.75 mL) の懸濁液にDIPEA (42.7 μ L, 0.25 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (78 μ L, 0.17 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 97/3→76/24) で精製し、標題化合物 (23.0 mg, 72%) を薄黄色油状物質として得た。

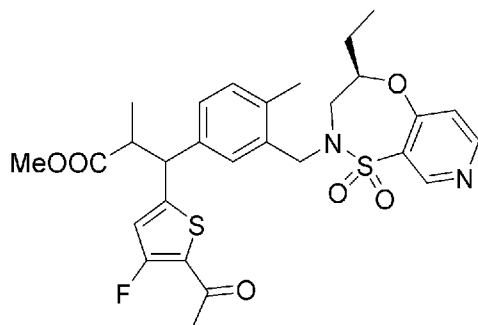
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21–7.11 (3H, m), 6.73–6.70 (1H, m), 4.57–4.55 (2H, m), 4.28–4.21 (1H, m), 3.66–3.48 (3H, m), 3.23–3.14 (1H, m), 2.51–2.48 (3H, m), 2.39–2.36 (3H, m), 1.25–1.07 (3H, m)。

[0807] 参考例203

メチル3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0808]

[化231]



[0809] メチル3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエート (23.0 mg, 0.06 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (13.7 mg, 0.06 mmol)、炭酸カリウム (24.9 mg, 0.18 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムヨード (4.4 mg, 0.012 mmol) のDMF (1.3 mL)溶液を室温で3時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、ヘキサン/酢酸エチル (4/6) を加え、水および飽和食塩水で洗浄、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 67/33→46/54) で精製し、標題化合物 (29.6 mg, 86%) を薄黄色油状物質として得た。

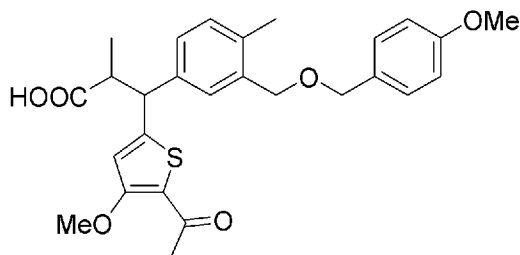
^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, s), 8.66 (1H, br d, $J = 5.6$ Hz), 7.20–7.08 (4H, m), 6.73–6.70 (1H, m), 4.49–4.40 (2H, m), 4.30–4.13 (2H, m), 3.66–3.40 (4H, m), 3.21–3.13 (2H, m), 2.51–2.48 (3H, m), 2.34–2.32 (3H, m), 1.75–1.65 (1H, m), 1.61–1.50 (1H, m), 1.24–1.03 (6H, m)。

[0810] 参考例204

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸の製造

[0811]

[化232]



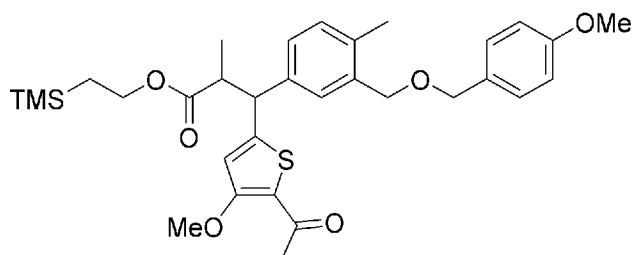
[0812] メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (216 mg, 0.45 mmol)、メタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (3.2 mL)、4 N水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 mL, 4.5 mmol) を原料として用い、参考例43と同様に操作して標題化合物 (248.9 mg, quant.) を褐色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.06 (5H, m), 6.90–6.87 (2H, m), 6.70–6.68 (1H, m), 4.49–4.44 (4H, m), 4.25–4.21 (1H, m), 3.91–3.80 (3H, m), 3.81 (3H, br s), 3.25–3.15 (1H, m), 2.44–2.42 (3H, m), 2.26–2.23 (3H, m), 1.25–1.07 (3H, m)。

[0813] 参考例205

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエートの製造

[0814] [化233]



[0815] 3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (248.9 mg, 0.52 mmol) およびHATU (294.3 mg, 0.77 mmol) のジメチルホルムアミド (4.7

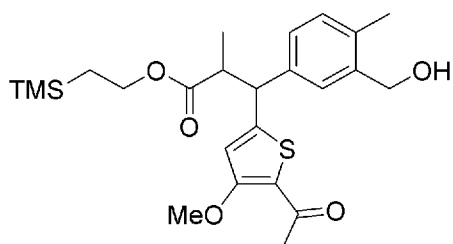
mL) 溶液に、2-(トリメチルシリル)エタノール (0.37 mL, 2.58 mmol)、DIP EA (0.27 mL, 1.55 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (126.1 mg, 1.03 mmol) を加えた。反応混合物を室温で22時間攪拌した後、水を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (v/v) = 100/0→85/15) で精製し、標題化合物 (74.7 mg, 25%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (1H, s), 7.09 (2H, s), 6.88 (2H, br d, $J = 8.8$ Hz), 6.67 (1H, s), 4.47 (2H, s), 4.43 (2H, s), 4.24 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.10–4.05 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.17–3.09 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.24 (3H, s), 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.89–0.85 (2H, m), –0.00 (9H, s)。

[0816] 参考例206

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエートの製造

[0817] [化234]



[0818] メチル 3-[5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル]-3-(3-[(4-メトキシベンジル)オキシ]メチル)-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (74.7 mg, 0.13 mmol)、ジクロロメタン (3 mL)、水 (0.17 mL)、及びDDQ (34.9 mg, 0.15 mmol) を原料として用い、参考例25と同様に操作して標題化合物 (57.9 mg, 98%) を無色油状物質として得た。

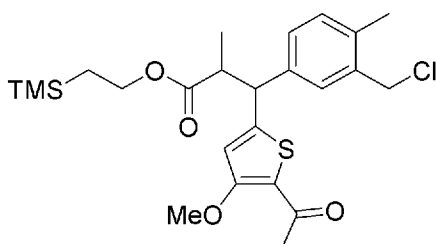
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (1H, s), 7.12 (2H, br s), 6.70 (1H, s)

, 4.67 (2H, br s), 4.27 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.15–4.04 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.19–3.12 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.72 (1H, br s), 1.06 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.91–0.87 (2H, m), 0.02 (9H, s)。

[0819] 参考例207

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-[3-(クロロメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエートの製造

[0820] [化235]



[0821] 2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエート (5.7.9 mg, 0.13 mmol) および塩化リチウム (26.5 mg, 0.63 mmol) のジクロロメタン (1.1 mL) の懸濁液にDIPEA (85.7 μ L, 0.50 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (29.0 μ L, 0.38 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除き、標題化合物 (77.1 mg, quant.) を淡黄色油状物質として得た。

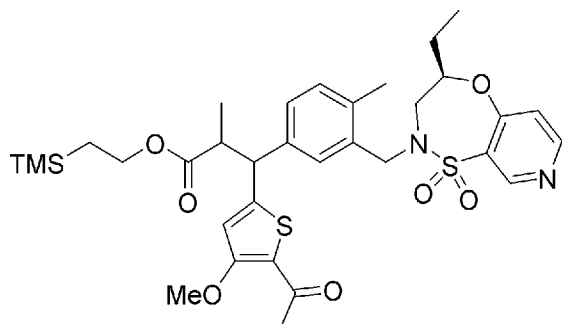
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (1H, s), 7.13 (2H, br s), 6.68 (1H, s), 4.55 (2H, s), 4.25 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 4.10–4.05 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.16–3.08 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.04 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 0.89–0.85 (2H, m), –0.00 (9H, s)。

[0822] 参考例208

2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノ

エートの製造

[0823] [化236]



[0824] 2-(トリメチルシリル)エチル 3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (75.0 mg, 0.16 mmol)、(R)-4-エチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (35.6 mg, 0.16 mmol)、炭酸カリウム (64.7 mg, 0.47 mmol)、およびテトラブチルアンモニウムヨージド (11.5 mg, 0.031 mmol) のDMF (3.4 mL)溶液を室温で7時間攪拌した。反応溶液に水を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1/1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去で除いた。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (v/v) = 67/33→46/54) で精製し、標題化合物 (54.2 mg, 52%) を淡黄色油状物質として得た。

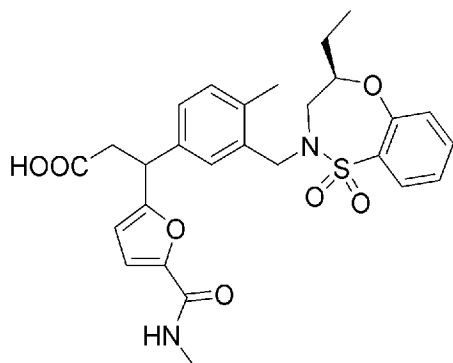
^1H NMR (400 Mz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, s), 8.66 (1H, br d, $J = 5.6$ Hz), 7.16–7.09 (4H, m), 6.72 (1H, s), 4.47–4.35 (2H, m), 4.29–4.08 (4H, m), 3.92 (3H, br s), 3.52–3.41 (1H, m), 3.19–3.09 (2H, m), 2.44 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.75–1.64 (1H, m), 1.57–1.49 (1H, m), 1.06–1.02 (6H, m), 0.92–0.87 (2H, m), 0.02 (9H, s)。

[0825] 実施例1

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

イル)フラン-2-イル]プロパン酸 (化合物26) の製造

[0826] [化237]



[0827] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエート (47.7 mg, 0.088 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン溶液 (2/1) (0.6 mL) に2N水酸化ナトリウム水溶液 (220 μ L, 0.44 mmol) を加え、室温で21時間攪拌した。1N塩酸を加え、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣は分取薄層クロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン(v/v) = 1/9) で精製し、標題化合物 (27.7 mg, 60%) を白色固体として得た。

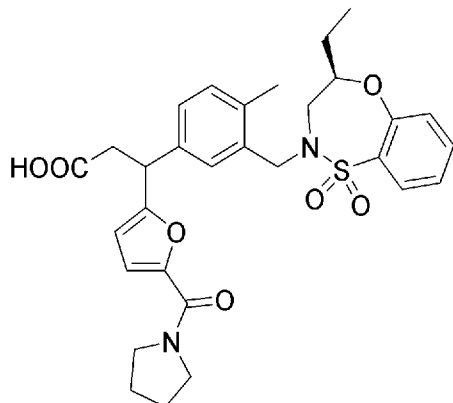
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.27–7.20 (3H, m), 7.12–7.06 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.59 (1H, br s), 6.14–6.21 (1H, m), 4.53–4.47 (2H, m), 4.01–3.97 (1H, m), 3.87–3.73 (2H, m), 3.13–2.87 (6H, m), 2.28 (3H, br s), 1.73–1.63 (1H, m), 1.50–1.40 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0828] 実施例2

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(ピロリジン-1-カルボニル)フラン-2-イル]プロパン酸 (化合物28) の製造

[0829]

[化238]



[0830] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエート (85 mg, 0.15 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (2/1) (0.75 mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (570 μ L, 1.1 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (38.3 mg, 47%) を淡黄色固体として得た。

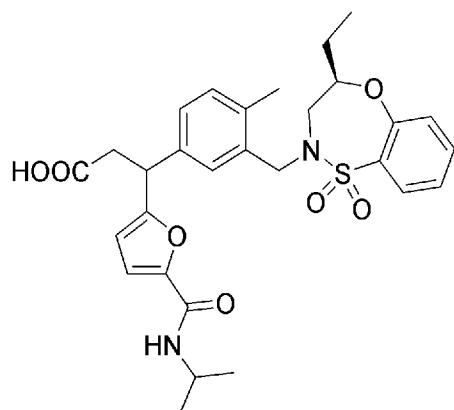
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.27–7.19 (2H, m), 7.12–7.10 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.09 (1H, br s), 4.55–4.51 (2H, m), 4.02–3.96 (1H, m), 3.77 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 3.76–3.66 (3H, m), 3.58 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.14 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz), 2.96 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 2.99–2.87 (2H, m), 2.31 (3H, s), 1.96–1.91 (2H, m), 1.88–1.71 (2H, m), 1.69–1.61 (1H, m), 1.48–1.42 (1H, m), 1.06–1.05 (3H, m)。

[0831] 実施例3

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(イソプロピルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパン酸 (化合物29) の製造

[0832]

[化239]



[0833] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(イソプロピルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエート (70 mg, 0.12 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (2/1) (0.75 mL)、2N水酸化ナトリウム水溶液 (510 μ L, 1.0 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (37.8 mg, 55%) を淡黄色固体として得た。

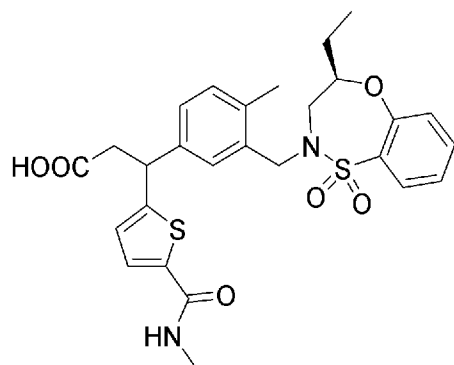
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.27–7.06 (5H, m), 6.95 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.10–6.09 (1H, m), 4.52–4.48 (2H, m), 4.22–4.14 (1H, m), 4.02–3.95 (1H, m), 3.85–3.71 (2H, m), 3.08–2.82 (3H, m), 2.30 (3H, br s), 1.72–1.62 (1H, m), 1.49–1.38 (1H, m), 1.20–1.18 (6H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0834] 実施例4

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフェン-2-イル]プロパン酸 (化合物21) の製造

[0835]

[化240]



[0836] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフェン-2-イル]プロパノエート (38.4 mg, 0.069 mmol)、メタノール (0.7 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (170 μ L, 0.68 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (18.8 mg, 51%) を淡黄色固体として得た。

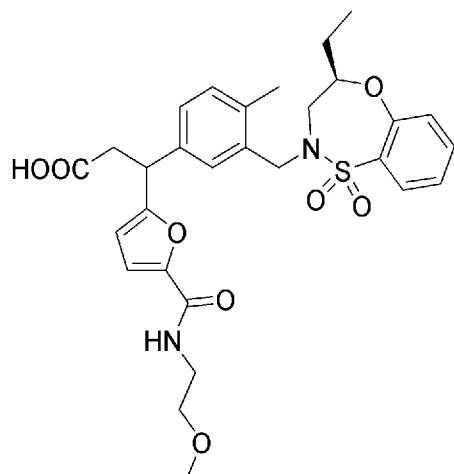
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.29–7.18 (3H, m), 7.12–7.06 (3H, m), 6.76–6.75 (1H, m), 6.32 (1H, br s), 4.65 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 4.53–4.52 (1H, m), 3.98–3.93 (1H, m), 3.81–3.67 (2H, m), 3.10–2.90 (3H, m), 2.87 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 1.67–1.56 (1H, m), 1.43–1.32 (1H, m), 1.04 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0837] 実施例5

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-[(2-メトキシエチル)カルバモイル]フラン-2-イル]プロパン酸 (化合物30) の製造

[0838]

[化241]



[0839] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-{5-[(2-メトキシエチル)カルバモイル]フラン-2-イル}プロパノエート (11.1 mg, 0.019 mmol)、メタノール (0.3 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (150 μ L, 0.6 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (10.8 mg, 9 2%) を白色固体として得た。

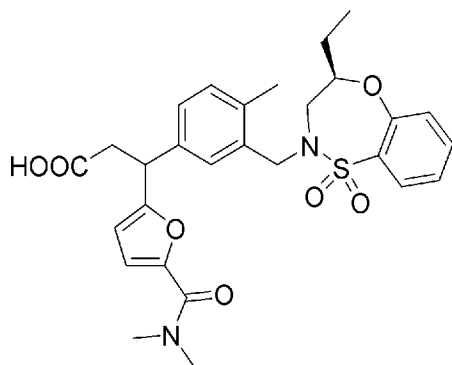
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16–7.11 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.77 (1H, br s), 6.10–6.09 (1H, m), 4.55–4.51 (2H, m), 4.01–3.98 (1H, m), 3.86–3.70 (2H, m), 3.58–3.53 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.16–3.09 (1H, m), 3.01–2.89 (2H, m), 2.32 (3H, br s), 1.73–1.63 (1H, m), 1.49–1.38 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0840] 実施例6

3-[5-(ジメチルカルバモイル)フラン-2-イル]-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物27) の製造

[0841]

[化242]



[0842] メチル 3-[5-(ジメチルカルバモイル)フラン-2-イル]-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (26 mg, 0.047 mmol)、メタノール (0.3 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (100 μ L, 0.4 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (10.1 mg, 38%) を淡黄色固体として得た。

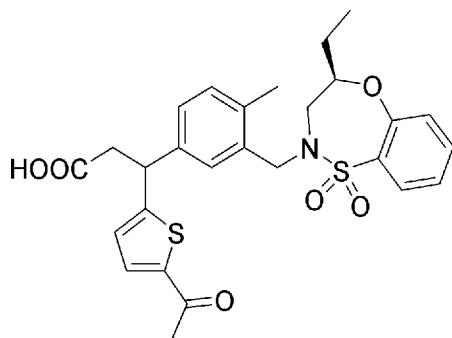
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (3H, br s), 6.88 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.08 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.55–4.51 (2H, m), 4.03–3.98 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 3.75–3.68 (1H, m), 3.16–2.86 (9H, m), 2.31 (3H, s), 1.72–1.63 (1H, m), 1.49–1.40 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0843] 実施例7

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物5) の製造

[0844]

[化243]



[0845] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート(100 mg, 0.18 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (1/1) (0.8 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (180 μ L, 0.72 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (58.9 mg, 62%) を淡黄色固体として得た。

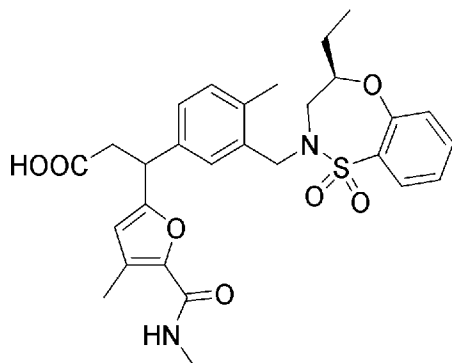
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.16–7.12 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.88–6.86 (1H, m), 4.68 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.55–4.54 (1H, m), 4.02–3.95 (1H, m), 3.82–3.79 (1H, m), 3.74–3.67 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz), 2.94–2.92 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.33–2.32 (3H, s), 1.70–1.60 (1H, m), 1.45–1.35 (1H, m), 1.05 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0846] 実施例8

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパン酸 (化合物31) の製造

[0847]

[化244]



[0848] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-メチル-5-(メチルカルバモイル)フラン-2-イル]プロパノエート (45 mg, 0.081 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (0.8 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (101 μ L, 0.405 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (25.0 mg, 57%) を淡黄色固体として得た。

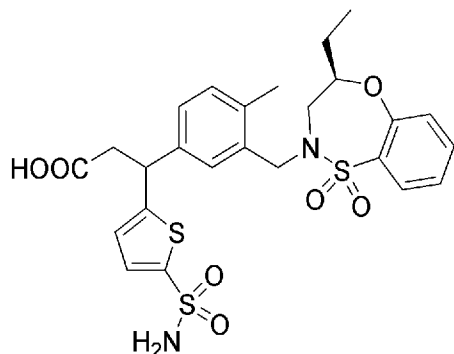
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.27–7.19 (3H, m), 7.12–7.05 (2H, m), 6.38 (1H, br s), 5.96 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 4.51–4.42 (2H, m), 4.03–3.96 (1H, m), 3.88–3.71 (2H, m), 3.08–2.97 (2H, m), 2.88–2.86 (4H, m), 2.28 (6H, br s), 1.73–1.64 (1H, m), 1.51–1.38 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0849] 実施例9

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(5-スルファモイルチオフエン-2-イル)プロパン酸 (化合物18) の製造

[0850]

[化245]



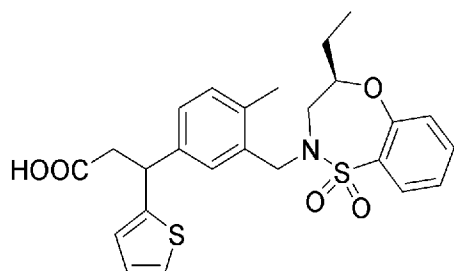
[0851] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(5-スルファモイルチオフェン-2-イル)プロパノエート (78.9 mg, 0.14 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (0.8 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (136 μ L, 0.55 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (47.5 mg, 62%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.50 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.25–7.09 (5H, m), 6.77 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.40 (2H, br s), 4.67 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.00–3.95 (1H, m), 3.83–3.82 (1H, m), 3.78–3.68 (1H, m), 3.13–2.94 (3H, m), 2.27 (3H, s), 1.69–1.59 (1H, m), 1.46–1.40 (1H, m), 1.05–1.04 (3H, m)。

[0852] 実施例10

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(チオフェン-2-イル)プロパン酸 (化合物17) の製造

[0853] [化246]



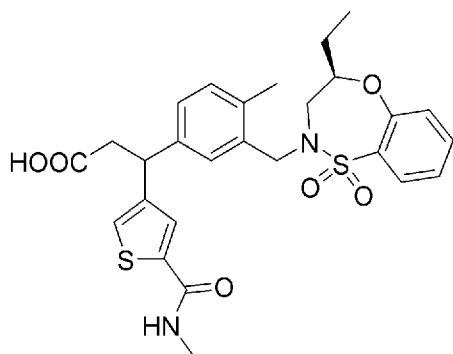
[0854] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(チオフエン-2-イル)プロパノエート(110 mg, 0.22 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (2/1) (0.8 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (220 μ L, 0.88 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (95.6 mg, 90%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.50 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.25–7.17 (2H, m), 7.13–7.09 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.87–6.85 (1H, m), 6.80–6.78 (1H, m), 4.65 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.99–3.89 (1H, m), 3.79–3.65 (2H, m), 3.09–2.93 (3H, m), 1.65–1.55 (1H, m), 1.42–1.29 (1H, m), 1.04–1.03 (3H, m)。

[0855] 実施例11

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-3-イル]プロパン酸 (化合物22) の製造

[0856] [化247]



[0857] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(メチルカルバモイル)チオフエン-3-イル]プロパノエート(77 mg, 0.14 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (2/1) (1.2 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (138 μ L, 0.55 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合

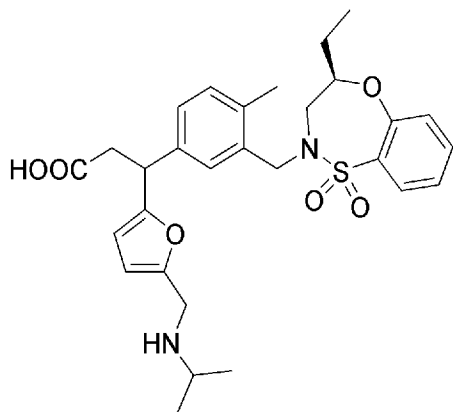
物 (52.4 mg, 70%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 6.0, 1.6$ Hz), 7.26–7.19 (2H, m), 7.14–7.03 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 4.49–4.43 (2H, m), 3.99–3.94 (1H, m), 3.83–3.82 (1H, m), 3.78–3.70 (1H, m), 3.05–2.90 (3H, m), 2.87 (3H, d, $J = 4.8$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.70–1.61 (1H, m), 1.46–1.37 (1H, m), 1.05 (3H, br t, $J = 7.2$ Hz)。

[0858] 実施例12

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-{5-[(イソプロピルアミノ)メチル]フラン-2-イル}プロパン酸 (化合物32) の製造

[0859] [化248]



[0860] (R)-4-エチル-2-[2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル]-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (274.4 mg, 0.6 mmol)、メチル (E)-3-(5-((イソプロピルアミノ)メチル)フラン-2-イル)アクリレート (89.4 mg, 0.4 mmol)、 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ (19.8 mg, 0.04 mmol)、1,4-ジオキサン/水 (1/1) (1.6 mL)、及び TEA (168 μL , 1.2 mmol) を原料として用い、参考例130と同様に操作して標題化合物を含む混合物 (14.8 mg) を淡黄色油状物質として得た。この混合物をメタノール/ジクロロメタン (2/1) (1.2 mL) に溶かし、4N水酸化ナトリウム水溶液 (110 μL , 0.44 mmol) を加えた。反応混合物を室温で8時間攪

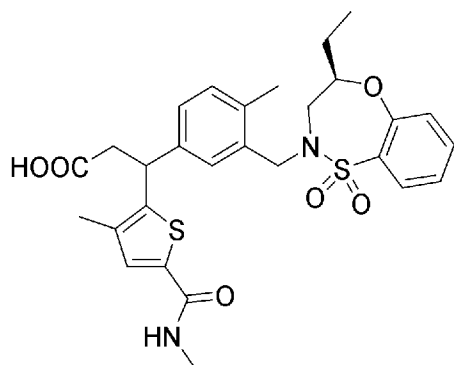
拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（メタノール/ジクロロメタン(v/v) = 1/10）で精製し、標題化合物（23.9 mg, 7%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.51 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.24 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.13–7.07 (3H, m), 6.67 (1H, br s), 6.23 (1H, d, J = 3.2 Hz), 5.93 (1H, br s), 4.53–4.46 (2H, m), 4.03–3.94 (1H, m), 3.88 (2H, s), 3.84–3.67 (2H, m), 3.12–3.05 (1H, m), 2.99–2.89 (2H, m), 2.69 (1H, d, J = 14.4, 5.6 Hz), 2.29 (3H, s), 1.72–1.63 (1H, m), 1.48–1.38 (1H, m), 1.24–1.21 (6H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0861] 実施例13

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[3-メチル-5-(メチルカルバモイル)チオフェン-2-イル]プロパン酸（化合物47）の製造

[0862] [化249]



[0863] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[3-メチル-5-(メチルカルバモイル)チオフェン-2-イル]プロパノエート(124 mg, 0.22 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (2/1) (1.2 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (540 μL , 2.2 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (83.0 mg, 69%) を白色固体として得た。

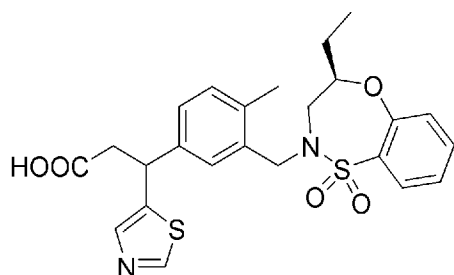
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (1H, br d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, br t,

J = 7.6 Hz), 7.25–7.16 (3H, m), 7.11–7.05 (3H, m), 6.57 (1H, br t, J = 4.8 Hz), 4.67 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.51–4.50 (1H, m), 3.97–3.93 (1H, m), 3.77–3.67 (2H, m), 2.93–2.90 (3H, m), 2.85 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.28 (3H, br s), 2.03 (3H, s), 1.67–1.55 (1H, m), 1.42–1.31 (1H, m), 1.04–1.02 (3H, m)。

[0864] 実施例14

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(チアゾール-5-イル)プロパン酸 (化合物39) の製造

[0865] [化250]



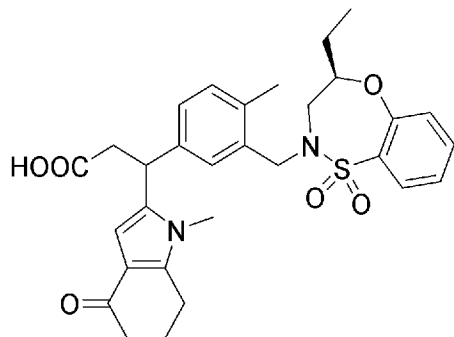
[0866] エチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(チアゾール-5-イル)プロパノエート (97.3 mg, 0.19 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (236 μ L, 0.95 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (52.7 mg, 57%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (1H, s), 7.85 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.50 (1H, td, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.23 (1H, br t, J = 8.0 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12–7.07 (3H, m), 4.73 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.50 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.00–3.92 (1H, m), 3.82–3.67 (2H, m), 3.04–2.91 (3H, m), 2.29 (3H, br s), 1.68–1.60 (1H, m), 1.43–1.27 (1H, m), 1.04–1.03 (3H, m)。

[0867] 実施例15

3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)プロパン酸（化合物37）の製造

[0868] [化251]



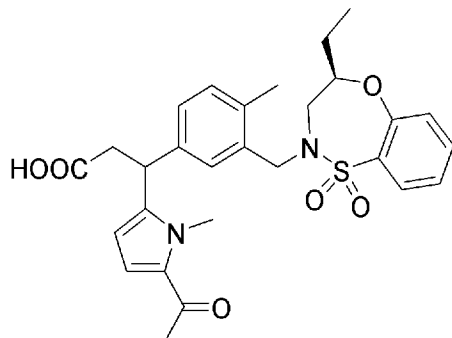
[0869] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(1-メチル-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インドール-2-イル)プロパノエート（149.8 mg, 0.27 mmol）、メタノール／ジクロロメタン（1/1）（2.4 mL）、4N 水酸化ナトリウム水溶液（338 μ L, 1.35 mmol）を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物（67.2 mg, 45%）を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.54–7.49 (1H, m), 7.27–7.18 (2H, m), 7.11–7.09 (1H, m), 7.06–7.02 (1H, m), 6.98–6.96 (1H, m), 6.56 (1H, s), 4.52–4.50 (1H, m), 4.42 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.99–3.94 (1H, m), 3.80–3.64 (2H, m), 3.22–3.20 (3H, m), 3.06–2.87 (2H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz), 2.66–2.59 (2H, m), 2.45–2.41 (2H, m), 2.33–2.31 (3H, m), 2.10–2.09 (2H, m), 1.74–1.58 (1H, m), 1.50–1.33 (1H, m), 1.09–1.02 (3H, m)。

[0870] 実施例16

3-(5-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸（化合物33）の製造

[0871] [化252]



[0872] メチル 3-(5-アセチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル)3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (129.3 mg, 0.24 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (2.4 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (300 μ L, 1.2 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (111.8 mg, 89%) を白色固体として得た。

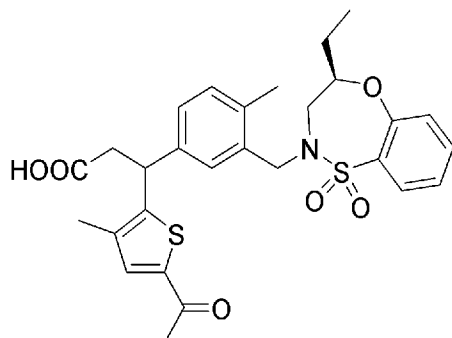
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.26–7.18 (2H, m), 7.12–7.08 (1H, m), 7.02–6.93 (3H, m), 6.15 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.55–4.44 (2H, m), 3.99–3.90 (1H, m), 3.81–3.65 (5H, m), 3.05 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz), 2.93–2.82 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.32–2.29 (3H, m), 1.71–1.57 (1H, m), 1.45–1.28 (1H, m), 1.07–1.02 (3H, m)。

[0873] 実施例17

3-(5-アセチル-3-メチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物14) の製造

[0874]

[化253]



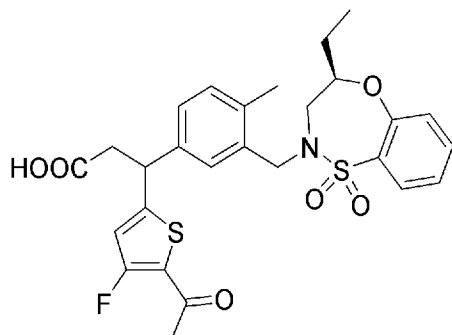
[0875] メチル 3-(5-アセチル-3-メチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート(120 mg, 0.22 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (2.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (270 μ L, 1.1 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (99.8 mg, 85%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.27–7.18 (2H, m), 7.14–7.06 (3H, m), 4.70–4.69 (1H, m), 4.54–4.52 (1H, m), 4.00–3.93 (1H, m), 3.80–3.65 (2H, m), 3.05–2.86 (3H, m), 2.45 (3H, br s), 2.31 (3H, br s), 2.14 (3H, s), 1.71–1.56 (1H, m), 1.45–1.31 (1H, m), 1.05–1.04 (3H, m)。

[0876] 実施例18

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物8) の製造

[0877] [化254]



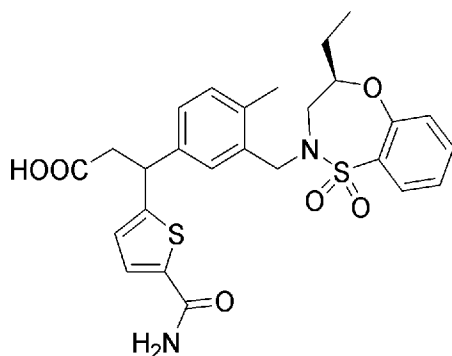
[0878] メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (50 mg, 0.089 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.2 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (110 μ L, 0.45 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (22.9 mg, 47%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (1H, dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.25–7.05 (5H, m), 6.62 (1H, br s), 4.56 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.48 (1H, d, $J = 14.8$ Hz), 4.02–3.94 (1H, m), 3.86–3.69 (2H, m), 3.03–2.88 (3H, m), 2.47 (3H, br s), 2.28 (3H, br s), 1.71–1.62 (1H, m), 1.48–1.40 (1H, m), 1.07–1.06 (3H, m)。

[0879] 実施例19

3-(5-カルバモイルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物23) の製造

[0880] [化255]



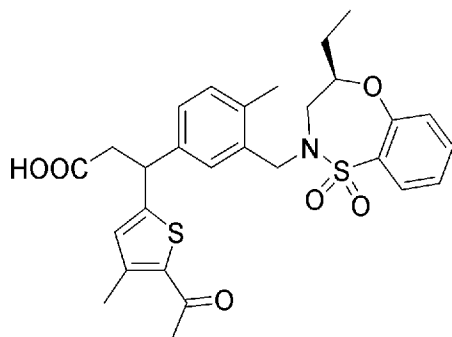
[0881] メチル 3-(5-カルバモイルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (65.1 mg, 0.12 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (150 μ L, 0.6 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (25.8 mg, 41%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.49 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.41–7.40 (1H, m), 7.20 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.16–7.06 (3H, m), 7.01 (1H, br d, $J = 16.8$ Hz), 6.83–6.80 (1H, m), 4.59–4.54 (1H, m), 4.49–4.47 (1H, m), 3.92–3.86 (1H, m), 3.71–3.67 (1H, m), 3.60–3.54 (1H, m), 3.02–2.82 (2H, m), 2.78–2.73 (1H, m), 2.25 (3H, br s), 1.53–1.41 (1H, m), 1.34–1.22 (1H, m), 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0882] 実施例20

3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物7) の製造

[0883] [化256]



[0884] メチル 3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (77.0 mg, 0.14 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (1/1) (1.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (175 μL , 0.7 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (47.6 mg, 63%) を白色固体として得た。

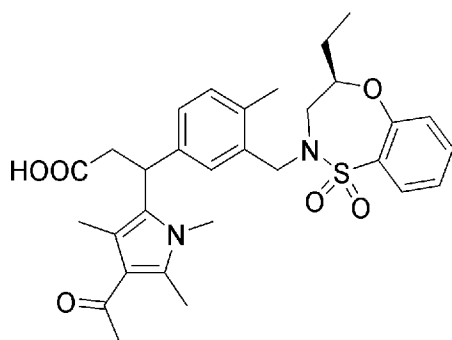
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89–7.85 (1H, m), 7.54–7.49 (1H, m), 7.27–6.95 (5H, m), 6.69 (1H, br s), 4.62 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.03–3.98 (1H, m), 3.84–3.68 (2H, m), 3.11 (1H, dd, $J = 16.4, 7.2$ Hz), 3.04–2.87 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.33 (

3H, s), 1.70-1.61 (1H, m), 1.45-1.35 (1H, m), 1.07-1.03 (3H, m)。

[0885] 実施例21

3-(4-アセチル-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物35) の製造

[0886] [化257]



[0887] メチル 3-(4-アセチル-1,3,5-トリメチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (20 mg, 0.035 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (42.5 μ L, 0.17 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (11.5 mg, 60%) を淡黄色固体として得た。

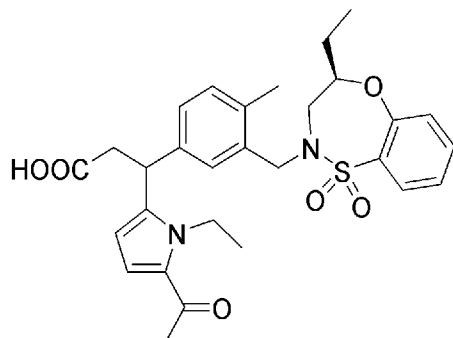
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.84 (1H, m), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz), 7.14-7.11 (1H, m), 7.02-6.99 (1H, m), 6.96-6.95 (1H, m), 4.81 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.54-4.51 (1H, m), 3.99-3.94 (1H, m), 3.80-3.69 (2H, m), 3.28-3.22 (4H, m), 2.99-2.88 (2H, m), 2.42-2.41 (6H, m), 2.34-2.32 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.73-1.60 (1H, m), 1.46-1.32 (1H, m), 1.06-1.04 (3H, m)。

[0888] 実施例22

3-(5-アセチル-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル)-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物36) の製造

ル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物34) の製造

[0889] [化258]



[0890] メチル 3-(5-アセチル-1-エチル-1H-ピロール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (37 mg, 0.067 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (84 μ L, 0.34 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (18.9 mg, 52%) を淡黄色固体として得た。

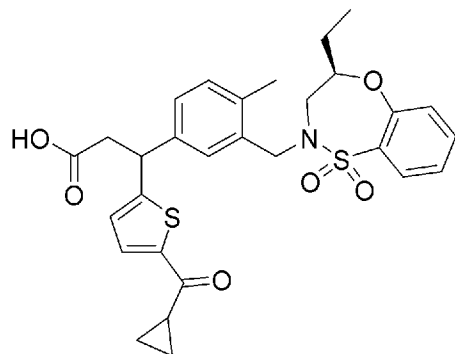
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.51 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14–7.09 (3H, m), 6.71–6.70 (1H, m), 6.63–6.62 (1H, m), 4.54–4.53 (1H, m), 4.35 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.03–3.97 (1H, m), 3.82–3.81 (1H, m), 3.75–3.68 (1H, m), 3.01–2.85 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.70–1.61 (1H, m), 1.45–1.36 (1H, m), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05–1.04 (3H, m)。

[0891] 実施例23

3-[5-(シクロプロパンカルボニル)チオフェン-2-イル]-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物20) の製造

[0892]

[化259]



[0893] メチル 3-[5-(シクロプロパンカルボニル)チオフェン-2-イル]-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (45 mg, 0.08 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (100 μ L, 0.4 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (14.8 mg, 34%) を白色固体として得た。

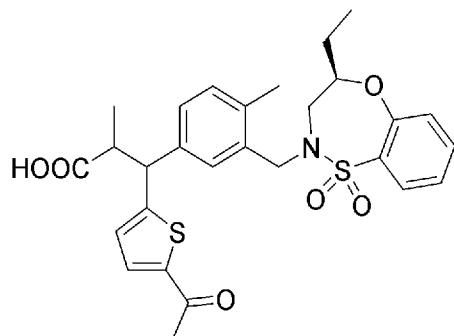
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (2H, br s), 7.07 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.90–6.88 (1H, m), 4.69 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.57–4.52 (1H, m), 4.02–3.93 (1H, m), 3.83–3.74 (1H, m), 3.74–3.67 (1H, m), 3.13 (1H, dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz), 3.03 (1H, dd, $J = 16.0, 7.6$ Hz), 2.93 (1H, dd, $J = 15.2, 10.0$ Hz), 2.47–2.41 (1H, m), 2.33 (3H, br s), 1.69–1.59 (1H, m), 1.43–1.34 (1H, m), 1.20–1.16 (2H, m), 1.04 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.00–0.95 (2H, m)。

[0894] 実施例24

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物1) の製造

[0895]

[化260]



[0896] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル)チオフエン-2-イル]プロパノエート (46 mg, 0.077 mmol) のTHF (3.0 mL) 溶液に、濃塩酸 (100 μ L) を加え、室温で7時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をメタノール/ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL) に溶かし、4N水酸化ナトリウム水溶液 (100 μ L, 0.4 mmol) を加え、60℃で6時間攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、メタノール/ジクロロメタン (1/10) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。残渣は分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 1/4) で精製し、標題化合物 (9.6 mg, 23%) を白色固体として得た。

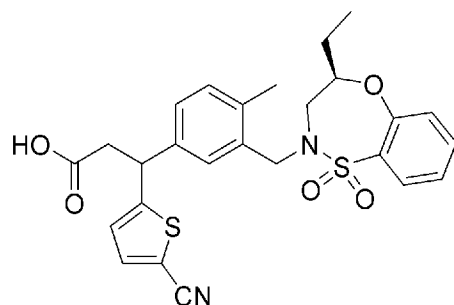
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 4.0, 1.2 Hz), 7.28–7.21 (2H, m), 7.17–7.07 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.60–4.52 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.06–3.95 (1H, m), 3.89–3.67 (2H, m), 3.23–3.17 (1H, m), 2.98–2.89 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.34–2.32 (3H, m), 1.73–1.61 (1H, m), 1.46–1.33 (1H, m), 1.11–1.05 (6H, m)。

[0897] 実施例25

3-(5-シアノチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチル

フェニル)プロパン酸 (化合物19) の製造

[0898] [化261]



[0899] メチル 3-(5-シアノチオフェン-2-イル) -3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (22.2 mg, 0.042 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (105 μ L, 0.42 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (8.0 mg, 38%) を黄色固体として得た。

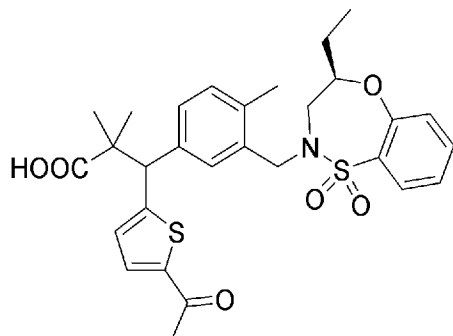
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.53 (1H, td, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 3.6, 0.8 Hz), 7.27–7.20 (2H, m), 7.17–7.10 (3H, m), 6.86 (1H, br d, J = 4.0 Hz), 4.70 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.54–4.49 (1H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.86–3.82 (1H, m), 3.77–3.68 (1H, m), 3.15–3.01 (2H, m), 2.97 (1H, dd, J = 14.0, 5.2 Hz), 2.31 (3H, s), 1.75–1.63 (1H, m), 1.47–1.37 (1H, m), 1.11–1.05 (3H, m)。

[0900] 実施例26

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物6) の製造

[0901]

[化262]



[0902] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (43.1 mg, 0.076 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (2.0 mL), 1M水酸化カリウム水溶液 (1.0 mL, 1.0 mmol) の溶液を100 °C, 3時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に冷却し, 1M塩酸でpHを中性に調整した後, 酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 溶媒を減圧留去で除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 45/55→23/77)で精製し, 標題化合物 (15.3 mg, 36%) を白色固体として得た。

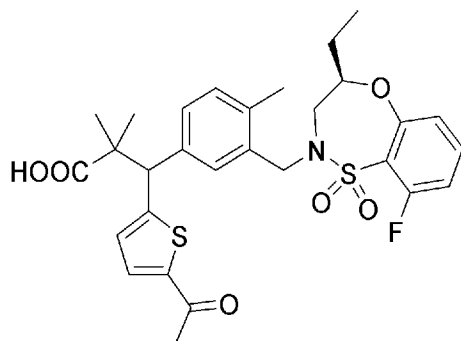
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (1H, dt, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.55–7.51 (2H, m), 7.28–7.21 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.72–4.70 (1H, m), 4.55 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.05–3.96 (1H, m), 3.84–3.82 (1H, m), 3.74 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz), 2.98–2.97 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.75–1.58 (1H, m), 1.50–1.39 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.10–1.05 (3H, m)。

[0903] 実施例27

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-9-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物9) の製造

[0904]

[化263]



[0905] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-9-フルオロ-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (31.8 mg, 0.054 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (2.0 mL), および1 M 水酸化カリウム水溶液 (1.0 mL, 1.0 mmol) を加え, 100 °C, 1.5時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に戻し, 1 M塩酸でpH 6に調整し, 酢酸エチルで抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 73/27→48/62→2/8→0/1→CH₂Cl₂/MeOH = 9/1)で精製し, 標題化合物 (22.7 mg, 73%) を白色固体として得た。

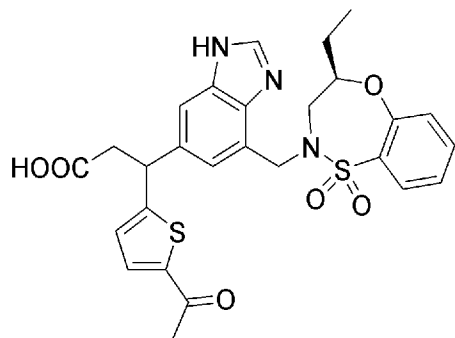
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (1H, br s), 7.44-7.37 (1H, m), 7.37-7.34 (1H, m), 7.27-7.23 (1H, m), 7.14-7.10 (1H, m), 7.04 (1H, br t, 4.0 Hz), 6.99-6.94 (1H, m), 6.77-6.75 (1H, m), 4.78-4.55 (1H, m), 4.75 (1H, s), 4.52-4.42 (1H, m), 4.23-4.18 (1H, m), 3.50-3.32 (1H, m), 3.15-2.84 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.34-2.32 (3H, m), 1.61-1.49 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.04-0.96 (3H, m)。

[0906] 実施例28

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(4-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)プロパン酸 (化合物45) の製造

[0907]

[化264]



[0908] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(4-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)プロパノエート (23.2 mg, 0.041 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (1.0 mL) 溶液に1 M水酸化カリウム水溶液 (0.5 mL, 0.5 mmol) を加え, 100 °C, 1時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に戻し, 1 M塩酸で中和し, ジクロロメタン/メタノール (9/1) 混合溶媒で抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をジクロロメタン/ヘキサンの混合溶媒で洗浄し, 標題化合物 (12.6 mg, 56%) の白色固体として得た。

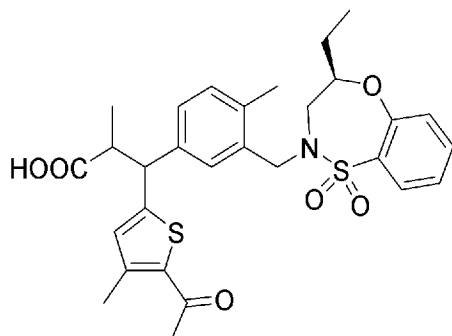
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.54 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, br s), 7.28–7.24 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.95 (1H, s), 6.89 (1H, br s), 4.97–4.95 (1H, m), 4.69–4.66 (1H, m), 4.08–4.00 (1H, m), 3.97–3.92 (1H, m), 3.70–3.62 (1H, m), 3.24–3.22 (1H, m), 3.14–3.11 (1H, m), 3.04–3.01 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.76–1.67 (1H, m), 1.57–1.47 (1H, m), 1.10–1.08 (3H, m)。

[0909] 実施例29

3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物2) の製造

[0910]

[化265]



[0911] メチル 3-(5-アセチル-4-メチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (26.7 mg, 0.05 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (1.6 mL) の溶液に1M水酸化カリウム水溶液 (0.8 mL, 0.8 mmol) を加え, マイクロウェーブで100℃, 1.5 時間加熱した。反応溶液を室温に戻し, 1M塩酸でpH 3に調整し, 酢酸エチルで抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 95/5) で精製し, 標題化合物 (10.9 mg, 42%) を白色固体として得た。

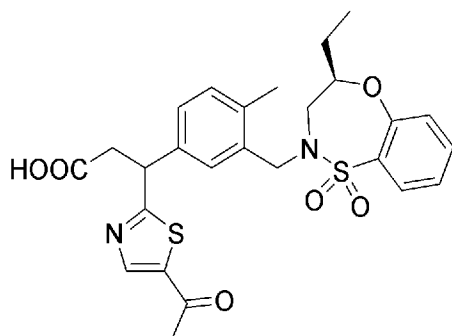
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.18–7.07 (3H, m), 6.78 (1H, s), 4.57–4.54 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.29 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.07–3.98 (1H, m), 3.83–3.82 (1H, m), 3.75–3.67 (1H, m), 3.23–3.17 (1H, m), 2.93–2.47 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.34 (3H, br s), 1.75–1.60 (1H, m), 1.44–1.33 (1H, m), 1.11–1.04 (6H, m)。

[0912] 実施例30

3-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物40) の製造

[0913]

[化266]



[0914] メチル 3-(5-アセチルチアゾール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-プロパノエート (19.0 mg, 0.036 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (1.6 mL) の溶液に1M水酸化カリウム水溶液 (0.8 mL, 0.8 mmol) を加え, 100 °C, 1.5時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に戻し, 1M塩酸でpH 5に調整し, 酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 100/0 → 95/5, ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 → 0/1 → ジクロロメタン/メタノール = 98/2) で精製し, 標題化合物 (3.8 mg, 20%) を薄茶色の固体として得た。

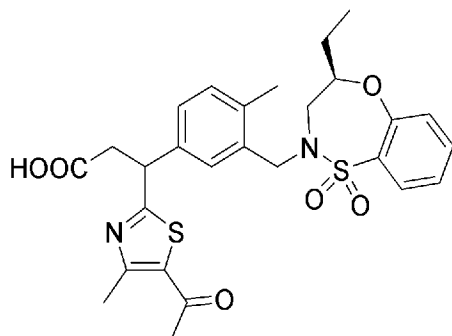
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.25–7.16 (5H, m), 4.78 (1H, br s), 4.53 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.06–3.96 (1H, m), 3.84 (1H, t, J = 13.2 Hz), 3.76–3.61 (1H, m), 3.47–3.40 (1H, m), 3.04–2.93 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.73–1.58 (1H, m), 1.50–1.40 (1H, m), 1.08–1.06 (3H, m)。

[0915] 実施例31

3-(5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物41) の製造

[0916]

[化267]



[0917] メチル 3-(5-アセチル-4-メチルチアゾール-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-プロパノエート (24.8 mg, 0.05 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (1.2 mL) 溶液に, 1M水酸化カリウム水溶液 (0.6 mL, 0.6 mmol) を加え, 100 °C下, 14時間攪拌した。反応溶液を室温に戻し, 1M塩酸でpH 5に調節し, 酢酸エチルで抽出し, 得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去で溶媒を除いた。得られた残渣を酢酸エチルで溶解し, ヘキサンを加えて懸濁した後, 減圧下で濃縮し, 再度ヘキサンを加え, 減圧濾過をすることで, 表題化合物 (21.5 mg, 89%) を白色固体として得た。

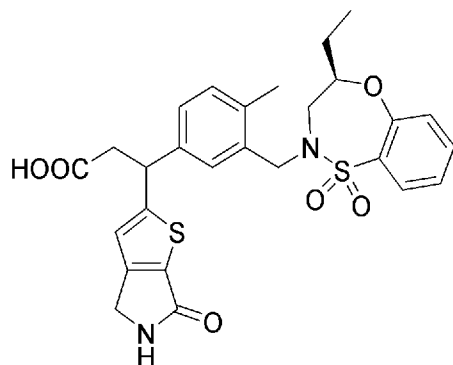
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.20–7.14 (4H, m), 4.69 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.55 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.05–3.96 (1H, m), 3.84–3.82 (1H, m), 3.75–3.70 (1H, m), 3.44 (1H, dd, J = 16.4, 7.6 Hz), 3.04–2.93 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.34 (3H, br s), 1.72–1.62 (1H, m), 1.51–1.36 (1H, m), 1.07–1.04 (3H, m)。

[0918] 実施例32

3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)プロパン酸 (化合物38) の製造

[0919]

[化268]



[0920] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-(6-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-c]ピロール-2-イル)プロパノエート (20.1 mg, 0.03 mmol) のメタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (1.6 mL) の溶液に1M水酸化カリウム水溶液 (0.4 mL, 0.4 mmol) を加え, 1.5時間還流した。反応溶液を室温に冷却し, 1M塩酸でpH 3に調整し, 酢酸エチルで抽出し, 硫酸ナトリウムで乾燥し, 減圧留去により溶媒を除いた。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 9/1) で精製し, 標題化合物 (12.2 mg, 63%) を白色固体として得た。

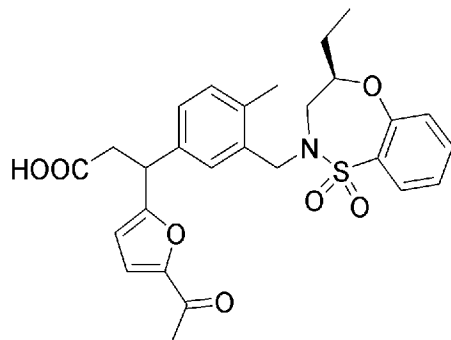
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.26–7.23 (1H, m), 7.2 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15–7.21 (4H, m), 6.86 (1H, s), 4.75 (1H, t, J = 7.2 Hz), 4.54–4.53 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.03–3.96 (1H, m), 3.84–3.82 (1H, m), 3.73–3.65 (1H, m), 3.12 (1H, dd, J = 16.0, 8.0 Hz), 3.03 (1H, d, J = 16.0, 7.2 Hz), 2.96 (1H, d, J = 14.4 Hz), 2.32 (3H, s), 1.71–1.60 (1H, m), 1.46–1.36 (1H, m), 1.05 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0921] 実施例33

3-(5-アセチルフラン-2-イル) -3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物25) の製造

[0922]

[化269]



[0923] メチル 3-(5-アセチルフラン-2-イル) -3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (29.9 mg, 0.057 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.2 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (200 μ L, 0.8 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (23.5 mg, 81%) を淡黄色固体として得た。

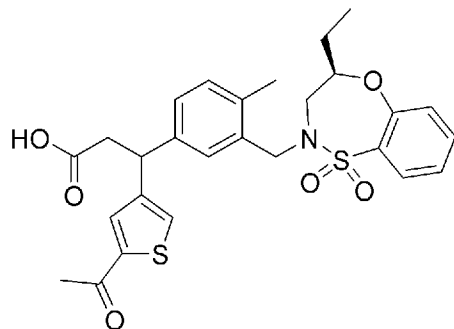
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.51 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.26–7.19 (2H, m), 7.15–7.10 (3H, m), 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.15–6.13 (1H, m), 4.56–4.50 (2H, m), 4.04–3.96 (1H, m), 3.85–3.80 (1H, m), 3.76–3.68 (1H, m), 3.18–3.12 (1H, m), 3.00–2.89 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.70–1.64 (1H, m), 1.49–1.38 (1H, m), 1.08–1.04 (3H, m)。

[0924] 実施例34

3-(5-アセチルチオフエン-3-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物15) の製造

[0925]

[化270]



[0926] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-3-イル) -3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (52 mg, 0.096 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (2.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (360 μ L, 0.14 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (39.2 mg, 77%) を淡黄色固体として得た。

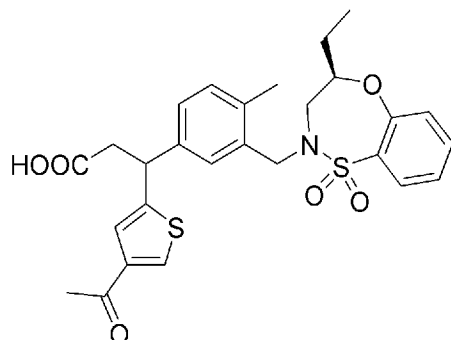
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 4.0, 1.2$ Hz), 7.29 (1H, br s), 7.26–7.18 (2H, m), 7.13–7.05 (3H, m), 4.53–4.49 (2H, m), 4.01–3.94 (1H, m), 3.84–3.79 (1H, m), 3.74–3.67 (1H, m), 3.07–2.92 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.29 (3H, s), 1.69–1.60 (1H, m), 1.45–1.33 (1H, m), 1.04 (3H, t, $J = 7.2$ Hz)。

[0927] 実施例35

3-(4-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物10) の製造

[0928]

[化271]



[0929] メチル 3-(4-アセチルチオフエン-2-イル) -3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (25.5 mg, 0.047 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (176.5 μ L, 0.7 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (10.2 mg, 40%) を無色油状物質として得た。

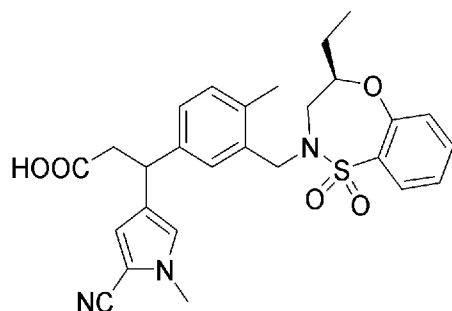
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.84 (1H, br s), 7.52 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.27–7.23 (2H, m), 7.21–7.18 (1H, m), 7.16–7.11 (2H, m), 7.08–7.05 (1H, m), 4.65–4.61 (1H, m), 4.55 (1H, d, $J = 14.0$ Hz), 4.02–3.94 (1H, m), 3.83–3.68 (2H, m), 3.15–3.12 (1H, m), 3.04–2.90 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.29 (3H, br s), 1.69–1.60 (1H, m), 1.45–1.33 (1H, m), 1.06–1.02 (3H, m)。

[0930] 実施例36

3-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-3-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物36) の製造

[0931]

[化272]



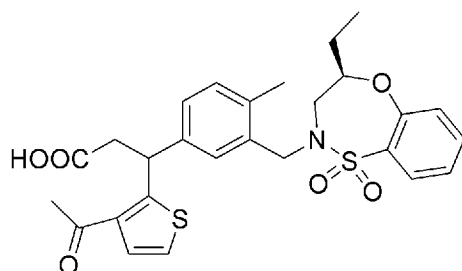
[0932] メチル 3-(5-シアノ-1-メチル-1H-ピロール-3-イル) -3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (52.4 mg, 0.1 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (375 μ L, 1.5 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (33.0 mg, 65%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.52 (1H, td, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.25 (1H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.13–7.11 (1H, m), 7.08–7.06 (2H, m), 6.57–6.54 (2H, m), 4.53 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 4.33–4.29 (1H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.85–3.81 (1H, m), 3.75–3.70 (1H, m), 3.68 (3H, s), 2.99–2.82 (3H, m), 2.31 (3H, s), 1.73–1.64 (1H, m), 1.47–1.38 (1H, m), 1.09–1.06 (3H, m)。

[0933] 実施例37

3-(3-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物44) の製造

[0934] [化273]



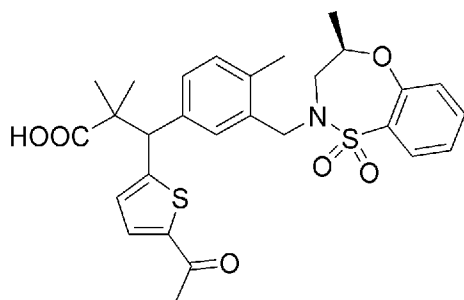
[0935] メチル 3-(3-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (24.6 mg, 0.045 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (2/1) (1.05 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (169 μ L, 0.68 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (17.3 mg, 72%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.27–7.19 (3H, m), 7.14–7.10 (3H, m), 5.62–5.57 (1H, m), 4.61–4.56 (1H, m), 4.02–3.96 (1H, m), 3.78–3.66 (2H, m), 3.14–3.07 (1H, m), 3.02–2.89 (2H, m), 2.48 (3H, br s), 2.35 (3H, br s), 1.69–1.56 (1H, m), 1.45–1.35 (1H, m), 1.10–1.02 (3H, m)。

[0936] 実施例38

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-2,2-ジメチル-3-(4-メチル-3-{[(R)-4-メチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}フェニル)プロパン酸 (化合物12) の製造

[0937] [化274]



[0938] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルフェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (50 mg, 0.14 mmol)、(R)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン 1,1-ジオキシド (29.6 mg, 0.14 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (36.5 mg, 0.14 mmol) のTHF (0.3 mL) 溶液に、0 $^{\circ}\text{C}$ で2M DEAD トルエン溶液 (76 μ L, 0.17 mmol) を加えた。反応混合物を室温で29時間攪拌し、水を加え、酢酸エチ

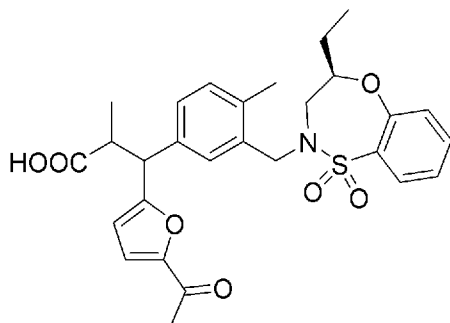
ルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 70/30→50/50）で精製し、得られた無色油状物質（35.9 mg）を1,4-ジオキサン/メタノール（1/1）（1.2 mL）に溶かした。この溶液に4N水酸化ナトリウム水溶液（100 μ L, 0.4 mmol）を加え、100 $^{\circ}$ C、1.5時間マイクロウェーブで加熱した。1N塩酸を加え、メタノール/ジクロロメタン（1/9）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 35/65）で精製し、標題化合物（8.7 mg, 12%）を無色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, J = 8.0 Hz), 7.55–7.50 (2H, m), 7.28–7.20 (4H, m), 7.15–7.12 (1H, m), 7.01–7.00 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.58–4.57 (1H, m), 4.35–4.26 (1H, m), 3.84–3.70 (2H, m), 2.95–2.91 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.34 (3H, br s), 1.34–1.31 (3H, m), 1.28–1.24 (6H, m)。

[0939] 実施例39

3-(5-アセチルフラン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物24）の製造

[0940] [化275]



[0941] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[5-(2-メチル-1,3-ジオキサロン-2-イル)フラン-2-イル]プロパノエート (33

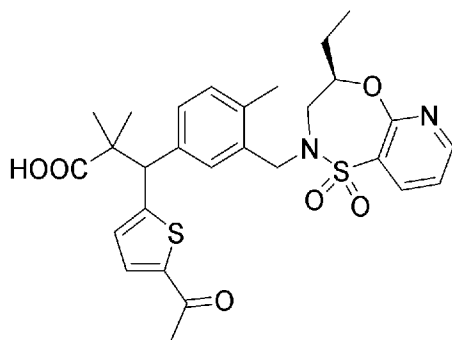
.9 mg, 0.058 mmol) を4N塩酸の1,4-ジオキサン (300 μ L, 1.2 mmol) 溶液に溶かし、4時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣をメタノール/THF (1/1) (0.8 mL) に溶かし、4N水酸化ナトリウム水溶液 (220 μ L, 0.88 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、メタノール/ジクロロメタン (1/10) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。残渣は分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) =4/1) で精製し、標題化合物 (5.0 mg, 16%) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.53 (1H, t, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.28–7.24 (1H, m), 7.23–7.20 (1H, m), 7.18–7.11 (3H, m), 7.06 (1H, br d, J = 3.6 Hz), 6.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.58–4.52 (1H, m), 4.24 (1H, d, J = 10.8 Hz), 4.07–3.97 (1H, m), 3.89–3.81 (1H, m), 3.76–3.68 (1H, m), 3.22–3.16 (1H, m), 3.00–2.93 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.74–1.63 (1H, m), 1.49–1.35 (1H, m), 1.10–1.04 (6H, m)。

[0942] 実施例40

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物46) の製造

[0943] [化276]



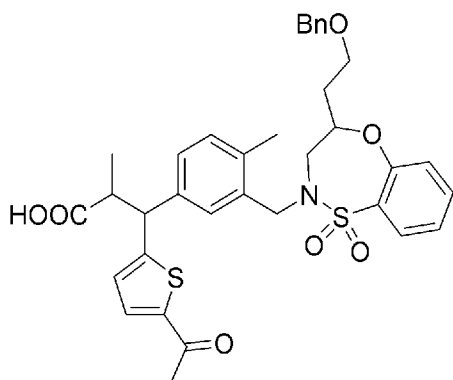
[0944] メチル 3-(5-アセチルフラン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (39.4 mg, 0.069 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (1/1) (0.8 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (259 μ L, 1.04 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (16.7 mg, 43%) を淡黄色油状物質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.69–7.64 (1H, m), 7.51 (1H, t, $J = 3.6$ Hz), 7.32–7.19 (2H, m), 7.07–7.03 (2H, m), 6.43–6.38 (1H, m), 4.66–4.38 (3H, m), 3.51–3.25 (3H, m), 2.48–2.46 (3H, m), 2.28 (3H, s), 1.33–1.24 (8H, m), 0.81–0.76 (3H, m)。

[0945] 実施例41

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパン酸 (化合物13) の製造

[0946] [化277]



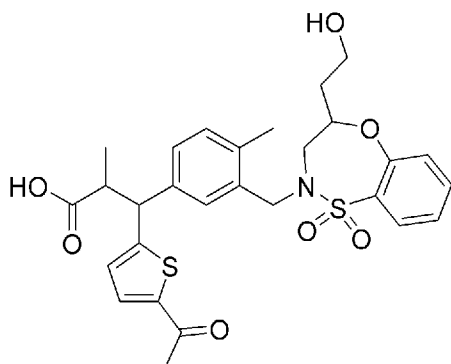
[0947] メチル 3-(5-アセチルフラン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパノエート (29.6 mg, 0.045 mmol)、メタノール/ジクロロメタン (1/1) (0.66 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (168 μ L, 0.67 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (6.7 mg, 23%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.50–7.42 (2H, m), 7.39–7.24 (6H, m), 7.18–7.00 (3H, m), 6.96–6.77 (2H, m), 4.76–4.36 (4H, m), 4.34–4.19 (1H, m), 3.93–3.80 (2H, m), 3.77–3.74 (1H, m), 3.63–3.58 (1H, m), 3.31–3.19 (1H, m), 2.88–2.76 (1H, m), 2.47–2.44 (3H, m), 2.39–2.31 (3H, m), 2.00–1.64 (2H, m), 1.12 (3H, t, $J = 6.8$ Hz)。

[0948] 実施例42

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物43a, 43b) の製造

[0949] [化278]



[0950] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[4-(2-ヒドロキシエチル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (19 mg, 0.033 mmol)、メタノール／ジクロロメタン (1/1) (1.0 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (125 μL , 0.5 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物を得た。標題化合物は分取薄層クロマトグラフィーで2つの異性体混合物に分けることができ、保持時間の短い異性体混合物43a (2.7 mg, 15%) を淡黄色固体として、保持時間の長い異性体混合物43b (2.5 mg, 14%) を淡黄色固体として得た。

43a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.85 (1H, m), 7.55–7.40 (2H, m), 7.31–7.27 (1H, m), 7.24–7.13 (2H, m), 7.10–7.03 (2H, m), 6.92–6.82 (1

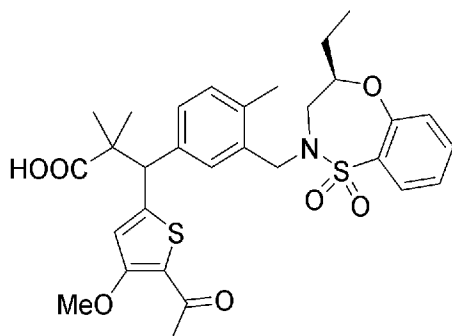
H, m), 4.74–4.62 (1H, m), 4.41–4.39 (1H, m), 4.31–4.18 (1H, m), 4.04–3.77 (3H, m), 3.72–3.60 (1H, m), 3.12–3.05 (1H, m), 2.87–2.77 (1H, m), 2.49–2.29 (1H, m), 1.89–1.56 (2H, m), 1.12–0.92 (3H, m)。

43b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90–7.85 (1H, m), 7.55–7.47 (1H, m), 7.42–7.32 (1H, m), 7.29–7.24 (1H, m), 7.22–7.13 (2H, m), 7.11–7.03 (2H, m), 6.93–6.84 (1H, m), 4.75–4.61 (1H, m), 4.44–4.18 (2H, m), 4.05–3.79 (3H, m), 3.73–3.60 (1H, m), 3.15–3.09 (1H, m), 2.88–2.77 (1H, m), 2.49–2.30 (6H, m), 1.91–1.77 (1H, m), 1.63–1.53 (1H, m), 1.14–0.96 (3H, m)。

[0951] 実施例43

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物4) の製造

[0952] [化279]



[0953] メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (48 mg, 0.082 mmol)、メタノール/1,4-ジオキサン (1/1) (0.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (306 μL , 1.23 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (4.5 mg, 9%) を淡黄色固体として得た。

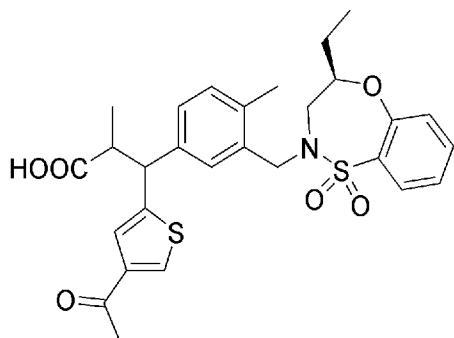
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz), 7.53 (1H, br t, $J = 7.6$ Hz), 7.28–7.20 (5H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz), 6.82

-6.80 (1H, m), 4.60 (1H, d, J = 3.6 Hz), 4.54 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.03-3.99 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.87-3.81 (1H, m), 3.78-3.71 (1H, m), 2.97 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 2.47 (3H, br s), 2.32 (3H, s), 1.74-1.62 (1H, m), 1.49-1.37 (1H, m), 1.33 (3H, br s), 1.25 (3H, br s), 1.11-1.06 (3H, m)。

[0954] 実施例44

3-(4-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物3) の製造

[0955] [化280]



[0956] メチル 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチル-3-[4-(2-メチル-1,3-ジオキサラン-2-イル)チオフエン-2-イル]プロパノエート (30 mg, 0.05 mmol) のTHF (0.3 mL) 溶液に、2N塩酸 (150 μ L) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。得られた残渣 (26.5 mg) をメタノール/ジクロロメタン (1/1) (1.76 mL) に溶かし、4N水酸化ナトリウム水溶液 (188 μ L, 0.75 mmol) を加え、60°Cで6時間攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、メタノール/ジクロロメタン (1/10) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮した。残渣は分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル(v/v) = 7/3) で精製し、標題化合物 (11.2 mg

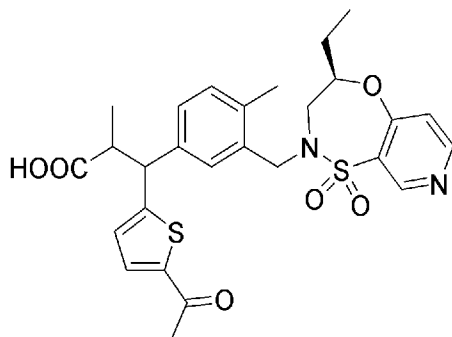
, 41%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, br d, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz), 7.55–7.50 (1H, m), 7.36–7.35 (1H, m), 7.28–7.25 (1H, m), 7.24–7.19 (1H, m), 7.17–7.04 (3H, m), 4.66–4.53 (1H, m), 4.30 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.03–3.64 (3H, m), 3.31–3.02 (1H, m), 2.96–2.88 (1H, m), 2.46–2.44 (3H, m), 2.35–2.33 (3H, m), 1.70–1.60 (1H, m), 1.44–1.32 (1H, m), 1.09–1.03 (6H, s)。

[0957] 実施例45

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物16) の製造

[0958] [化281]



[0959] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (24.8 mg, 0.045 mmol)、メタノール/THF (1/1) (0.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (170 μL , 0.67 mmol) を原料として用い、参考例3と同様に操作して標題化合物 (5.7 mg, 24%) を淡黄色固体として得た。

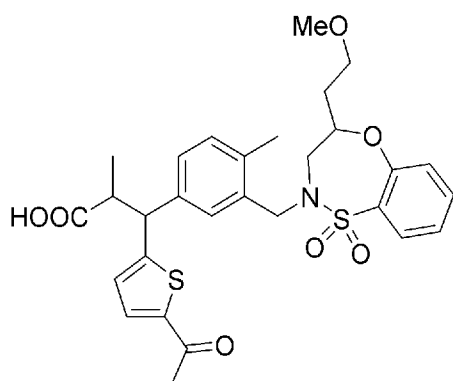
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, s), 8.66 (1H, dd, $J = 5.6, 1.6$ Hz), 7.49–7.47 (1H, m), 7.17 (2H, s), 7.12–7.10 (2H, m), 6.98–6.97 (1H, m), 4.47–4.36 (3H, m), 4.22–4.10 (1H, m), 3.50–3.40 (1H, m), 3.26–3.12 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.74–1.63 (1H, m), 1.56–1.48

(1H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.04 (3H, br t, J = 7.2 Hz)。

[0960] 実施例46

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[4-(2-メトキシエチル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物42) の製造

[0961] [化282]



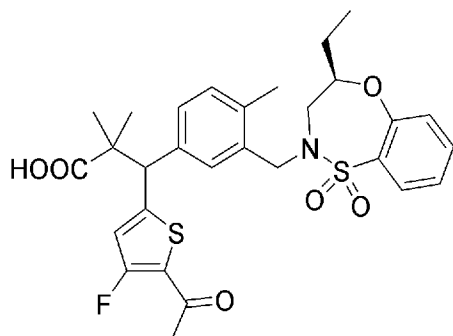
[0962] メチル 3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[4-(2-メトキシエチル)-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (5.5 mg, 0.0094 mmol)、メタノール/THF (1/1) (0.6 mL)、4N水酸化ナトリウム水溶液 (105 μ L, 0.42 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (2.3 mg, 43%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96–7.89 (1H, m), 7.59–7.54 (1H, m), 7.52–7.46 (1H, m), 7.37–7.27 (2H, m), 7.20–7.10 (3H, m), 6.97–6.88 (1H, m), 4.81–4.73 (1H, m), 4.64–4.43 (1H, m), 4.36–4.21 (1H, m), 3.91–3.72 (3H, m), 3.67–.54 (1H, m), 3.49–3.41 (3H, m), 3.35–3.16 (1H, m), 2.88–2.69 (1H, m), 2.50–2.35 (6H, m), 1.89–1.74 (1H, m), 1.69–1.66 (1H, m), 1.21–1.12 (3H, m)。

[0963] 実施例47

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物11) の製造

[0964] [化283]



[0965] 3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-3-[4-フルオロ-5-(1-ヒドロキシエチル)チオフェン-2-イル]-2,2-ジメチルプロパン酸 (90.7 mg, 0.12 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) に、二酸化マンガン (647 mg, 7.4 mmol) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣は分取薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル (v/v) = 3/2) で精製し、標題化合物 (13.1 mg, 18%) を白色固体として得た。

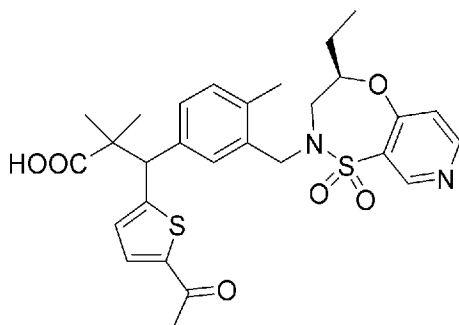
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (1H, dt, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 7.53 (1H, br t, $J = 8.0$ Hz), 7.28–7.20 (4H, m), 7.16–7.14 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.57–4.54 (2H, m), 4.06–4.01 (1H, m), 3.86–3.84 (1H, m), 3.74 (1H, dd, $J = 15.2, 10.4$ Hz), 2.97 (1H, dd, $J = 15.2, 5.6$ Hz), 2.51 (3H, br s), 2.34 (3H, s), 1.74–1.61 (1H, m), 1.49–1.41 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.26 (3H, br s), 1.08 (3H, br t, $J = 7.2$ Hz)。

[0966] 実施例48

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物48) の製造

[0967]

[化284]



[0968] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (40.0 mg, 0.070 mmol) のピリジン (306 μ L) 溶液に、ヨウ化リチウム (56.2 mg, 0.42 mmol) を加え、120 $^{\circ}$ C, 48時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去した。1 N塩酸でpHを4に調整した後、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール/酢酸エチル(v/v) = 2/98)で精製し、標題化合物 (6.0 mg, 15%) を淡黄色固体として得た。

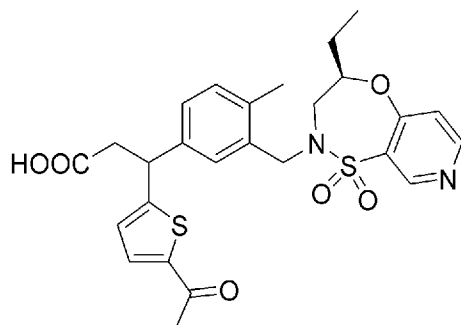
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (1H, br s), 8.66-8.63 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.30-7.26 (2H, m), 7.16-7.10 (2H, m), 7.05-7.03 (1H, m), 4.74 (1H, br s), 4.46-4.37 (2H, m), 4.17-4.11 (1H, m), 3.46-3.43 (1H, m), 3.20-3.14 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.73-1.63 (1H, m), 1.57-1.47 (1H, m), 1.32 (3H, s), 1.27 (3H, br s), 1.06-1.02 (3H, m)。

[0969] 実施例49

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパン酸 (化合物53) の製造

[0970]

[化285]



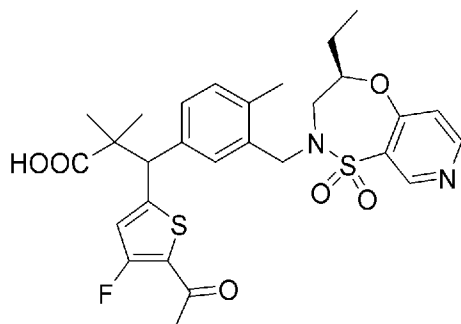
[0971] メチル 3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)プロパノエート (48.2 mg, 0.089 mmol)、メタノール／テトラヒドロフラン (1/1) (0.8 mL)、4 N水酸化ナトリウム水溶液 (190 μ L, 0.76 mmol) を原料として用い、実施例1と同様に操作して標題化合物 (8.6 mg, 18%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (1H, s), 8.62 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.49 (1H, br s), 7.16–7.08 (4H, m), 6.88 (1H, br s), 4.71 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.43–4.37 (2H, m), 4.16–4.12 (1H, m), 3.51–3.42 (1H, m), 3.19–3.02 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.70–1.61 (1H, m), 1.56–1.48 (1H, m), 1.02 (3H, t, $J = 7.6$ Hz)。

[0972] 実施例50

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物49) の製造

[0973] [化286]



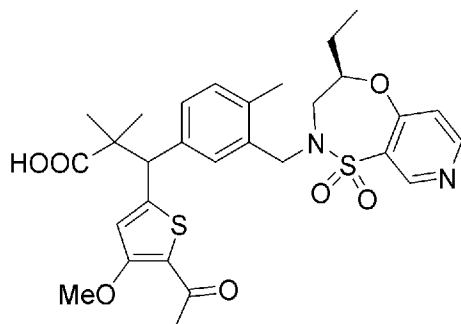
[0974] メチル 3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (35.9 mg, 0.061 mmol) のピリジン (300 μ L) 溶液に、ヨウ化リチウム (49.7 mg, 0.37 mmol) を加え、125 $^{\circ}$ C、18時間加熱還流した。反応溶液を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去した。1 N塩酸でpHを5に調整した後、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール (v/v) = 95/5)で精製し、標題化合物 (10.6 mg, 30%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00, 8.99 (each 0.5H, s), 8.65, 8.64 (each 0.5H, d, J = 5.6 Hz), 7.26–7.23 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.11, 7.10 (each 0.5H, d, J = 5.4 Hz), 6.84, 6.83 (each 0.5H, s), 4.59, 4.58 (each 0.5H, s), 4.51–4.43 (1H, m), 4.39, 4.38 (each 0.5H, d, J = 14.4 Hz), 4.17 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.50–3.42 (1H, m), 3.21, 3.18 (each 0.5H, dd, J = 14.4, 4.8 Hz), 2.52, 2.51 (each 1.5H, s), 2.33, 2.32 (each 1.5H, s), 1.74–1.63 (1H, m), 1.61–1.50 (1H, m), 1.34, 1.33 (each 1.5H, s), 1.25 (3H, s), 1.04 (3H, t, J = 7.2 Hz)。

[0975] 実施例51

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸 (化合物50) の製造

[0976] [化287]



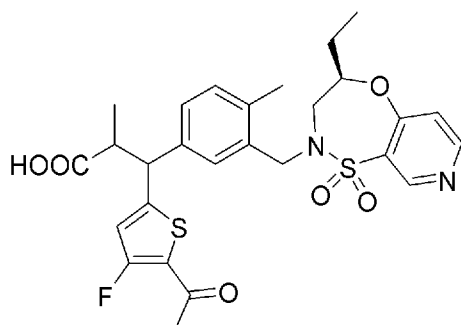
[0977] 2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート(参考例195で合成した化合物のすべて量)のDMF (1.5 mL) 溶液に、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド THF溶液 (420 μ L, 0.42 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に水を加え、1M塩酸でpHを5に調整し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除いた後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v) = 1/0/37→96/4) で精製し、標題化合物 (104.5 mg, 83%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.01, 9.00 (each 0.5H, s), 8.65, 8.64 (each 0.5H, d, J = 5.6 Hz), 7.29–7.26 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.11, 7.10 (each 0.5H, d, J = 5.6 Hz), 6.83, 6.82 (each 0.5H, s), 4.64, 4.61 (each 0.5H, s), 4.48–4.42 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 14.4 Hz), 4.17 (1H, d, J = 14.4 Hz), 3.94 (3H, s), 3.50–3.43 (1H, m), 3.22–3.15 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.312, 2.311 (each 1.5H, s), 1.74–1.64 (1H, m), 1.58–1.50 (1H, m), 1.344, 1.341 (each 1.5H, s), 1.28, 1.27 (each 1.5H, s), 1.05, 1.04 (each 1.5H, t, J = 7.2 Hz)。

[0978] 実施例52

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物52) の製造

[0979] [化288]



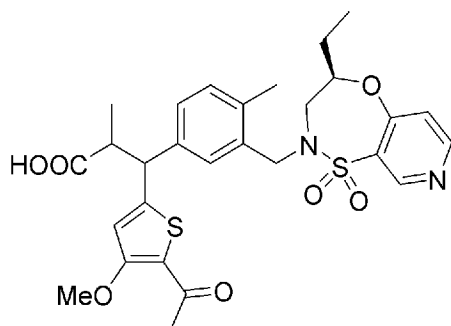
[0980] メチル3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート (28.7 mg, 0.05 mmol) のピリジン (200 μ L) 溶液に、ヨウ化リチウム (66.8 mg, 0.5 mmol) を加え、140 $^{\circ}$ C, 2.5時間マイクロウェーブで加熱した。反応溶液を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去した。1N塩酸でpHを4に調整した後、ジクロロメタンで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を分取薄層クロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン(v/v) =5/95)で精製し、標題化合物 (2.0 mg, 7%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02-9.00 (1H, m), 8.67-8.64 (1H, m), 7.20-7.09 (4H, m), 6.76-6.74 (1H, m), 4.46-4.35 (2H, m), 4.30-4.10 (2H, m), 3.51-3.40 (1H, m), 3.22-3.15 (2H, m), 2.51-2.48 (3H, m), 2.33-2.31 (3H, m), 1.75-1.66 (1H, m), 1.58-1.52 (1H, m), 1.11 (3H, br d, J = 7.2 Hz), 1.05 (3H, br t, J = 7.6 Hz)。

[0981] 実施例53

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸 (化合物51) の製造

[0982] [化289]



[0983] 2-(トリメチルシリル)エチル3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,

4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノエート(42.4 mg, 0.063 mmol)のTHF (0.7 mL) 溶液に、1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド THF溶液 (315 μ L, 0.32 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。混合物に1N塩酸を加え、ジクロロメタン/メタノール (95/5) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール(v/v) = 100/0→99/1) で精製し、標題化合物 (22.5 mg, 62%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, s), 8.64 (1H, br d, J = 5.6 Hz), 7.14–7.08 (4H, m), 6.73 (1H, s), 4.46–4.35 (2H, m), 4.27 (1H, br d, J = 10.8 Hz), 4.22–4.07 (1H, m), 3.87 (3H, br s), 3.55–3.44 (1H, m), 3.22–3.08 (2H, m), 2.38 (3H, br s), 2.31 (3H, s), 1.73–1.65 (1H, m), 1.54–1.49 (1H, m), 1.05–1.01 (6H, m)。

[0984] 試験例1

＜試験例1-1. Nrf2活性化作用の測定1 (Binding assay) ＞

実施例で製造した化合物1～53を被験物質として用いた。

[0985] NRF2とKEAP1の結合に対する各化合物の阻害活性はBRET assay (Bioluminescence Resonance Energy Transfer assay) によって測定した。N末端にNanoLuc (19 kDa、Promega社) を融合したヒトNRF2 (Original Clone ID : ha01449 s1) の配列を保持するプラスミドを、FuGENE HD (Promega社) を用いてHCE-T細胞に形質導入した。導入48時間後に細胞の溶解液を回収し、NRF2発現細胞溶解液とした。C末端にHaloTag (33 kDa、Promega社) を融合したヒトKEAP1 (Original Clone ID : cs00328) の配列を保持するプラスミドをFuGENE HD (Promega社) を用いてHCE-T細胞内に形質導入し、24時間後にHaloTag Nano BRET 618 Ligand (Promega社) を培地中に添加した。添加から24時間培養後の細胞溶解液をKEAP1発現細胞溶解液とした。

[0986] NRF2発現細胞溶解液とKEAP1発現細胞溶解液は1 ウェルあたりの発光量と蛍光量が一定になるようにした。それぞれ反応液の組成を表1及び表2に示す

。

[0987] [表1]

KEAP1 溶液	最終濃度
DTT	5 mM
NaCl	15 mM
BSA	0. 01%
Tris—HCl	50 mM
KEAP1 発現細胞溶解液	蛍光強度 3 程度(Excitation filter:520 nm, Emission filter:580-640 nm)

[0988] [表2]

NRF2 溶液	最終濃度
NaCl	15 mM
BSA	0. 01%
Tris—HCl	50 mM
NRF2 発現細胞溶解液	発光強度 10000000 程度 (Emission filter :495 short pass)

[0989] 被験物質は試験濃度の100倍の濃度をジメチルスルホキシドで溶解し、調整した。各被験物質の溶液1 μ L添加した96 ウェル ポリスチレン製 マイクロプレート (FALCON社) に、KEAP1溶液を49 μ L添加し、15分間インキュベートした。その後、上記溶液にNRF2溶液を50 μ L添加し、1時間インキュベートした。NRF2とKEAP1の結合を測定するため、Opti- Mem (ThermoFisher Scientific社) で希釈したNanoBRET Nano-Glo Substrate (Promega社) を加え、30秒振とうした後、GloMax Discover System (Promega社) を使用して発光と蛍光の測定を行った。495 nm Short Passのフィルターと600 nm Long Passのフィルターをそれぞれdonor emission valueと acceptor emission valueの測定に用いた。Acceptor emission valueをDonor emission valueで除した値をBRET valueとした。化合物を添加していないときのBRET valueとKEAP1 溶液を添加していないときのBRET valueをそれぞれ結合率100 %、0%として化合物を添加したときの結合率を算出した。また、この結合率を用いて下記の式から50%の結合阻害活性濃度 (IC50) を算出した。

$$IC_{50} (M) = 10^{(LOG (A/B) \times (50 - C) / (D - C) + LOG (B))}$$

A : 阻害率50%を挟む近傍の2濃度うち、高い濃度

B : 阻害率50%を挟む近傍の2濃度うち、低い濃度

C : Bでの阻害率

D : Aでの阻害率。

[0990] <試験例1-2. Nrf2活性化作用の測定2 (Reporter assay) >

化合物の細胞でのNRF2活性可能レポーター遺伝子アッセイ法を用いて行った。FuGENE HDを用いて、pGL4. 37[luc2P/ARE/Hygro] (Promega社) をHCE-T細胞に導入し、形質導入の結果、薬剤耐性をもつ細胞を50 μ g/mLのハイグロマイシン存在下での培養によって選抜し、クローン株であるHCE-T/ARE-Lucを樹立した。

[0991] HCE-T/ARE-Lucの培養はDMEM/F12, 10 ng/mL hEGF, 5 μ g/mL Insulin, 5%FBSを用いて行った。アッセイ用培地にはフェノールレッドを含有しないDMEM/F12を用いた。

[0992] HCE-T/ARE-Lucを96 ウェル ポリスチレン製 マイクロプレート (FALCON社) に1ウェルに10000細胞ずつ播種した。37 $^{\circ}$ CのCO₂インキュベーター内で16時間培養し、細胞を接着させた。被験物質はジメチルスルホキシドで溶解させ、試験濃度の1000倍の濃度の溶液を調整した。アッセイ用培地で1000倍に希釈した被験物質を添加し、24時間培養した。レポーターの活性の測定時は、被験物質入りの培地を除去後に新しい培地およびONE-GloEX Luciferase Assay System (Promega社) の基質を添加した。プレートを1分間の振とう後に10分間常温で静置し、GloMax Discover Systemで発光を検出した。

[0993] 各被験物質の50%活性化濃度は50%の発光強度を挟む2つの濃度間で検量線を作成し計算した。

[0994] <試験例1-3. 代謝安定性の測定>

実施例で製造した化合物の1 mmol/LのDMSO溶液を調製した。この1mmol/L DMSO溶液をアセトニトリルで10 μ mol/Lに希釈した後、6.5 mmol/L β -NADPH 溶液で200 nmol/Lに希釈し、反応群及び未反応群に50 μ Lずつ添加した。反

応群に0.2 mg protein/mLヒト肝ミクロソーム (Mixed Gender, Pool of 50 livers) (XenoTech, LLC) 溶液を50 μ Lずつ添加し、37 $^{\circ}$ Cで振とうしながら30分間インキュベーションした。未反応群にメタノール400 μ Lを添加後、0.2 mg protein/mLヒト肝ミクロソーム溶液を50 μ Lずつ添加し、組成を合わせた。反応群はインキュベーション後、メタノール400 μ Lを添加し、反応を停止させた。反応群及び未反応群の試料を-20 $^{\circ}$ Cで約30分間静置した後、4 $^{\circ}$ C、3000 rpmで約10分間遠心分離した。上清をLC/MS/MSにて測定し、被験化合物のピーク面積値から下記式を用いて、被験化合物の残存率を算出した。測定は次に記載の装置、HPLCシステム：高速液体クロマトグラフLC-20Aシリーズ（株式会社島津製作所）及び質量分析装置：API 4000（AB Sciex Pte. Ltd.）、または同等の装置を用いて実施した。

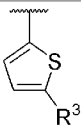
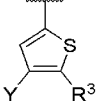
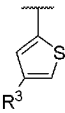
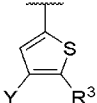
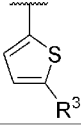
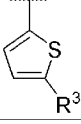
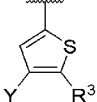
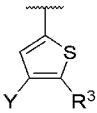
残存率（％）＝（反応群における被験化合物のピーク面積値／未反応群における被験化合物のピーク面積値） $\times$ 100。

[0995] <結果>

結果を表3～11に示す。表3～8及び10はIC₅₀ (nM, binding assay) 及びMetabolic stabilityの結果を示し、表9及び11はEC₅₀ (nM, reporter assay) の結果を示す。

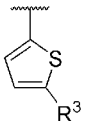
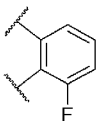
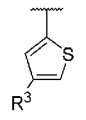
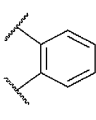
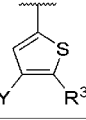
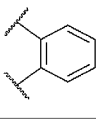
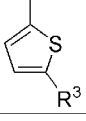
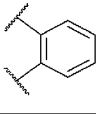
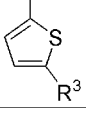
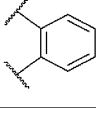
[0996]

[表3]

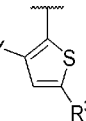
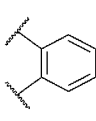
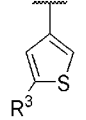
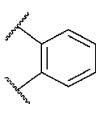
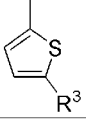
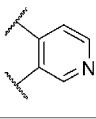
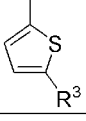
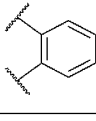
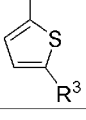
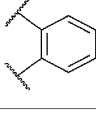
化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
1	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		0.24	37%
2	Me, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		0.25	21%
3	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		0.17	51%
4	Me, Me		Acetyl	OMe	H, Me	Et		0.41	48%
5	H, H		Acetyl	H	H, Me	Et		0.23	53%
6	Me, Me		Acetyl	H	H, Me	Et		0.27	32%
7	H, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		0.36	30%
8	H, H		Acetyl	F	H, Me	Et		0.36	36%

[0997]

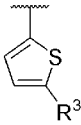
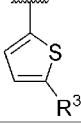
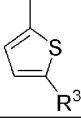
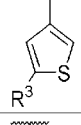
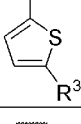
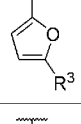
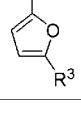
[表4]

化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
9	Me, Me		Acetyl	H	H, Me	Et		0.30	38%
10	H, H		Acetyl	H	H, Me	Et		0.30	39%
11	Me, Me		Acetyl	F	H, Me	Et		0.23	27%
12	Me, Me		Acetyl	H	H, Me	Me		0.28	56%
13	Me, H		Acetyl	H	H, Me	CH ₂ CH ₂ OBn		0.50	2%

[0998] [表5]

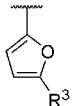
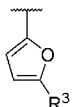
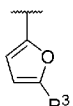
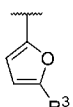
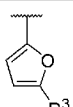
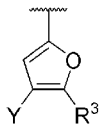
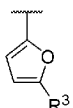
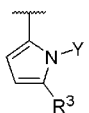
化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
14	H, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		1.3	25%
15	H, H		Acetyl	H	H, Me	Et		1.4	47%
16	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		0.2	51%
17	H, H		H	H	H, Me	Et		28	36%
18	H, H		Aminosulfo nyl	H	H, Me	Et		35	40%

[0999] [表6]

化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A, Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
19	H, H		Cyano	H	H, Me	Et		3.1	23%
20	H, H		Cyclopropyl carbonyl	H	H, Me	Et		24	7%
21	H, H		methylamino carbonyl	H	H, Me	Et		4.6	74%
22	H, H		methylamino carbonyl	H	H, Me	Et		6.1	77%
23	H, H		carbamoyl	H	H, Me	Et		0.39	75%
24	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		0.83	72%
25	H, H		Acetyl	H	H, Me	Et		3.8	72%

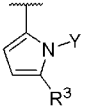
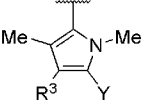
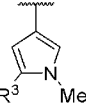
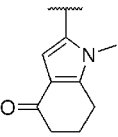
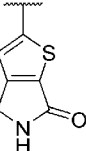
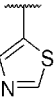
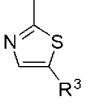
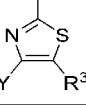
[1000]

[表7]

化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
26	H, H		Methylami nocarbonyl	H	H, Me	Et		17	93%
27	H, H		dimethylam inocarbonyl	H	H, Me	Et		20	85%
28	H, H		N- pyrrolidinyl carbonyl	H	H, Me	Et		19	67%
29	H, H		isopropyla minocarbon yl	H	H, Me	Et		17	83%
30	H, H		2- Methoxyeth ylaminocar bonyl	H	H, Me	Et		14	81%
31	H, H		Methylami nocarbonyl	Me	H, Me	Et		99	77%
32	H, H		isopropyla minomethyl	H	H, Me	Et		205	90%
33	H, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		0.30	62%

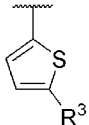
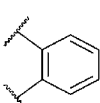
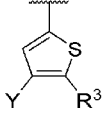
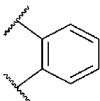
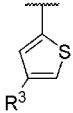
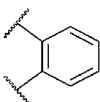
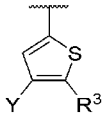
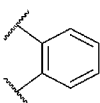
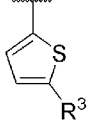
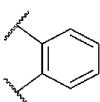
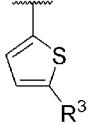
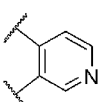
[1001]

[表8]

化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
34	H, H		Acetyl	Et	H, Me	Et		47	54%
35	H, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		3.9	39%
36	H, H		Cyano	H	H, Me	Et		2.5	29%
37	H, H		-	-	H, Me	Et		0.16	89%
38	H, H		-	-	H, Me	Et		0.22	61%
39	H, H		-	H	H, Me	Et		3.8	89%
40	H, H		Acetyl	H	H, Me	Et		2.6	69%
41	H, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		3.3	65%

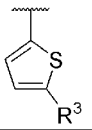
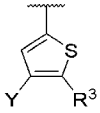
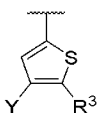
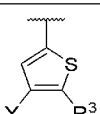
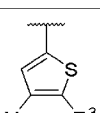
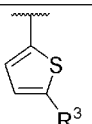
[1002]

[表9]

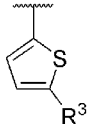
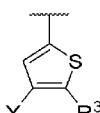
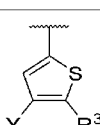
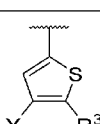
化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	EC ₅₀ (nM, reporter assay)
1	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		9.19
2	Me, H		Acetyl	Me	H, Me	Et		9.00
3	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		6.81
4	Me, Me		Acetyl	OMe	H, Me	Et		7.17
13	Me, H		Acetyl	H	H, Me	CH ₂ CH ₂ OBn		6.71
16	Me, H		Acetyl	H	H, Me	Et		3.57

[1003]

[表10]

化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	IC ₅₀ (nM, binding assay)	Metabolic stability*
48	Me, Me		Acetyl	H	H, Me	Et		0.39	56%
49	Me, Me		Acetyl	F	H, Me	Et		0.31	44%
50	Me, Me		Acetyl	OMe	H, Me	Et		0.19	48%
51	Me, H		Acetyl	OMe	H, Me	Et		0.41	50%
52	Me, H		Acetyl	F	H, Me	Et		0.27	53%
53	H, H		Acetyl	H	H, Me	Et		2.3	-

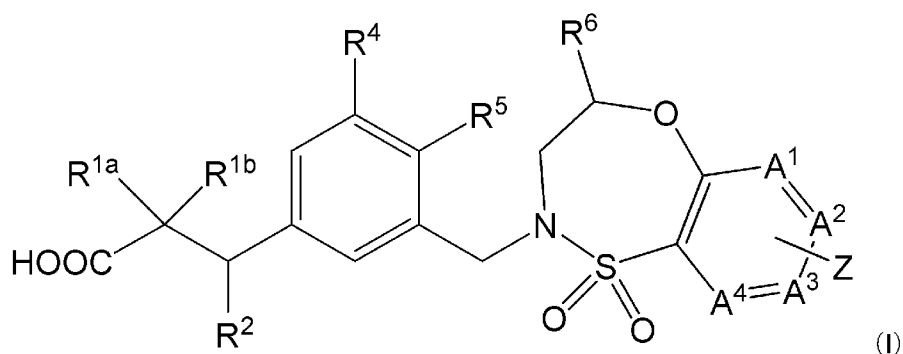
[1004] [表11]

化合物 番号	R ^{1a} , R ^{1b}	R ²	R ³	Y	R ⁴ , R ⁵	R ⁶	A,Z	EC ₅₀ (nM, reporter assay)
48	Me, Me		Acetyl	H	H, Me	Et		3.67
49	Me, Me		Acetyl	F	H, Me	Et		7.76
50	Me, Me		Acetyl	OMe	H, Me	Et		2.98
51	Me, H		Acetyl	OMe	H, Me	Et		7.47

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中：R^{1a}及びR^{1b}は同一又は異なって、水素原子、アルキル基又はハロゲン原子を示す。R²は置換されていてもよいヘテロ環由来の基を示し、且つ前記ヘテロ環はチオフエン、フラン、ピロール、若しくはチアゾール、又はこれらのいずれかのヘテロ環を含む縮合環を示す。R⁴及びR⁵は同一又は異なって、水素原子又は置換されていてもよいアルキル基を示す、或いはR⁴及びR⁵は互いに結合して—NH—CH=N—を形成する。R⁶は置換されていてもよいアルキル基を示す。A¹、A²、A³及びA⁴は同一又は異なって、CH又はNを示す（但し、Nは1つ以下である。）。Zは水素原子又はハロゲン原子を示す。]

で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

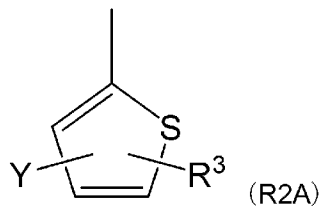
[請求項2] 前記R²が置換されていてもよいチエニル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項3] 前記チエニル基が有していてもよい置換基が電子求引基を含む、請求項2に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項4] 前記チエニル基が有していてもよい置換基が、アセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基又はシクロアルキルカルボニル基を含む、請求項2又は3に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項5] 前記R²が一般式 (R2A) :

[化2]

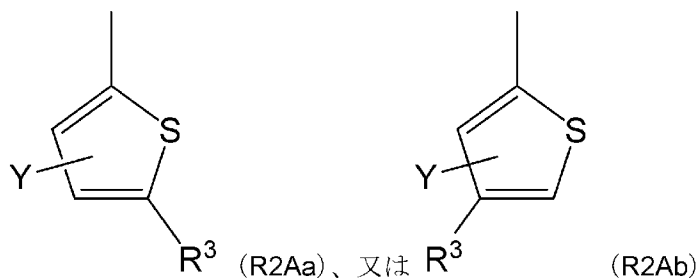


[式中：R³はアセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基又はシクロアルキルカルボニル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。]

で表される基である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項6] 前記R²が一般式 (R2Aa) 又は (R2Ab) :

[化3]



[式中：R³はアセチル基、アミノスルホニル基、シアノ基又はシクロアルキルカルボニル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。]

で表される基である、請求項1～5のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項7] 前記R³がアセチル基である、請求項5又は6に記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項8] 前記R⁴及び前記R⁵が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基である、請求項5～7のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項9] 前記R^{1a}及び前記R^{1b}が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基で

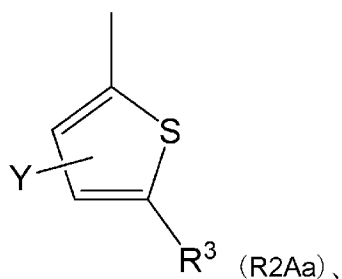
ある、請求項 5 ～ 8 のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

- [請求項10] 前記 R^{1a} 及び前記 R^{1b} が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、
 前記 R^3 がアセチル基であり、
 前記 R^4 及び前記 R^5 が同一又は異なって、水素原子又はアルキル基であり、
 前記 R^6 が置換されていてもよいエチル基であり、
 前記 A^1 、前記 A^2 及び前記 A^4 が全てCHであり、前記 A^3 がCH又はNであり、
 前記Yが水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基であり、且つ
 前記Zが水素原子である、
 請求項 5 ～ 9 のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

- [請求項11] R^{1a} 及び R^{1b} の一方がアルキル基であり、他方が水素原子であるか、 R^{1a} 及び R^{1b} の両方がアルキル基であり、

前記 R^2 が一般式 (R2Aa) :

[化4]



[式中： R^3 はアセチル基を示す。Yは水素原子、アルキル基、ハロゲン原子又はアルコキシ基を示す。]

であり、

前記 R^4 は水素原子であり、

前記 R^5 はアルキル基であり、

前記R⁶が置換されていてもよいエチル基であり、

前記A¹、前記A²、及び前記A⁴が全てCHであり、前記A³がCH又はNであり

、且つ

前記Zが水素原子である、

請求項5～10のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物。

[請求項12] 以下のいずれかに記載の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物：

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物1）、

3-(5-アセチル-4-メチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物2）、

3-(4-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物3）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物4）

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-[3-({4-[2-(ベンジロキシ)エチル]-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル}メチル)-4-メチルフェニル]-2-メチルプロパン酸（化合物13）、

3-(5-アセチルチオフエン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物16

)、

3-(5-アセチルチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物48）、

3-(5-アセチル-4-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物49）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2,2-ジメチルプロパン酸（化合物50）、

3-(5-アセチル-4-メトキシチオフェン-2-イル)-3-(3-{[(R)-4-エチル-1,1-ジオキシド-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[4,3-b][1,4,5]オキサチアゼピン-2-イル]メチル}-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン酸（化合物51）。

- [請求項13] 請求項1～12のいずれかに記載の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物からなる群より選択される少なくとも1種を含有する、医薬。
- [請求項14] Nrf2 (NF-E2-related factor 2) 活性化剤である、請求項13に記載の医薬。
- [請求項15] 局所投与製剤である、請求項13又は14に記載の医薬。
- [請求項16] 眼科用製剤である、請求項13～15のいずれかに記載の医薬。
- [請求項17] 非経口投与製剤である、請求項13又は14に記載の医薬。
- [請求項18] 経静脈投与製剤である、請求項13、14、又は17に記載の医薬。
- [請求項19] 脳疾患、肺疾患、皮膚疾患、耳鼻科疾患、腎疾患又は眼科疾患の予防又は治療用医薬である、請求項11～18のいずれかに記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/026309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C07D419/10 (2006.01) i, A61K31/554 (2006.01) i, A61P3/10 (2006.01) i, A61P27/02 (2006.01) i, A61P27/04 (2006.01) i, A61P27/06 (2006.01) i, A61P27/12 (2006.01) i, A61P43/00 (2006.01) i, C07D495/04 (2006.01) i, C07D515/04 (2006.01) i

FI: C07D419/10CSP, A61K31/554, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/04, A61P27/06, A61P27/12, A61P43/00111, C07D495/04103, C07D515/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. C07D419/10, A61K31/554, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/04, A61P27/06, A61P27/12, A61P43/00, C07D495/04, C07D515/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996

Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020

Registered utility model specifications of Japan 1996-2020

Published registered utility model applications of Japan 1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2017-503786 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 02.02.2017 (2017-02-02), claims, paragraph [0851]	1-19
A	WO 2018/109643 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 21.06.2018 (2018-06-21), claims, pages 104, 141	1-19
A	WO 2018/109649 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 21.06.2018 (2018-06-21), claims, page 94	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13.08.2020

Date of mailing of the international search report
25.08.2020

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/026309

JP 2017-503786 A	02.02.2017	US 2016/0318917 A1 claims, paragraph [1763] WO 2015/092713 A1 EP 3083614 A1 KR 10-2016-0098392 A CN 105829305 A
WO 2018/109643 A1	21.06.2018	JP 2020-502123 A claims, paragraphs [0213], [0343] US 2020/0062781 A1 EP 3555078 A1
WO 2018/109649 A1	21.06.2018	JP 2020-502152 A claims, paragraph [0262] US 2020/0071317 A1 EP 3555082 A1

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 419/10(2006.01)i; A61K 31/554(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/04(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i; A61P 27/12(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07D 515/04(2006.01)i FI: C07D419/10 CSP; A61K31/554; A61P3/10; A61P27/02; A61P27/04; A61P27/06; A61P27/12; A61P43/00 111; C07D495/04 103; C07D515/04														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D419/10; A61K31/554; A61P3/10; A61P27/02; A61P27/04; A61P27/06; A61P27/12; A61P43/00; C07D495/04; C07D515/04 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>JP 2017-503786 A（グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティ、 ディベロップメント、リミテッド）02.02.2017（2017-02-02） [特許請求の範囲], [0851]</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018/109643 A1（GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED）21.06.2018（2018-06-21） 請求の範囲, 第104頁, 第141頁</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018/109649 A1（GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED）21.06.2018（2018-06-21） 請求の範囲, 第94頁</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	JP 2017-503786 A（グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティ、 ディベロップメント、リミテッド）02.02.2017（2017-02-02） [特許請求の範囲], [0851]	1-19	A	WO 2018/109643 A1（GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED）21.06.2018（2018-06-21） 請求の範囲, 第104頁, 第141頁	1-19	A	WO 2018/109649 A1（GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED）21.06.2018（2018-06-21） 請求の範囲, 第94頁	1-19
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
A	JP 2017-503786 A（グラクソスミスクライン、インテレクチュアル、プロパティ、 ディベロップメント、リミテッド）02.02.2017（2017-02-02） [特許請求の範囲], [0851]	1-19												
A	WO 2018/109643 A1（GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED）21.06.2018（2018-06-21） 請求の範囲, 第104頁, 第141頁	1-19												
A	WO 2018/109649 A1（GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED）21.06.2018（2018-06-21） 請求の範囲, 第94頁	1-19												
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に 公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若し くは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を 付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の 後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵 触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引 用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性 又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献 との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がな いと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献														
国際調査を完了した日 13.08.2020		国際調査報告の発送日 25.08.2020												
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 二星 陽帥 4H 1587 電話番号 03-3581-1101 内線 3443												

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/026309

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2017-503786	A	02.02.2017	US	2016/0318917	A1	
				Claims, [1763]			
				WO	2015/092713	A1	
				EP	3083614	A1	
				KR	10-2016-0098392	A	
				CN	105829305	A	
WO	2018/109643	A1	21.06.2018	JP	2020-502123	A	
				[特許請求の範囲], [0213], [0343]			
				US	2020/0062781	A1	
				EP	3555078	A1	
WO	2018/109649	A1	21.06.2018	JP	2020-502152	A	
				[特許請求の範囲], [0262]			
				US	2020/0071317	A1	
				EP	3555082	A1	