

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-535429

(P2009-535429A)

(43) 公表日 平成21年10月1日 (2009. 10. 1)

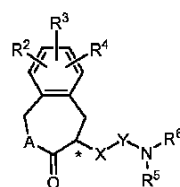
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 487/04 150	4C050
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 487/04 CSP	4C072
A61K 31/551 (2006.01)	C07D 519/00 311	4C086
A61K 31/55 (2006.01)	C07D 519/00 301	
A61P 25/06 (2006.01)	A61K 31/551	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 202 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-510047 (P2009-510047)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成19年5月2日 (2007.5.2)		ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成20年12月2日 (2008.12.2)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/067998		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02007/131020		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成19年11月15日 (2007.11.15)		アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
(31) 優先権主張番号	60/797,400		4 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成18年5月3日 (2006.5.3)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	11/742,626		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成19年5月1日 (2007.5.1)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鮫島 睦
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		最終頁に続く	

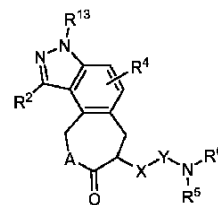
(54) 【発明の名称】 CGRP 受容体アンタゴニストとしての束縛された化合物

(57) 【要約】

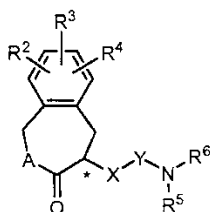
本発明は、束縛された二環式および三環式 CGRP-受容体アンタゴニスト、それらの同定方法、それらを含む医薬組成物、並びに片頭痛および他の頭痛、神経因性血管拡張、神経因性炎症、熱傷、循環ショック、閉経期紅潮、気道炎症性疾患（例えば喘息）および慢性閉塞性肺疾患（COPD）、および CGRP-受容体の拮抗作用によってその治療を達成しうる他の症状の治療法にそれらを使用する方法に関する。



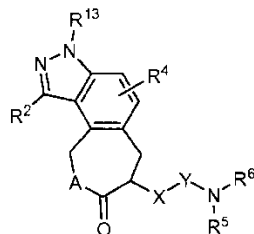
(I)



(II)



(I)



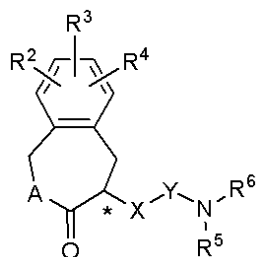
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

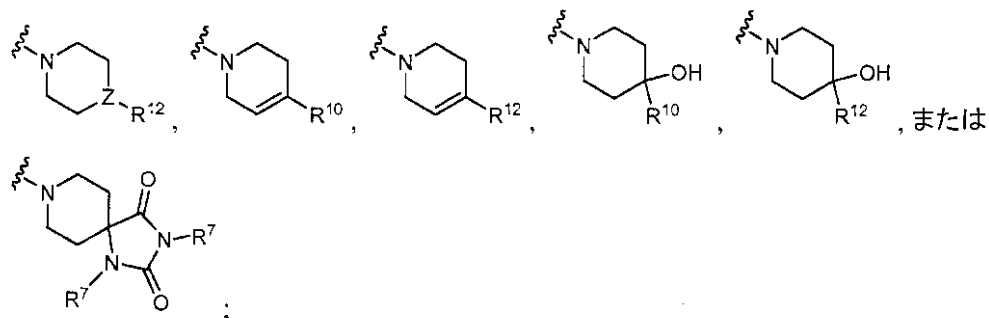
〔式中、

A は、O または NR^1 であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、（ Ar^1 ）アルキル、（ NR^7R^8 ）アルキル、 $\text{N}-(\text{R}^9)-$ ピロリジニルまたは $\text{N}-(\text{R}^9)-$ ピペリジニルであり；

 R^2 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり； R^3 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；あるいは R^2 および R^3 は一緒になって、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{N}=\text{C}(\text{R}^4)$ となり； R^4 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり； NR^5R^6 は一緒になって、

【化 2】



となり；

 R^7 は、水素またはアルキルであり； R^8 は、水素またはアルキルであり；あるいは

NR^7R^8 は一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、 $\text{N}-(\text{R}^9)-$ ピペラジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルからなる群から選択され；

 R^9 は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；

R^{10} は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリジニル N -オキシド、キノリニル、キノリニル N -オキシド、イソキノリニル、またはイソキノリニル N -オキシドであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびフェニルからなる群から選択される 0～2 個の置換基で置換されており；あるいは

 R^{10} は、

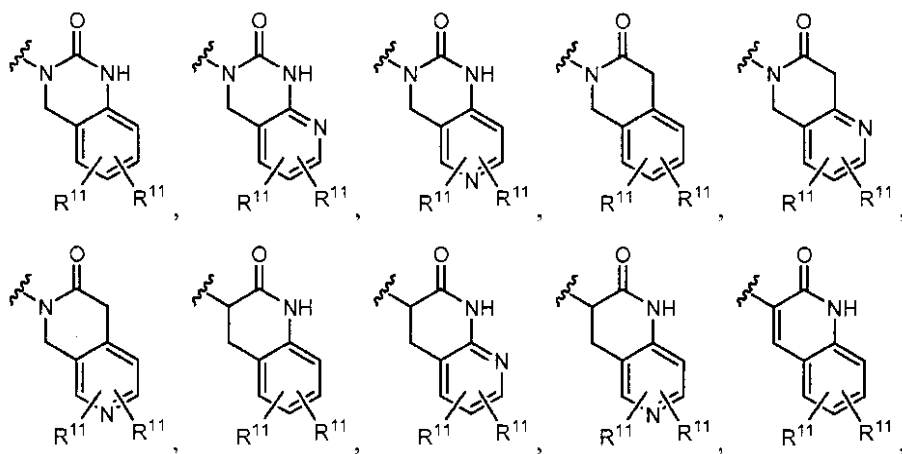
10

20

30

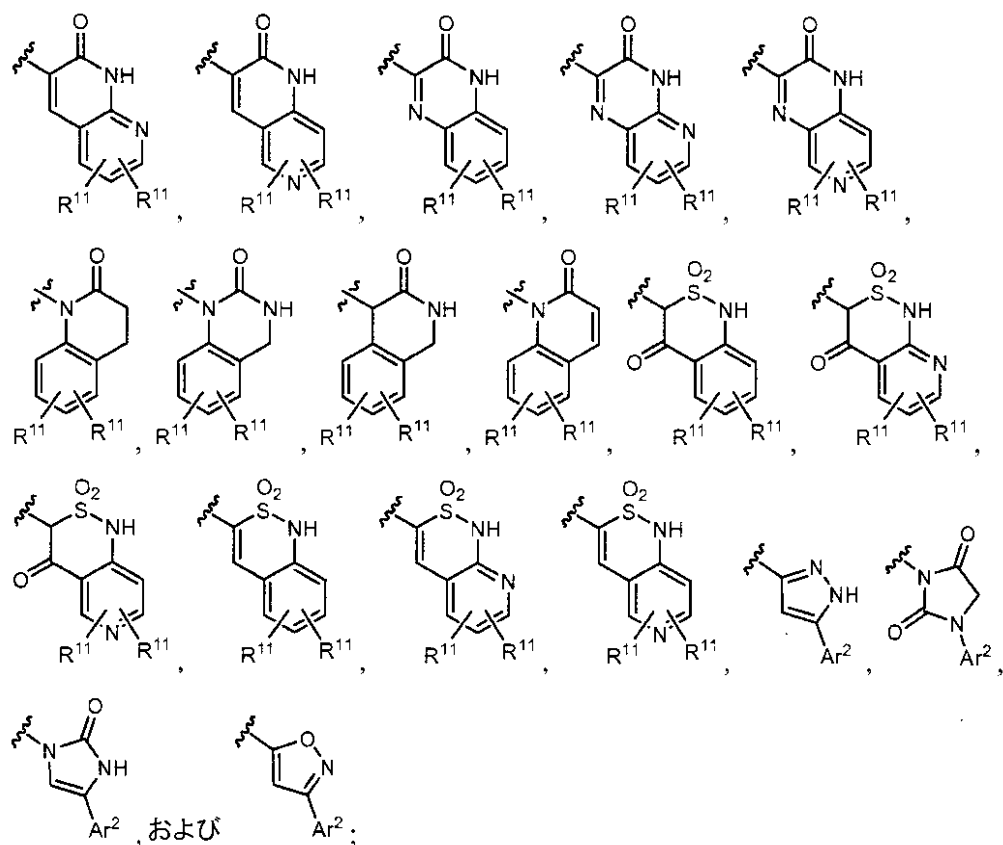
40

【化 3】



10

【化 4】



20

30

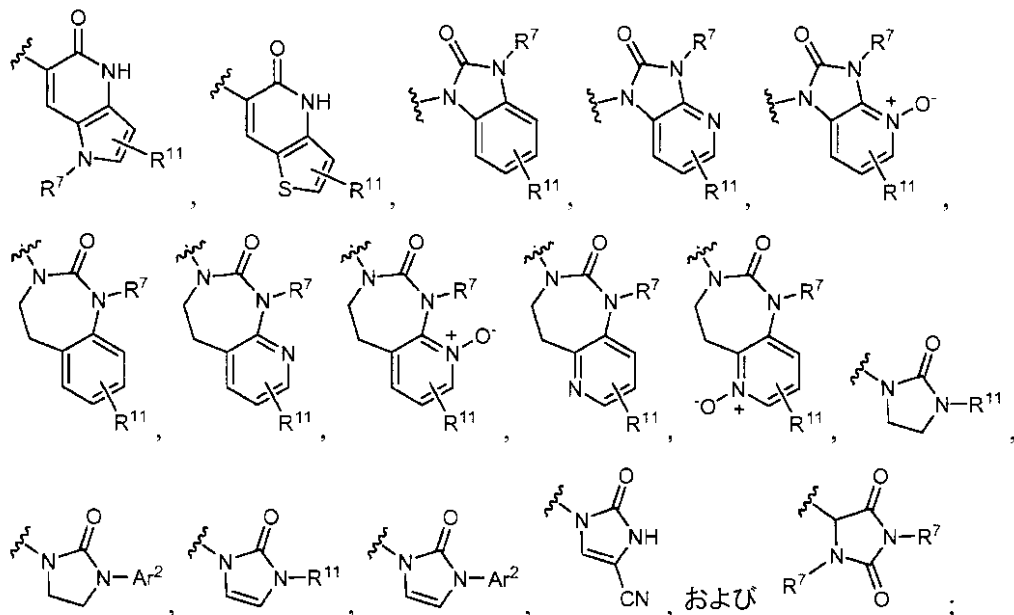
からなる群から選択され；

R^{11} は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシであり；

R^{12} は、

40

【化 5】



10

からなる群から選択され；

R^{13} は、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、またはベンジルであり；

20

Ar^1 は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、またはイミダゾリルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、またはピリジニルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

$X-Y$ は、アミノカルボニル、オキシカルボニル、メチレンカルボニル、エチレン、またはアミノ（シアノ）イミノメチルであり；

Z は、NまたはCHであり；並びに

アスタリスクを有する炭素は、（S）配置または（R）配置である]

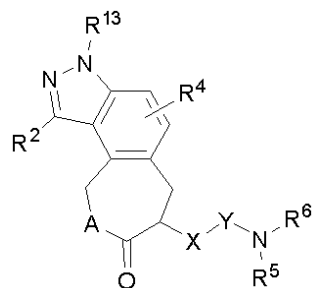
の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

30

【請求項 2】

式 I I：

【化 6】



I I

[式中、

A は、Oまたは NR^1 であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、（ Ar^1 ）アルキル、（ NR^7R^8 ）アルキル、N-（ R^9 ）-ピロリジニルまたはN-（ R^9 ）-ピペリジニルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

R^3 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

R^4 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

50

【化 7】



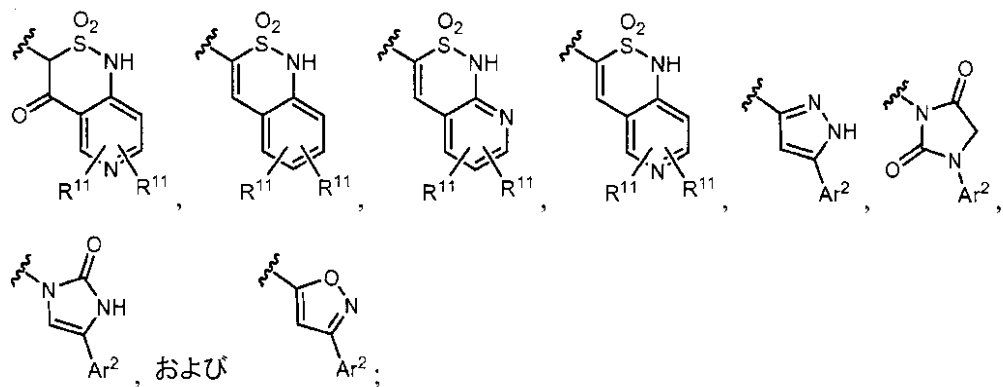
20

【化 8】



40

【化 9】



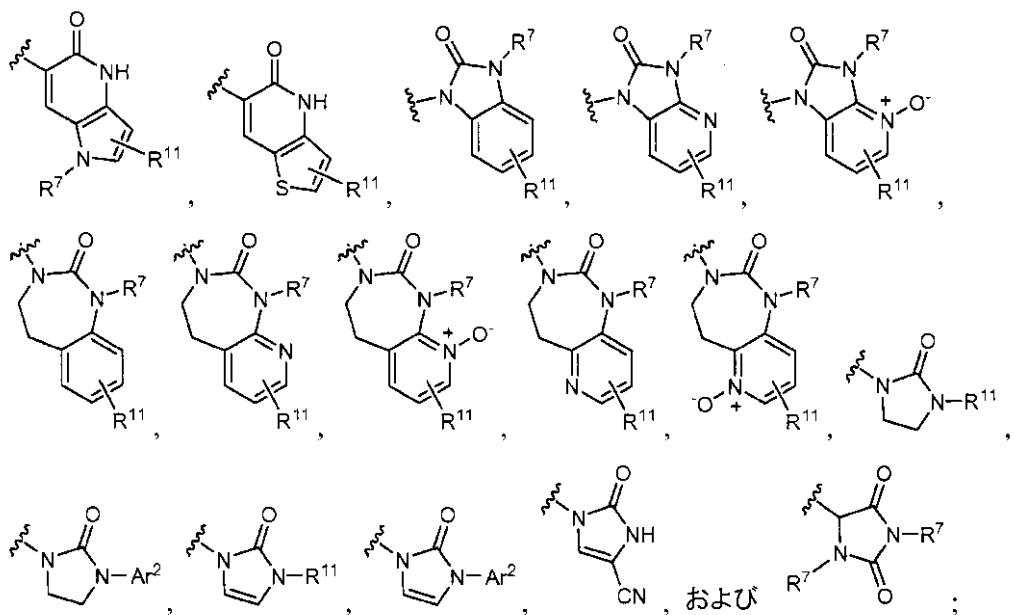
10

からなる群から選択され；

R^{11} は独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシであり；

R^{12} は、

【化 10】



20

30

からなる群から選択され；

R^{13} は、水素、アルキル、アルケニル、アルコシアルキル、またはベンジルであり；

Ar^1 は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、またはイミダゾリルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、またはピリジニルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

40

X-Yは、アミノカルボニル、オキシカルボニル、メチレンカルボニル、エチレン、またはアミノ（シアノ）イミノメチルであり；

Zは、NまたはCHであり；並びに

アステリスクを有する炭素は、（S）配置または（R）配置である]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R^1 がアルキルまたはハロアルキルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 4】

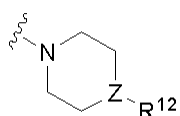
R^2 が 2, 2, 2-トリフルオロエチルである、請求項 2 の化合物。

【請求項 5】

50

NR^5R^6 が一緒になって

【化 1 1】



となる、請求項 2 の化合物。

【請求項 6】

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン; 10

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 3 - フェニル - 2, 3 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン;

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン; 20

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン;

(S) - 1 - (1 - (2 - (4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 4 - カルボニトリル;

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン; 30

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - (4 - (3 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン;

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン; 40

(S) - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - オキシ (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン;

(S) - 1, 4 - ジブromo - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン;

(S) - 1, 4 - ジブromo - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 - イル) ピペリジン - 1 - イ 50

ル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 4-クロロ-7- (2- (4- (9-フルオロ-2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 4-クロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロピリド [2, 3-d] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 4-クロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロピリド [3, 2-d] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 4-クロロ-7- (2- (4- (4-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 4-ブromo-1-クロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 4-ブromo-1-クロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 1, 4-ジクロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 1, 4-ジクロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 1, 4-ジクロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン-3-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2- (ピペリジン-1-イル) エチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 1, 4-ジクロロ-7- (2-オキソ-2- (4- (2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) - 9 - (2- (ピペリジン-1-イル) エチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン;

(S) - 7-クロロ-4- (2- (4- (1-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 2-ネオペンチル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インドール-3 (8H) - オン;

(S) - 6- (1- (2- (7-クロロ-2-ネオペンチル-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インドール-4-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) - オン;

(S) - 3-ブromo-6- (1- (2- (4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ

10

20

30

40

50

ー3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン;

(S) -2-ブromo-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン;

(S) -2-クロロ-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン;

10

(S) -3-クロロ-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-5 (4H) -オン;

(S) -7-クロロ-2-ネオペンチル-4-(2-オキソ-2-(4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インドール-3 (8H) -オン;

(S) -7-クロロ-4-(2-(4-(6-クロロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -2-オキソエチル) -2-ネオペンチル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インドール-3 (8H) -オン;

20

(R) -4-クロロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル 4-(2-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン-3 (2H) -イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

(R) -4-クロロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル 4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート;

30

(S) -4-クロロ-7-(2-オキソ-2-(2'-オキソ-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [ピペリジン-4, 4'-キナゾリン] -1-イル) エチル) -9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) -オン;

5-(1-(2-(S) -4-クロロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン;

(S) -8-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) -1, 3, 8-トリアザスピロ [4. 5] デカン-2, 4-ジオン;

40

(S) -5-クロロ-2-(1-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-7-イル) アセチル) -1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル) ベンゾニトリル;

(S) -4-クロロ-3-メチル-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-b] ピリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) -6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) -オン;

50

(S) - 4 - クロロ - 3 - エチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン;

(S) - 3 - ベンジル - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン;

(S) - 4 - クロロ - 3 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン;

(S) - 4 - クロロ - 3 - プロピル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン;

(S) - 4 - クロロ - 3 - (メトキシメチル) - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン;

および
(S) - 4 - クロロ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン;

からなる群から選択される、請求項 2 の化合物、またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

アステリスクを有する炭素が (S) 配置の炭素である、請求項 2 の化合物。

【請求項 8】

請求項 1 の化合物、またはその医薬的に許容される塩、並びに医薬的に許容される添加剤、担体、または希釈剤を含む組成物。

【請求項 9】

請求項 1 の化合物の治療上の有効量、またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することを特徴とする、片頭痛の治療方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景技術

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、1982年に初めて同定された天然の37アミノ酸ペプチドである (Amara, S.G. ら, Science 1982, 298, 240-244)。二形態のペプチドが発現され (α CGRP および β CGRP)、それらは、ラットおよびヒトにおいて、それぞれ1個および3個のアミノ酸が異なっている。このペプチドは、末梢神経系 (PNS) と中枢神経系 (CNS) の両方に広く分布し、主に感覚求心性および中枢ニューロンに局在して、血管拡張を含むいくつかの生物学的効果を示す。

【0002】

CGRP は、細胞から放出されると、特異的な細胞表面 G タンパク質共役受容体に結合し、主として細胞内アデニル酸シクラーゼの活性化によって、その生物学的作用を発揮する (Poyner, D.R. ら, Br J Pharmacol 1992, 105, 441-7; Van Valen, F. ら, Neurosci Lett 1990, 119, 195-8)。ペプチド断片 CGRP (8-37) のアンタゴニスト特性と、CGRP の線状類似体が CGRP

10

20

30

40

50

2 受容体を活性化できることとに基づいて、二種類のCGRP受容体、CGRP₁およびCGRP₂が提唱されている (Juaneda, C. ら, TiPS 2000, 21, 432-438)。しかしCGRP₂受容体には分子の証拠がない (Brain, S.D. ら, TiPS 2002, 23, 51-53)。CGRP₁受容体は三つの成分、すなわち (i) 7回膜貫通型カルシトニン受容体様受容体 (CRLR) ; (ii) 1回膜貫通型受容体活性調整タンパク質1型 (RAMP1) ; および (iii) 細胞内受容体成分タンパク質 (RCP) を持っている (Evans B.N. ら, J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43)。形質膜へのCRLRの輸送およびCGRP受容体へのリガンド結合にはRAMP1が必要である (McLatchie, L.M. ら, Nature 1998, 393, 333-339)。シグナル伝達にはRCPが必要である (Evans B.N. ら, J Biol Chem. 2000, 275, 31438-43)。CGRP受容体への小分子アンタゴニストの結合には種特異的な相違があることが知られており、通例、ヒト受容体の拮抗作用には、他の種よりも大きな親和性が見られる (Brain, S.D. ら, TiPS 2002, 23, 51-53)。RAMP1のアミノ酸配列は種選択性を決定し、特にアミノ酸残基Trp74はヒト受容体の表現型を担っている (Mallee ら, J Biol Chem 2002, 277, 14294-8)。

10

【0003】

CGRPに対する受容体レベルでの阻害剤は、過剰なCGRP受容体活性化が起こっている病態生理学的状態に有用であると考えられる。これらの状態には、例えば神経因性血管拡張、神経因性炎症、片頭痛、群発頭痛および他の頭痛、熱傷、循環ショック、閉経期紅潮、および喘息などがある。CGRP受容体活性化は片頭痛の病理発生に関連づけられている (Edvinsson L. CNS Drugs 2001;15(10):745-53; Williamson, D.J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53, 167-178; Grant, A.D. Brit. J. Pharmacol. 2002, 135, 356-362)。片頭痛中はCGRPの血清レベルが上昇し (Goadsby PJ, ら, Ann Neurol 1990;28:183-7)、抗片頭痛薬による処置は頭痛の緩和と同時にCGRPレベルを正常に戻す (Gallai V. ら, Cephalalgia 1995;15:384-90)。片頭痛患者は対照群と比較して上昇した基礎CGRPレベルを示す (Ashina M, ら, Pain 2000, 86(1-2):133-8, 2000)。片頭痛患者に静脈内CGRP注入を行うと、長時間持続する頭痛が起こる (Lassen LH, ら, Cephalalgia 2002 Feb;22(1):54-61)。イヌおよびラットを使った前臨床試験では、ペプチドアンタゴニストCGRP(8-37)による全身性CGRP遮断は安静時体循環動態も局部血流も変化させないと報告されている (Shen, Y.-T. ら, J Pharmacol Exp Ther 2001, 298, 551-8)。したがってCGRP受容体アンタゴニストは、非選択的5-HT_{1B/1D}アゴニスト「トリプタン類」(例えばスマトリプタン)に付随する能動的血管収縮という心血管負担を回避する新規な片頭痛治療剤になりうる。

20

30

【0004】

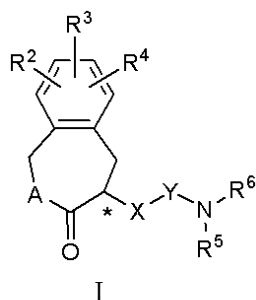
発明の開示

本発明は、CGRPアンタゴニストである式Iの化合物を含む。本発明はまた、組成物も含み、これらの化合物を治療的処置に使用方法も含む。

【0005】

本発明の一つの態様は、式I:

【化1】



40

[式中、

Aは、OまたはNR¹であり;

R¹は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、C₅₋₇シクロアルケニル、(シクロアルキル)アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、(Ar¹)アルキル、(NR⁷R⁸)アルキル、N-(R⁹)-ピロリジニルまたはN-(R⁹)-ピペリジニルであり;

50

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

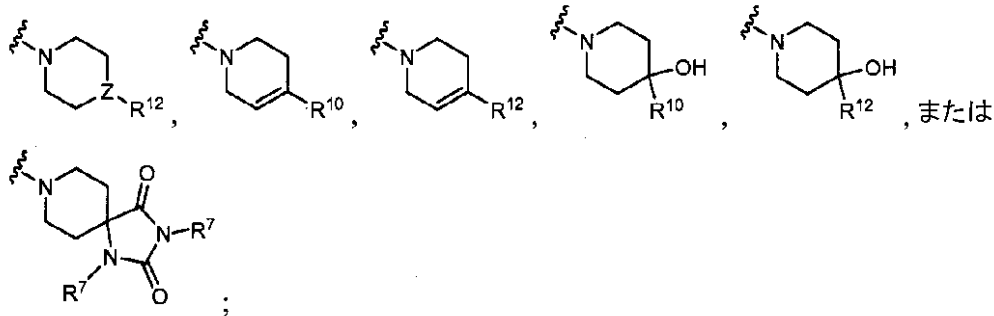
R^3 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；あるいは

R^2 および R^3 は一緒になって、 $N(R^{13})N=C(R^4)$ となり；

R^4 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

NR^5R^6 は一緒になって、

【化 2】



10

となり；

R^7 は、水素またはアルキルであり；

R^8 は、水素またはアルキルであり；あるいは

NR^7R^8 は一緒になって、ピロリジニル、ペペリジニル、 $N-(R^9)$ -ピペラジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルからなる群から選択され；

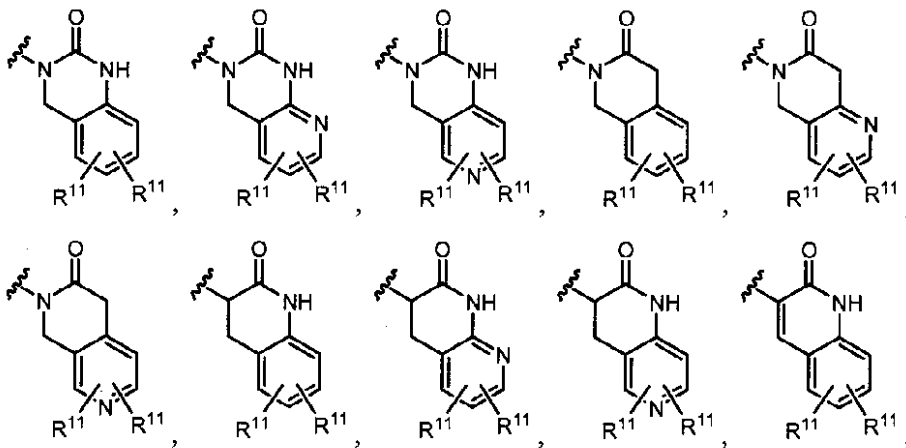
20

R^9 は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；

R^{10} は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリジニル N -オキシド、キノリニル、キノリニル N -オキシド、イソキノリニル、またはイソキノリニル N -オキシドであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびフェニルからなる群から選択される 0～2 個の置換基で置換されており；あるいは

R^{10} は、

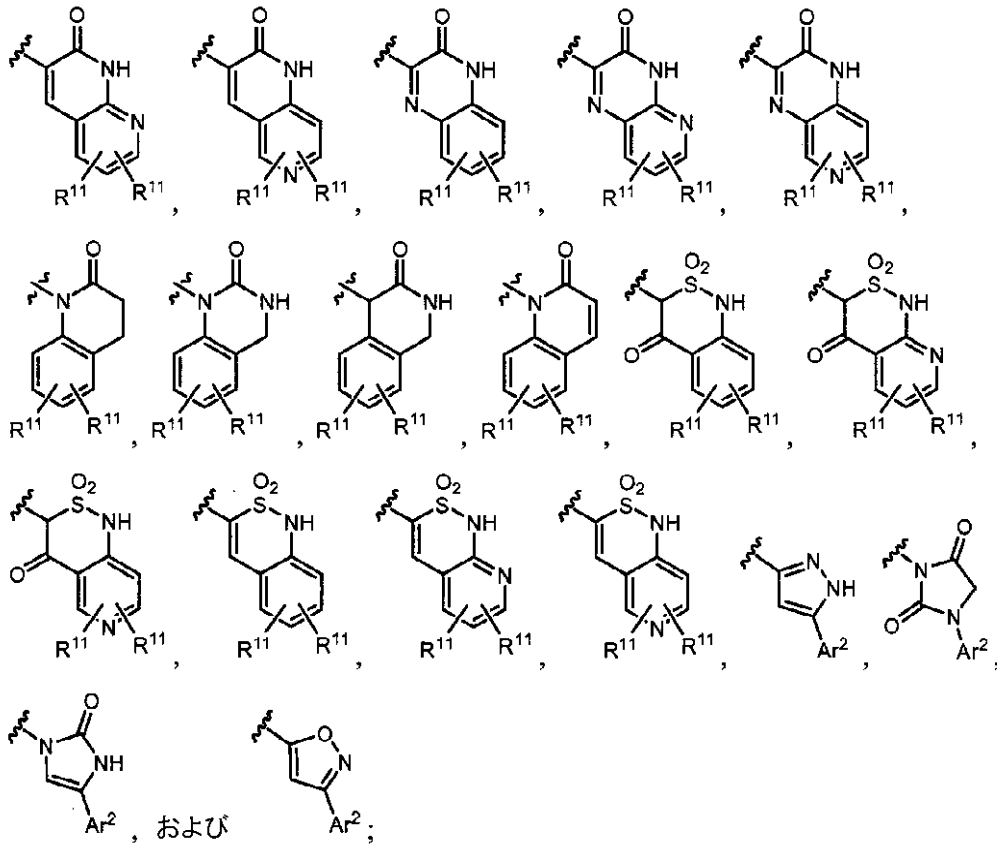
【化 3】



30

40

【化 4】



10

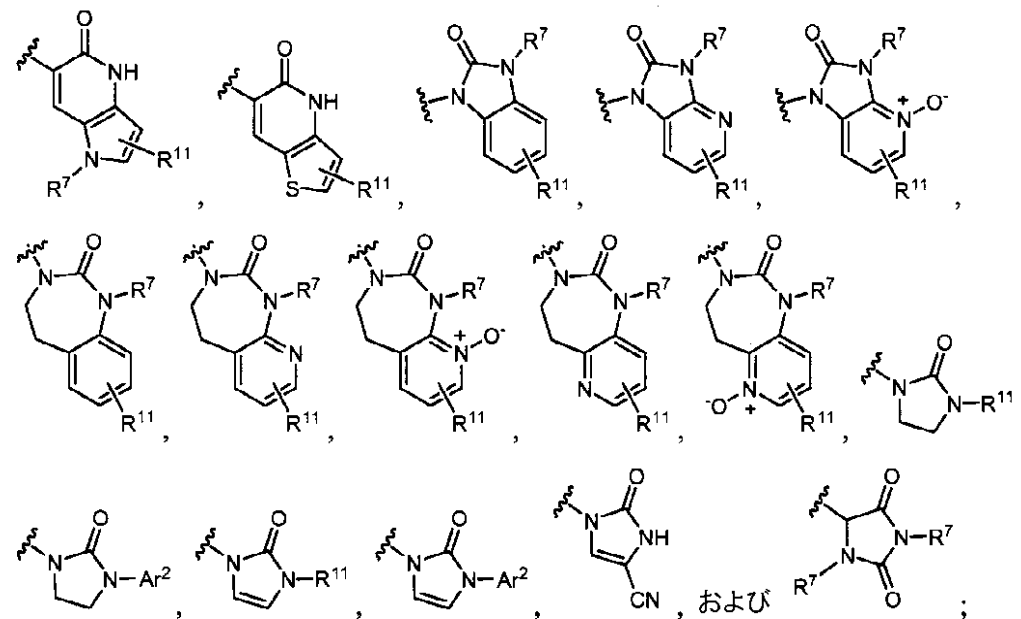
20

からなる群から選択され；

R^{11} は、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシであり；

R^{12} は、

【化 5】



30

40

からなる群から選択され；

R^{13} は、水素、アルキル、アルケニル、アルコシアルキル、またはベンジルであり；

Ar^1 は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、またはイミダゾリルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

50

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、またはピリジニルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

$X-Y$ は、アミノカルボニル、オキシカルボニル、メチレンカルボニル、エチレン、またはアミノ（シアノ）イミノメチルであり；

Z は、 N または CH であり；並びに

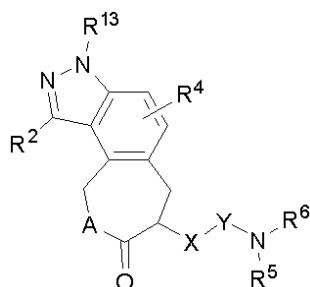
アステリスクを有する炭素は、（ S ）配置または（ R ）配置である」の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

【0006】

本発明の別の態様は、式 I I：

【化6】

10



I I

[式中、

20

A は、 O または NR^1 であり；

R^1 は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、 C_{5-7} シクロアルケニル、（シクロアルキル）アルキル、ハロアルキル、アルコキシアルキル、（ Ar^1 ）アルキル、（ NR^7R^8 ）アルキル、 $N-(R^9)$ -ピロリジニルまたは $N-(R^9)$ -ピペリジニルであり；

R^2 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

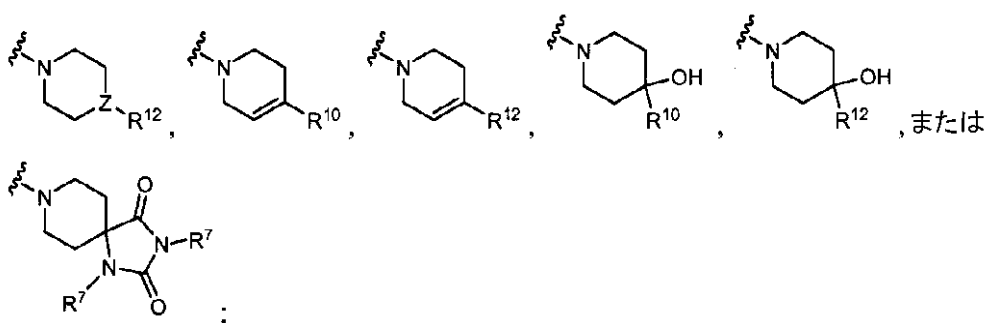
R^3 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

R^4 は、水素、ハロ、アルキル、またはアルケニルであり；

NR^5R^6 は一緒になって、

【化7】

30



となり；

40

R^7 は、水素またはアルキルであり；

R^8 は、水素またはアルキルであり；あるいは

NR^7R^8 は一緒になって、ピロリジニル、ピペリジニル、 $N-(R^9)$ -ピペラジニル、モルホリニル、およびチオモルホリニルからなる群から選択され；

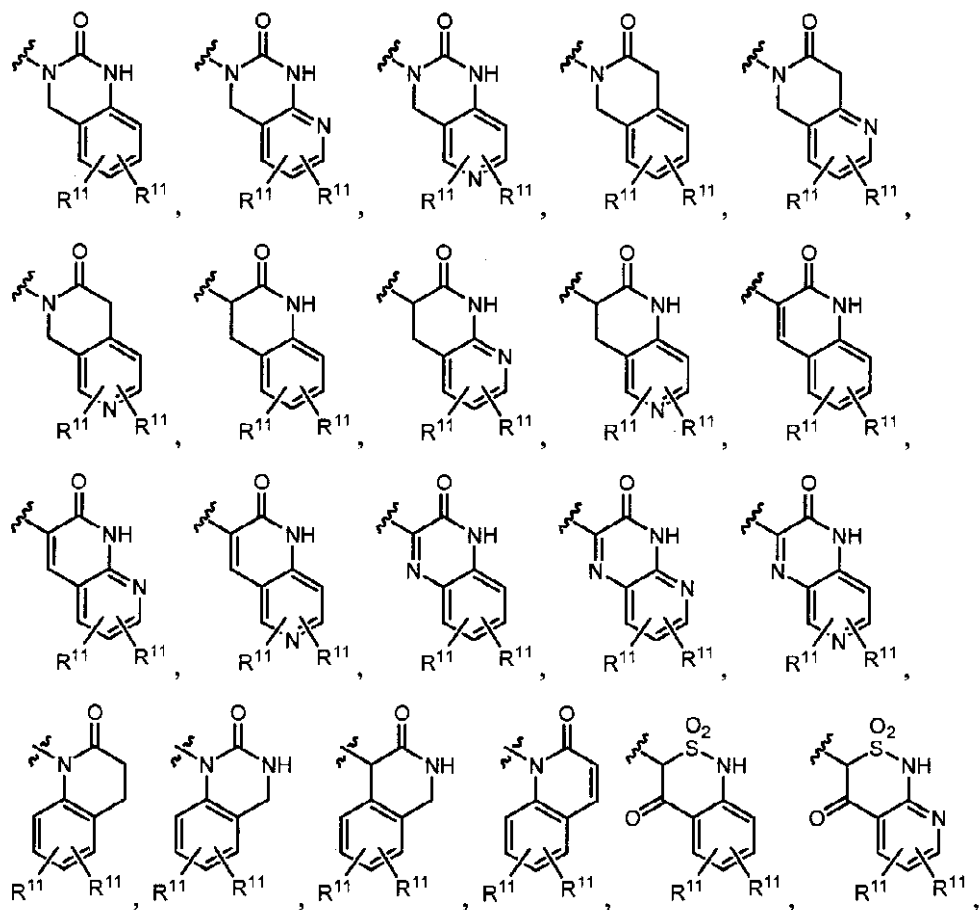
R^9 は、水素、アルキル、アルキルカルボニル、またはアルコキシカルボニルであり；

R^{10} は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、ピリジニル N -オキシド、キノリニル、キノリニル N -オキシド、イソキノリニル、またはイソキノリニル N -オキシドであり、ハロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、およびフェニルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；あるいは

R^{10} は、

50

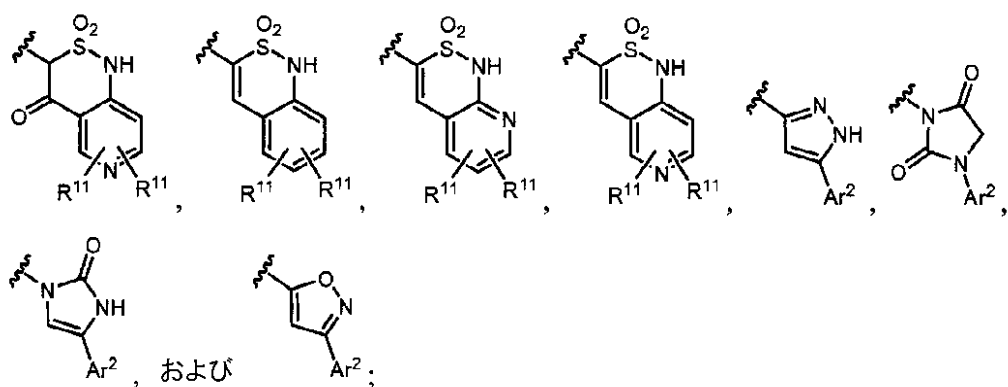
【化 8】



10

20

【化 9】



30

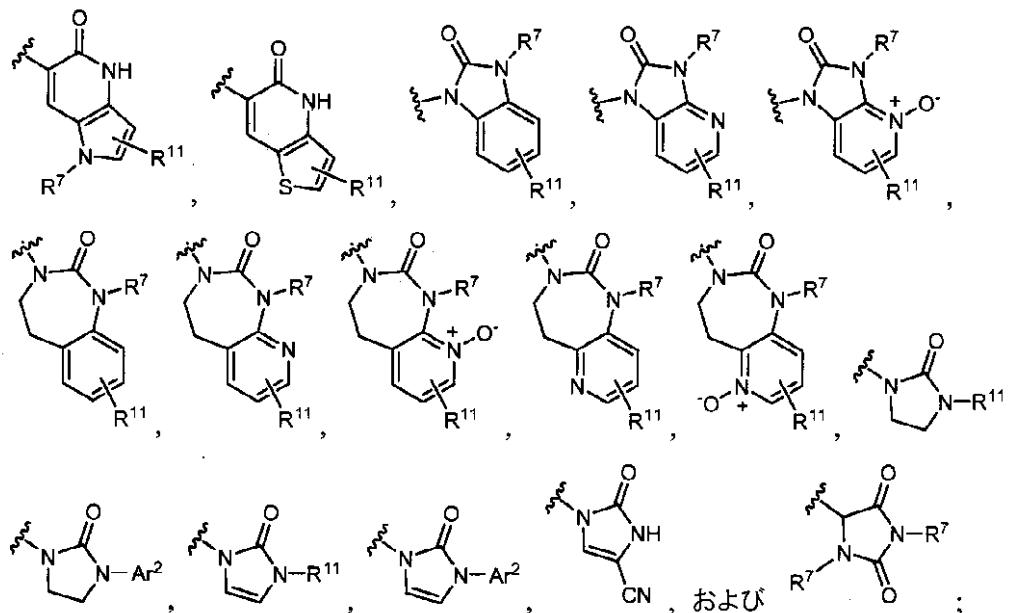
からなる群から選択され；

R¹¹は独立して、水素、ハロ、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシであり；

R¹²は、

40

【化 10】



10

からなる群から選択され；

R^{13} は、水素、アルキル、アルケニル、アルコシアルキル、またはベンジルであり；

20

Ar^1 は、フェニル、ナフチル、ピリジニル、またはイミダゾリルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

Ar^2 は、フェニル、ナフチル、またはピリジニルであり、ハロ、アルキル、およびハロアルキルからなる群から選択される0～2個の置換基で置換されており；

$X-Y$ は、アミノカルボニル、オキシカルボニル、メチレンカルボニル、エチレン、またはアミノ（シアノ）イミノメチルであり；

Z は、NまたはCHであり；並びに

アステリスクを有する炭素は、（S）配置または（R）配置である]

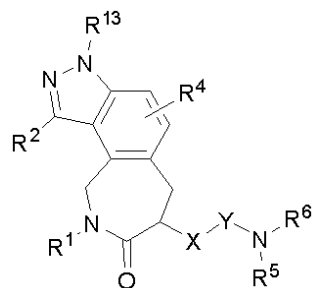
の化合物、またはその医薬的に許容される塩である。

30

【0007】

本発明の別の態様は、Aが NR^1 である、以下：

【化 11】



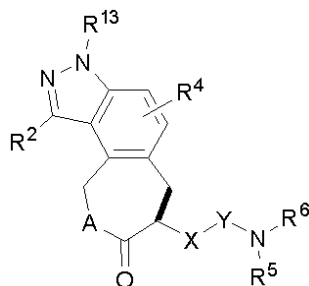
40

の式 I I の化合物である。

【0008】

本発明の別の態様は、アステリスクを付けた炭素が（S）立体化学の炭素である、式 I I の化合物である。

【化 1 2】

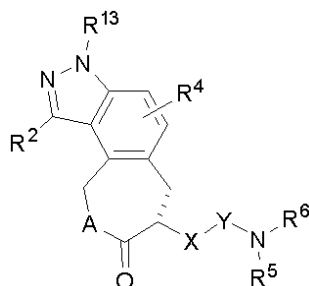


【0009】

10

本発明の別の態様は、アステリスクを付けた炭素が（R）立体化学の炭素である、式 I の化合物である。

【化 1 3】



20

【0010】

本発明のもう一つの側面は、可変部(variable)、例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $X-Y$ 、 A 、および Z の任意の範囲を、任意の他の例の可変部の任意の範囲と共に使用できることである。

【0011】

特に断りがなければ、これらの用語は以下の意味を有する。「アルキル」は、1から6個の炭素を含む直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「アルケニル」は、少なくとも一つの二重結合を持つ2から6個の炭素を含む直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。「シクロアルキル」は、3から7個の炭素を含む単環式環化合物を意味する。「ヒドロキシアルキル」、「アルコキシ」および置換アルキル部分を有する他の用語には、アルキル部分について1から6個の炭素原子を含む直鎖および分枝鎖異性体が含まれる。「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」には、モノハロ置換アルキルからペルハロ置換アルキルまで、全てのハロゲン化異性体が含まれる。「アリール」には、炭素環式および複素環式の芳香環系が含まれる。「アミノ」には、1級、2級、および3級アミン部分が含まれる。「カルボニル」は CO を意味する。「オキシ」は $-O-$ を意味する。「アミノカルボニル」は $-N(R)C(=O)-$ を意味する。「オキシカルボニル」は $-OC(=O)-$ を意味する。「メチレンカルボニル」は $-CH_2C(=O)-$ を意味する。「アミノ(シアノ)イミノメチル」は $-NHC(=NCN)-$ を意味する。括弧でくくられた用語および複数の括弧でくくられた用語は、当業者に対して結合関係を明確にすることを目的としている。例えば、 $((R)$ アルキル)のような用語は、置換基 R でさらに置換されたアルキル置換基を意味する。 $N-(R)$ -ピロリジニルのような用語は、窒素が置換基 R で置換されていることを示す。

30

40

【0012】

本発明は、本化合物の薬学的に許容できる塩型を全て包含する。薬学的に許容できる塩は、対イオンが当該化合物の生理学的活性または毒性に著しい寄与をしないものであり、したがって薬学的等価物として機能する。これらの塩は、市販の試薬を使用し、一般的な有機技法に従って製造することができる。陰イオン塩型の例には、酢酸塩、アシストレート(acistrate)、ベシル酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、フマル酸塩、グルクロン酸塩(glucouronate)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、メシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩

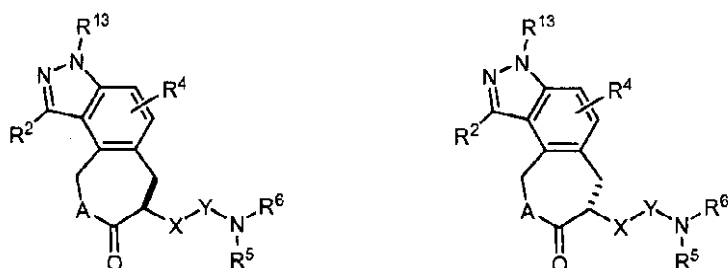
50

、トシル酸塩、およびキシナホ酸塩 (xinofoate) などがある。陽イオン塩型の例には、アンモニウム、アルミニウム、ベンザチン、ビスマス、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、4-フェニルシクロヘキシルアミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛などがある。

【0013】

本発明の化合物の一部は立体異性体として存在しうる。その一例を以下に示す。本発明は本化合物の立体異性体および互変異性体を全て包含する。

【化14】



10

【0014】

合成方法

本発明に記載する化合物は、当該技術分野で公知の方法によって合成することができ、そのいくつかは、反応式1~9に記載され、並びに他の手順は具体的実施形態の節に記載される。出発物質は市販されているか、一般的な合成手順で合成することができる。当該技術分野では、本化合物およびそれらを製造するための手順の変形であって、ここに例示しないものも考えられる。合成反応式における一般的な構造式および特性を記載する可変部は別個のものであり、特許請求の範囲または明細書の残りの部分における可変部と混同されるべきではない。これらの可変部は、本発明の化合物のいくつかの製造方法を説明するためにのみ意図される。

20

【0015】

一定の本発明化合物を製造する方法を反応式1に記載する。適当に置換された芳香環へのヨウ素の位置特異的導入は、一塩化ヨウ素を使って達成することができる。ヨウ化アリール (II) は、パラジウムを用いるHeck反応では、良好なカップリングパートナーである。いくつかの不斉触媒を使って、Heck生成物 (III) を水素で還元することにより、エナンチオマー的に純粋な物質 (IV) を製造することができる。次に、アセテート官能基をメタノール性炭酸カリウムで加水分解してから、アルコール (V) を塩化チオニルで処理することにより、ベンジル型塩化物 (VI) を製造することができる。ベンジル型塩化物をアセトニトリル中、種々のアミンで処理することにより、必要なアミン (VII) を得ることができる。

30

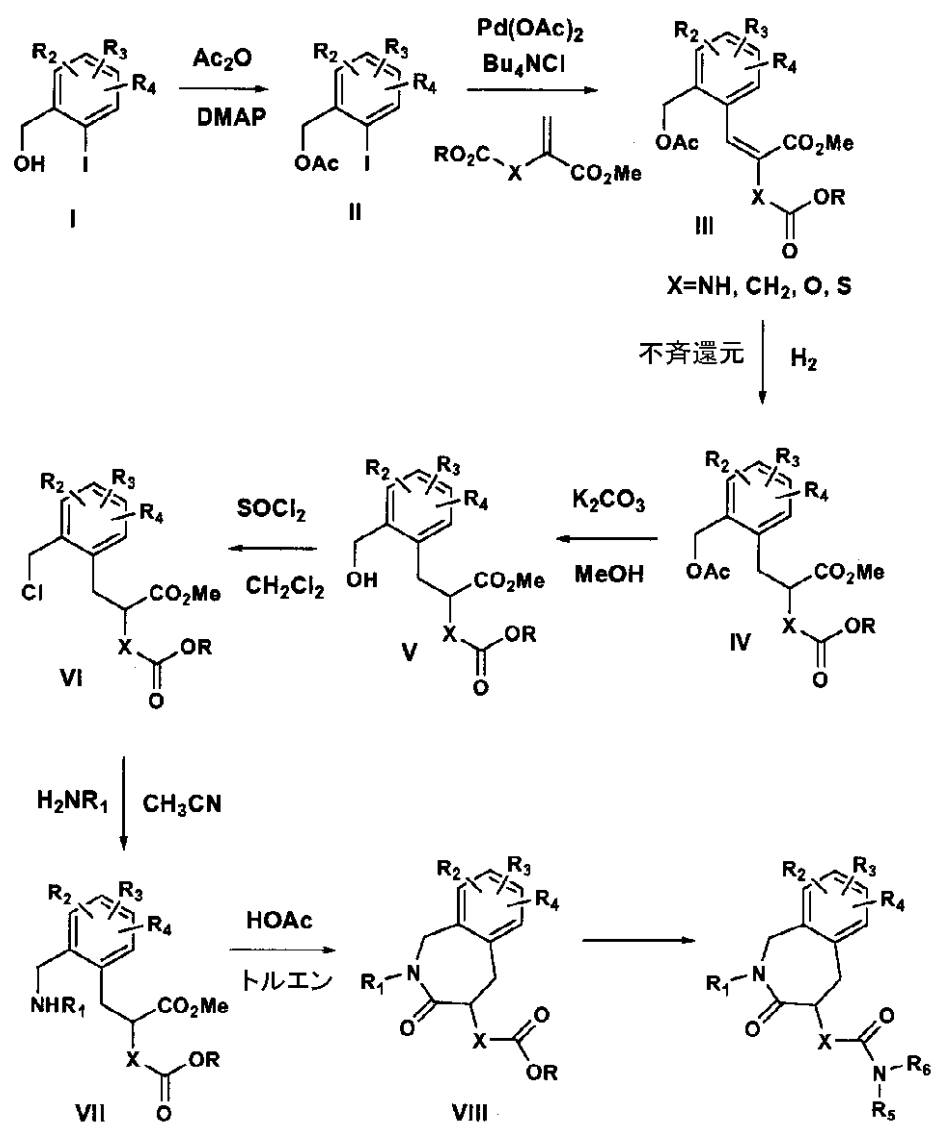
【0016】

アミン (VII) は、酢酸を触媒として、還流トルエン中で所望のアゼピノン類 (VIII) に変換することができる。次に、アゼピノン中間体VIII (X=NH、CH₂、O) を、最終生成物に仕上げるができる。VIII (X=NH) を10%Pd炭素で水素化分解すると、アミン中間体IXが生成する (反応式II)。アミン官能基は、ホスゲンまたは炭酸N,N'-ジスクシンイミジル (N,N'-disuccinimyl dicarbonate) および種々のアミンを使って、所望の尿素官能基 (X) に変換することができる (反応式2)。あるいは、コハク酸エステルVIII (X=CH₂) を水酸化リチウムでカルボン酸 (XI) に変換した後、TBTUカップリング条件下で適当なアミンと反応させることにより、所望のアミド (XII) を得ることもできる (反応式3)。

40

反応式 1

【化 1 5】



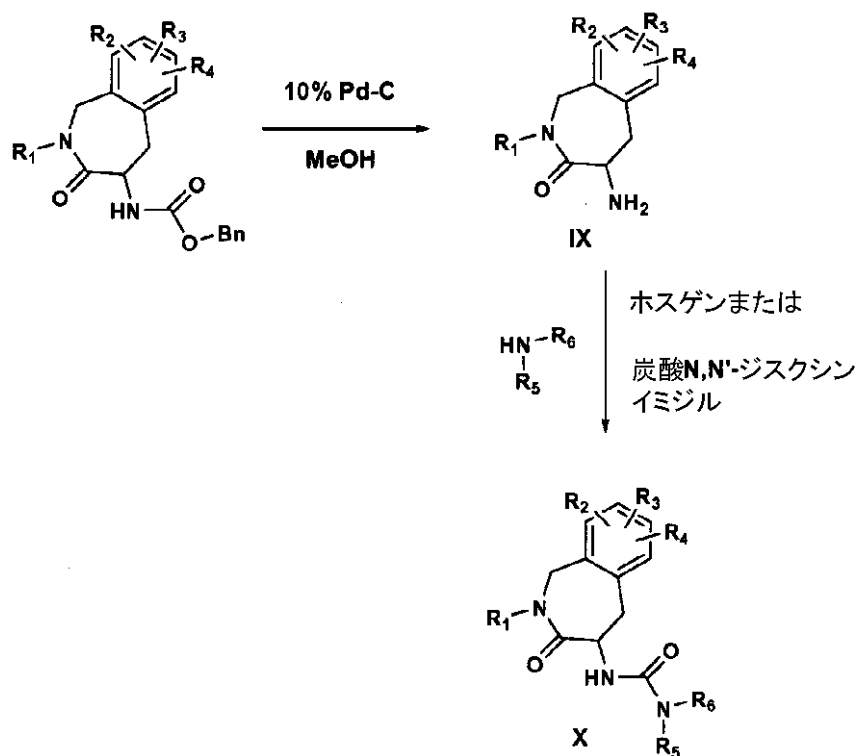
10

20

30

反応式 2

【化 1 6】

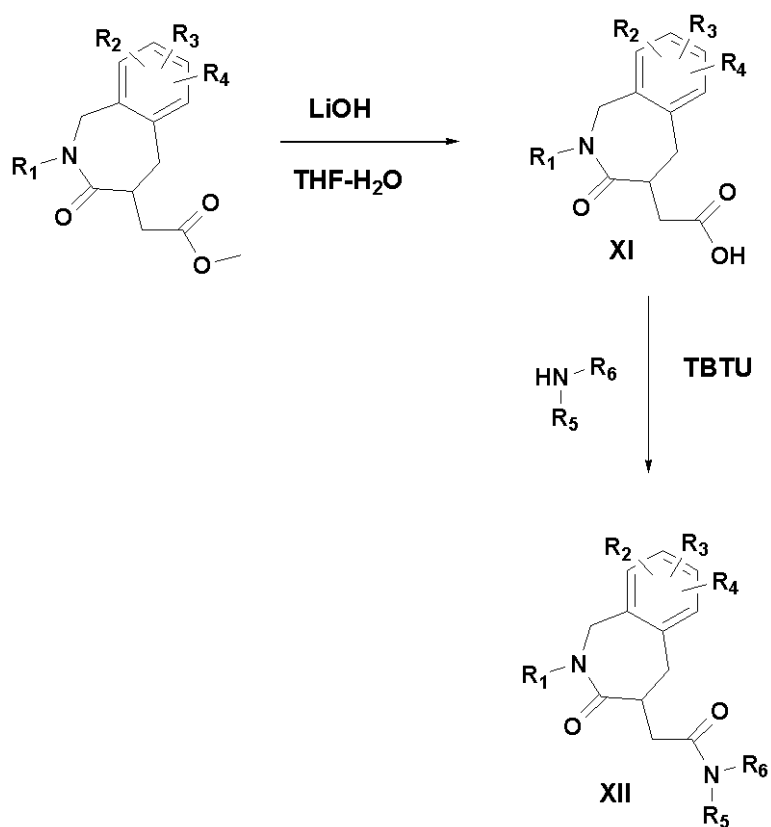


10

20

反応式 3

【化 1 7】



30

40

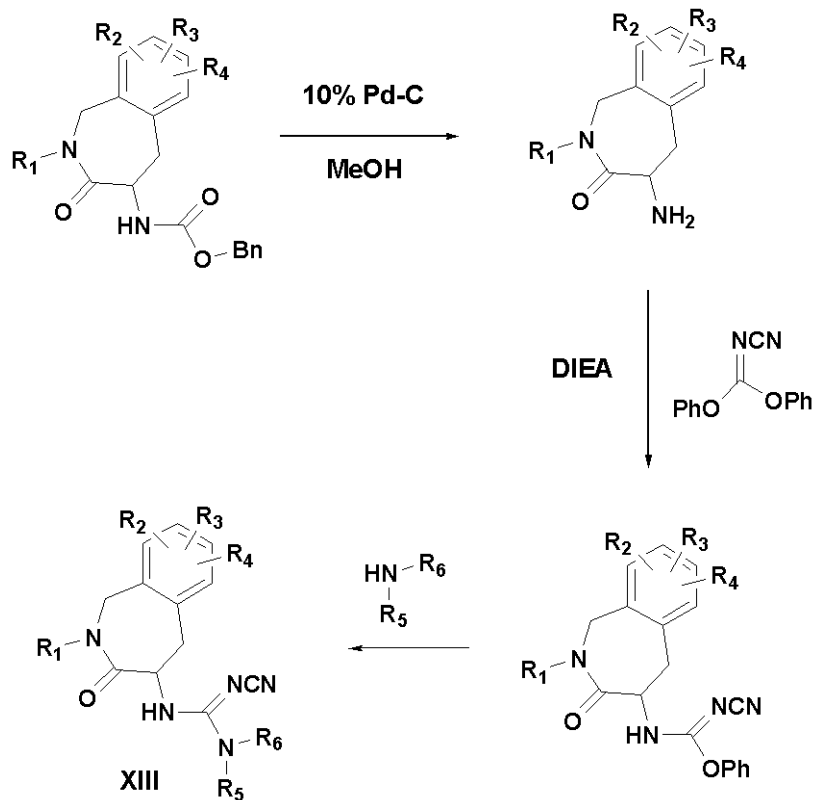
【 0 0 1 7】

50

尿素形成と同様にして、N-シアノカルボイミド酸ジフェニルおよび種々の置換アミンを使って、シアノグアニジンXIIIを製造することができる（反応式4）。

反応式 4

【化 1 8】

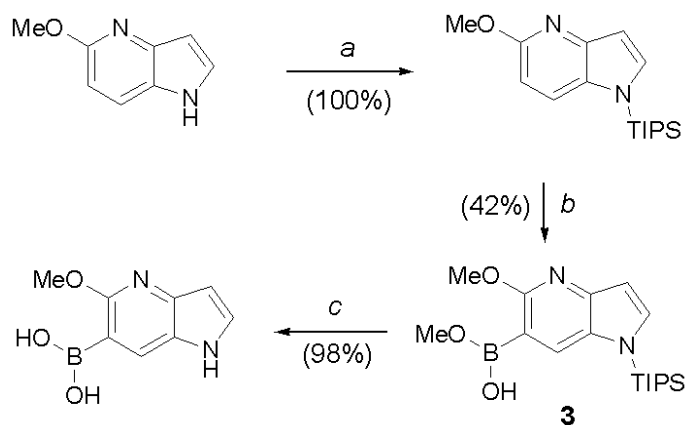


10

20

反応式 5

【化 1 9】



30

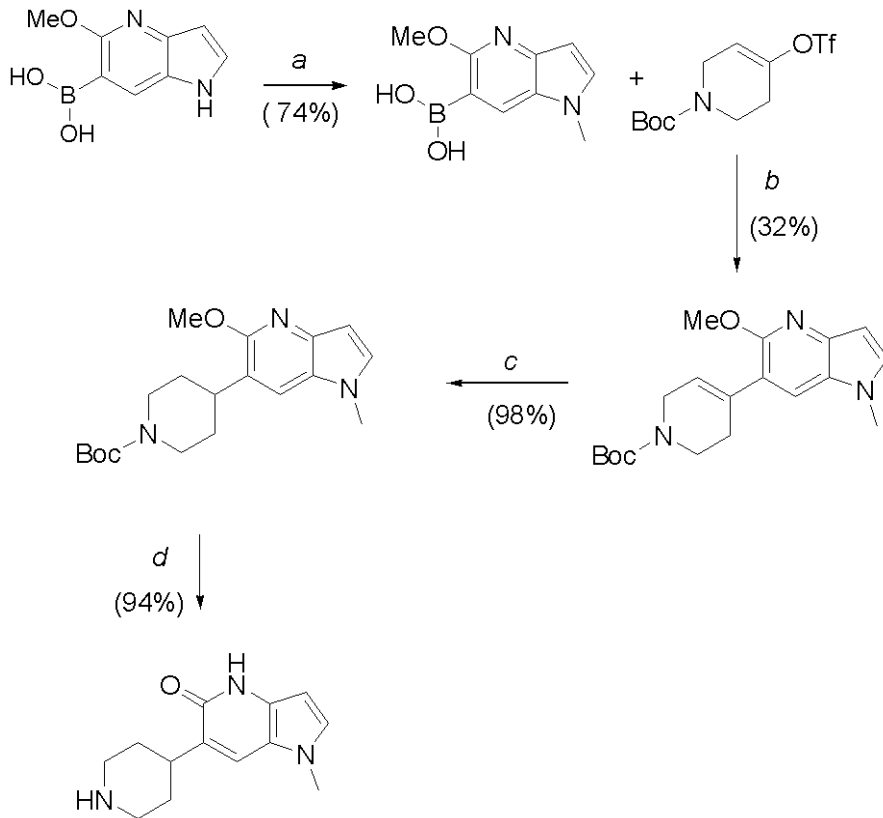
40

条件：（a）NaH（60％）、THF、0℃、次いでTIPS-Cl。（b）sec-BuLi、THF、-78℃、次いで（MeO）₃O、-78℃。（c）HCl（4M 1，4-ジオキサン溶液）、THF、0℃→rt。

【0018】

反応式 6

【化 2 0】



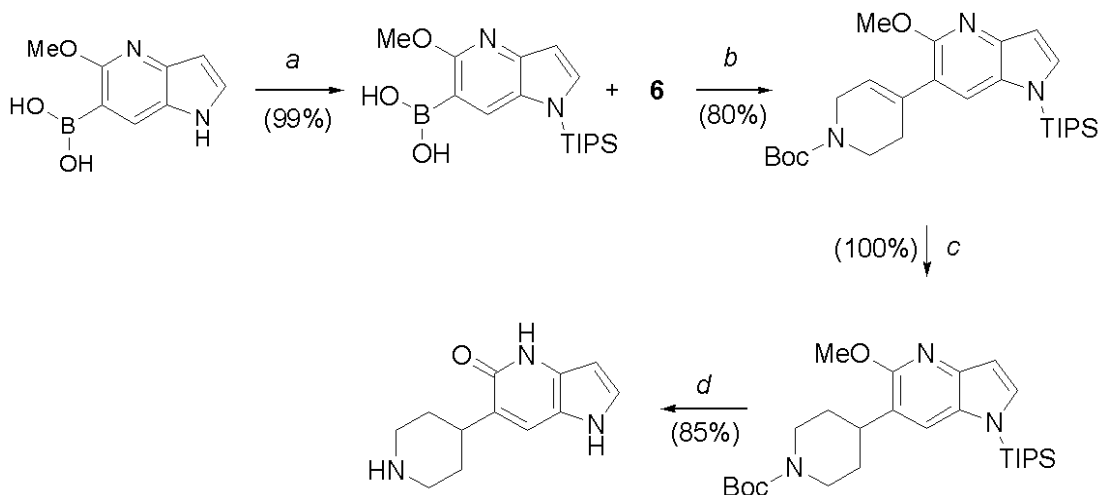
10

20

条件：(a) NaH (60%)、THF、0 °C、次いで I-Me。(b) Na₂CO₃、LiCl、((PPh₃)₄Pd(0)、1, 4-ジオキサン/H₂O、80 °C。(c) Pd(0)/C、H₂ (60 psi)、MeOH、rt。(d) TMS-I、CH₂Cl₂、60 °C。

反応式 7

【化 2 1】



30

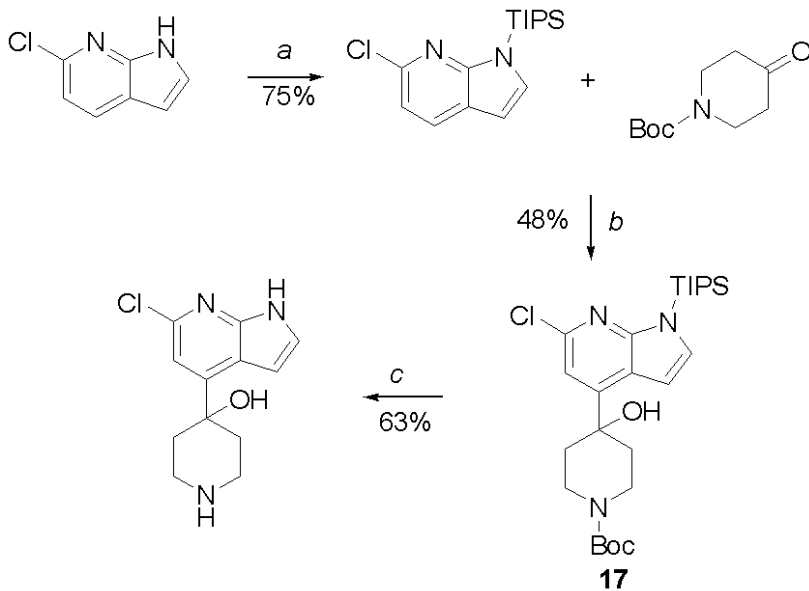
40

条件：(a) NaH (60%)、TIPS-Cl。THF、0 °C。(b) Na₂CO₃、LiCl、((PPh₃)₄Pd(0)、1, 4-ジオキサン/H₂O、80 °C。Pd(0)/C、H₂ (60 psi)、MeOH、rt。(d) TMS-I、CH₂Cl₂、60 °C。

【0019】

反応式 8

【化 2 2】



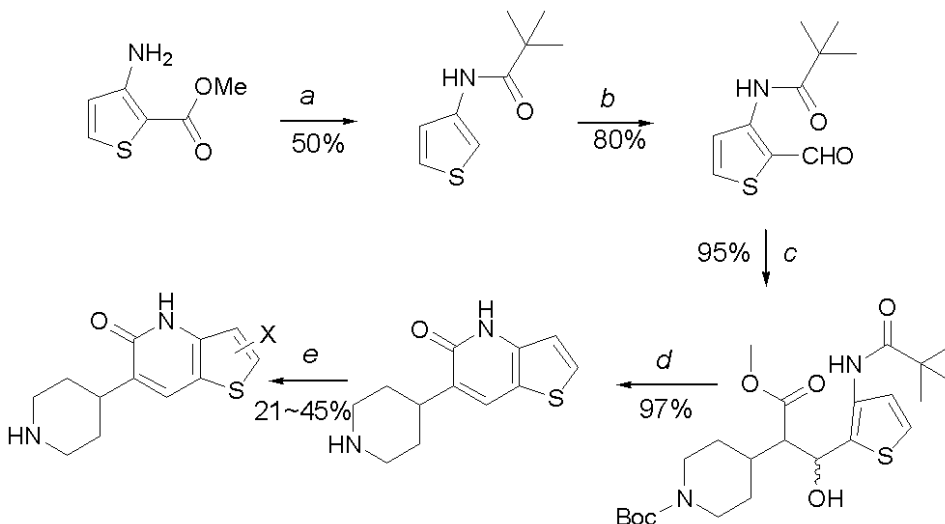
10

条件：（a）NaH（60％）、TIPS-Cl。THF、0℃。（b）Sec-BuLi、THF、-78℃。（c）TMS-I、CH₂Cl₂、60℃。

反応式 9

20

【化 2 3】



30

条件：（a）塩化ピバロイル、py、還流。（b）n-BuLi、THF、-78℃、次いでDMF、-78℃→rt。（c）DIEA、n-BuLi、-78℃、THF；NaH（60％）、THF、0℃。（d）濃HCl、H₂O、MeOH、還流。（e）MeOH、シリカゲル、NBSまたはNCS、rtまたは60℃。

【0020】

40

生物学的方法

CGRP結合アッセイ

組織培養：10％ウシ胎仔血清（Gibco）を補足したEarle塩およびL-グルタミンを含むMEM（Gibco）からなる培地で、SK-N-MC細胞を、5％CO₂中、37℃で、単層として成長させた。細胞ペレット：細胞をリン酸緩衝食塩水（155mM NaCl、3.3mM Na₂HPO₄、1.1mM KH₂PO₄、pH7.4）で2回すすぎ、10mM Tris（pH7.4）および5mM EDTAからなる低張溶解緩衝液中、4℃で5～10分間インキュベートした。細胞をプレートからポリプロピレンチューブ（16×100mm）に移し、ポリトロンを使ってホモジナイズした。ホモジネートを32,000×gで30分間遠心分離した。ペレットを0.1％哺乳類プロテアーゼインヒビターカクテル（Sigma）を含む冷低張溶解緩衝液に再懸濁し、タンパク質濃度をアッセイした。次に、そのSK-N-MCホ

50

モジネートを小分けして、必要になるまで-80℃で保存した。

【0021】

放射性リガンド結合アッセイ

本発明の化合物を可溶化し、100%DMSOを使って段階希釈液にした。化合物段階希釈液の一部をアッセイ緩衝液(50mM Tris-Cl pH7.5、5mM MgCl₂、0.005% Triton X-100)に、さらに25倍希釈し、96ウェルアッセイプレートに移した(液量50 μl)。[¹²⁵I]-CGRP (Amersham Biosciences)を60pMになるようにアッセイ緩衝液に希釈し、各ウェルに50 μlを加えた。SK-N-MCペレットを融解し、新しい0.1%哺乳類プロテアーゼインヒビターカクテル(Sigma)を含むアッセイ緩衝液に希釈し、再びホモジナイズした。SK-N-MCホモジネート(5 μg/ウェル)を100 μlの液量で加えた。次にアッセイプレートを室温で2時間インキュベートした。過剰量の冷洗浄緩衝液(20mM Tris-Cl pH7.5、0.1% BSA)を加えた後、直ちに、0.5% PEIに前もって浸漬しておいたガラス繊維フィルター(Whatman GF/B)を通して濾過することにより、アッセイを停止した。非特異的結合は1 μM β-CGRPを使って定義した。タンパク質結合型放射能をガンマカウンターまたはシンチレーションカウンターを使って決定した。IC₅₀は、放射性リガンド結合の50%を置き換えるのに必要な本発明化合物の濃度と定義した。

10

【0022】

サイクリックAMP機能拮抗作用アッセイ

ヒトCGRP受容体を内在的に発現させるSK-N-MC細胞でサイクリックAMP(アデノシン3',5'-環状一リン酸)の形成を測定することにより、本発明化合物の拮抗作用を決定した。CGRP受容体複合体はGsタンパク質と共役し、この複合体へのCGRP結合は、アデニル酸シクラーゼのGs依存的活性化によるサイクリックAMP産生をもたらす(Juaneda C.ら,TiPS,2000;21:432-438)。したがってCGRP受容体アンタゴニストは、SK-N-MC細胞におけるCGRP誘発性サイクリックAMP形成を阻害する(Doods H.ら,Br J Pharmacol,2000;129(3):420-423)。サイクリックAMP測定のために、SK-N-MC細胞を0.3nM CGRPと、それだけで、またはさまざまな濃度の本発明化合物の存在下で、室温にて30分間インキュベートした。受容体を占有させるために、本発明の化合物をSK-N-MC細胞と15分間プレインキュベートしてから、CGRPを加えた(Edvinssonら,Eur J Pharmacol,2001,415:39-44)。溶解試薬を使ってサイクリックAMPを抽出し、その濃度をRPA559 cAMP SPA Direct Screening Assay Kit (Amersham Pharmacia Biotech)を使ったラジオイムノアッセイによって決定した。IC₅₀値をExcelフィットを使って計算した。試験した本発明化合物は、それらがCGRP誘発性サイクリックAMP産生の用量依存的阻害を示したので、アンタゴニストであると決定された。

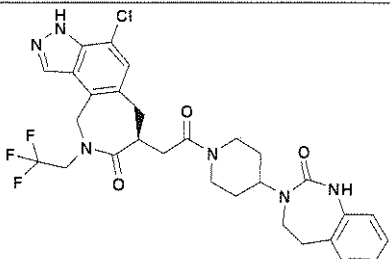
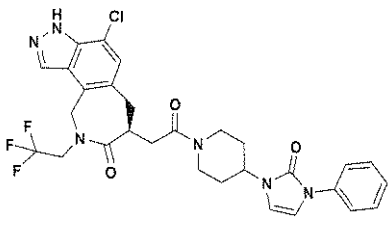
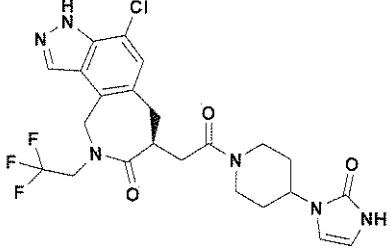
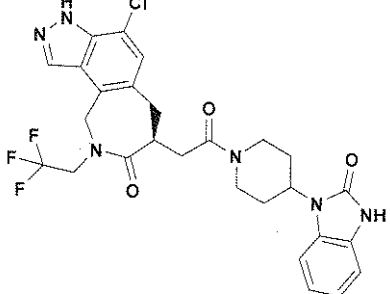
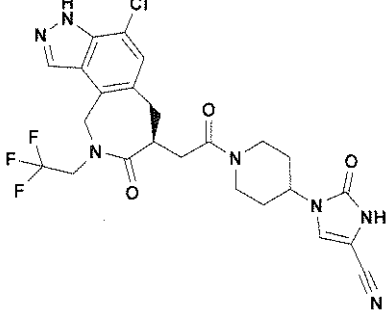
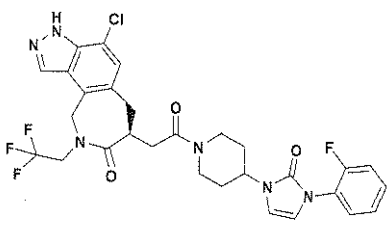
20

30

【0023】

表1. CGRP結合

【表 1】

化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	A
	C
	A
	A
	B
	D

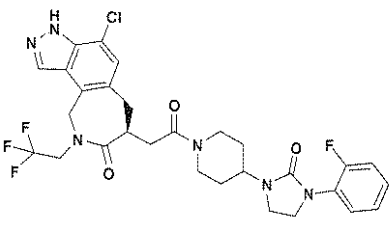
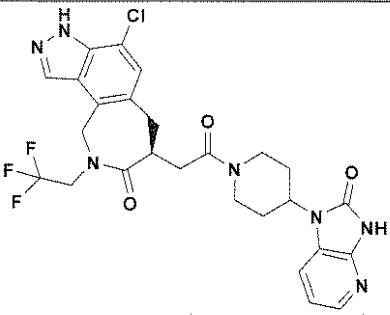
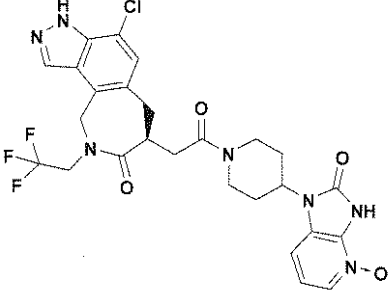
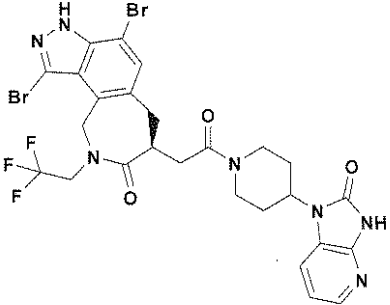
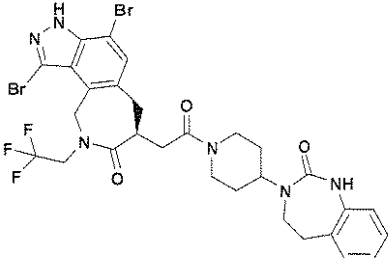
10

20

30

40

50

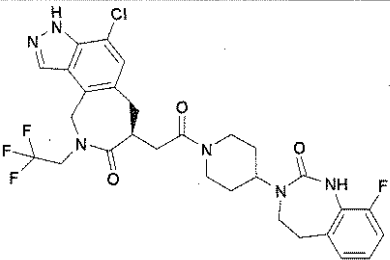
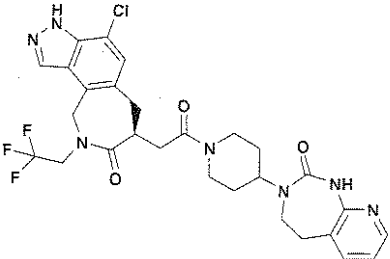
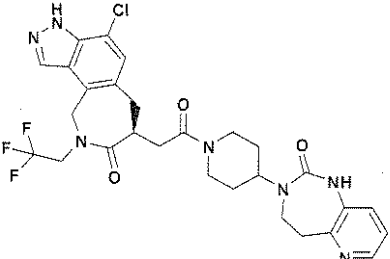
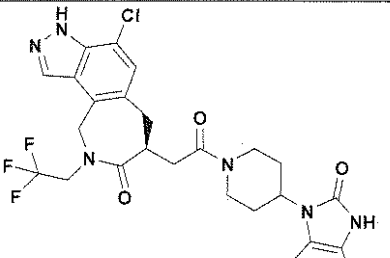
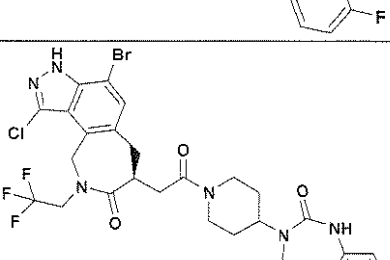
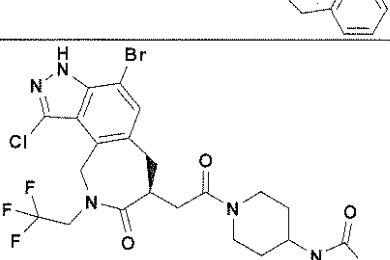
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	D
	A
	B
	A
	A

10

20

30

40

化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	B
	A
	A
	A
	A
	A

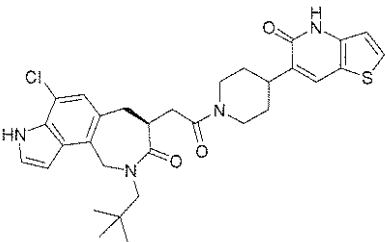
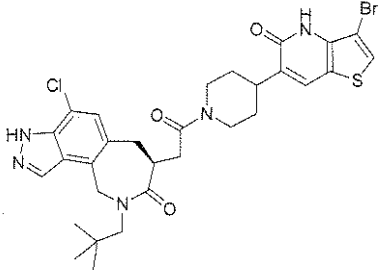
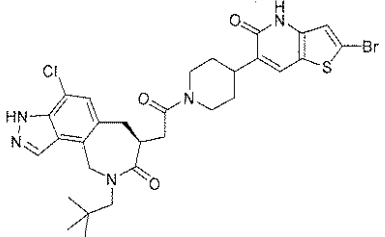
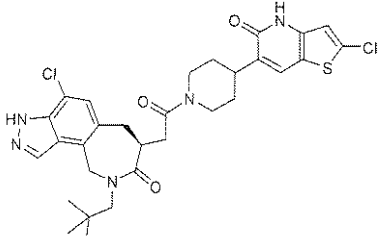
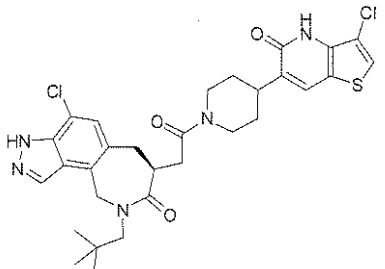
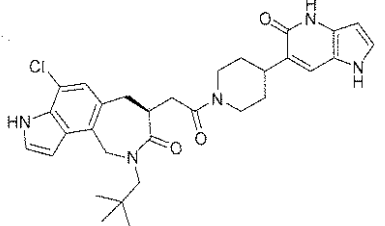
10

20

30

40

40

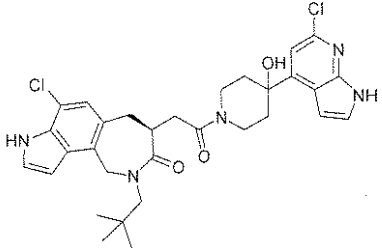
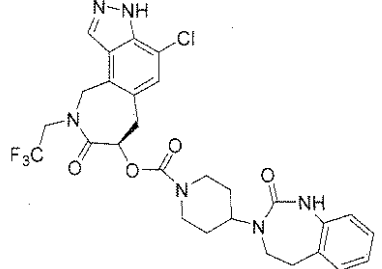
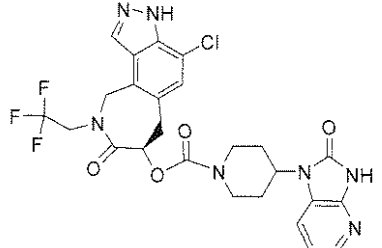
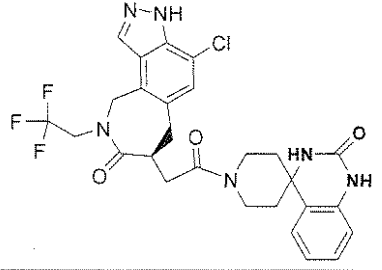
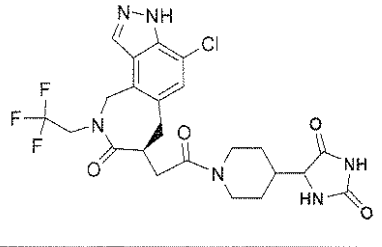
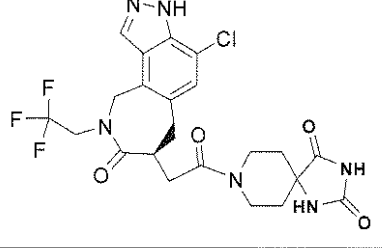
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	A
  混合物	A
  混合物	A
	A

10

20

30

40

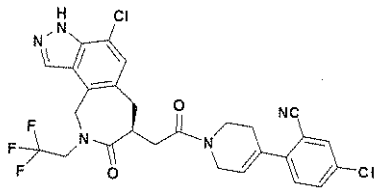
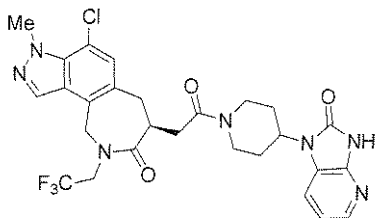
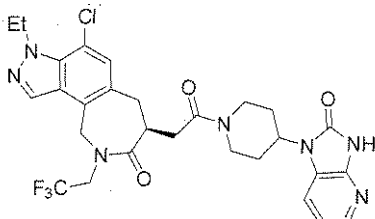
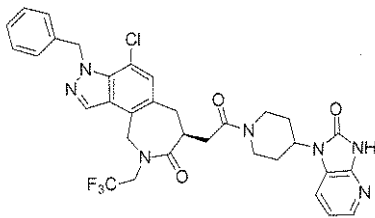
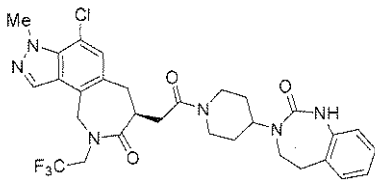
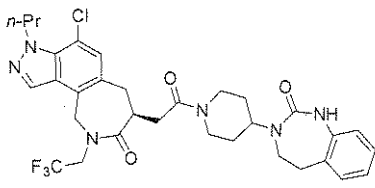
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	C
	A
	A
	A
	C
	B

10

20

30

40

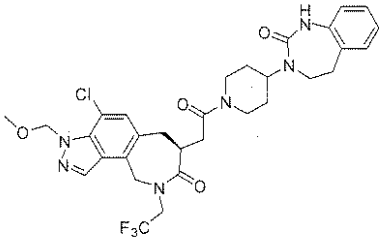
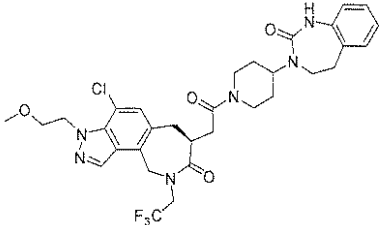
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	B
	A
	B
	B
	A
	B

10

20

30

40

化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)
	B
	A

10

A 0.01~10 nM ; B = 10~100 nM ; C = 100~1000 nM ; D > 1000 nM。

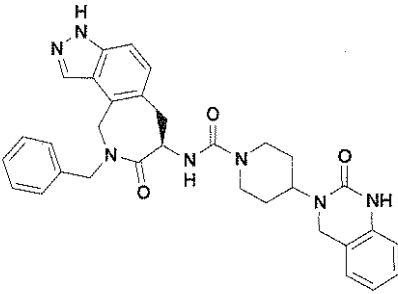
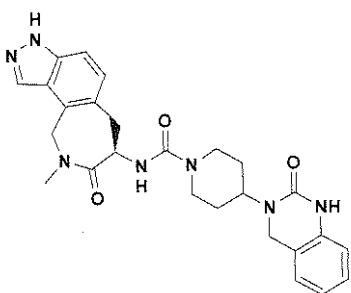
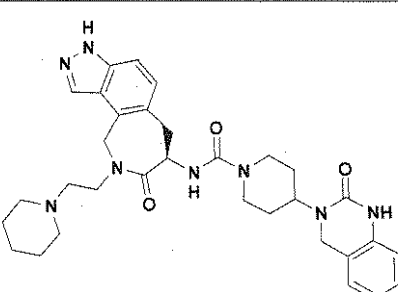
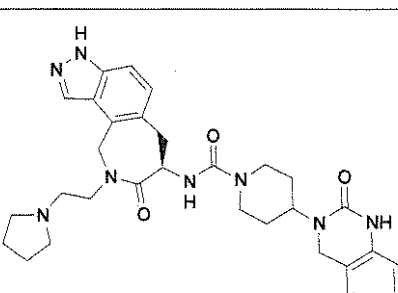
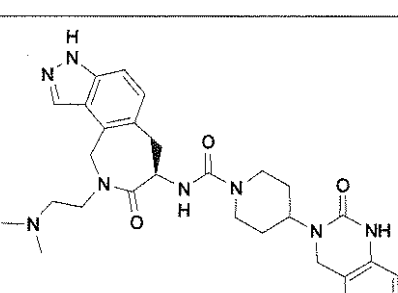
【0024】

20

表2は、CGRPを阻害することが示されているいくつかの化合物を開示する。表2についての結果は、以下のように表示される：A 0.01~10 nM ; B = 10~100 nM ; C = 100~1000 nM ; D > 1000 nM。

表2. CGRP結合データおよびcAMP機能データ

【表 2】

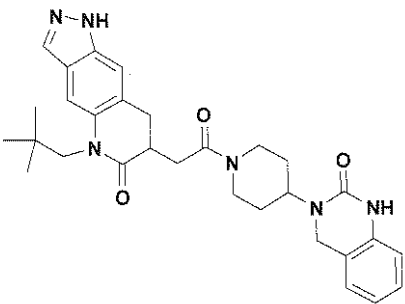
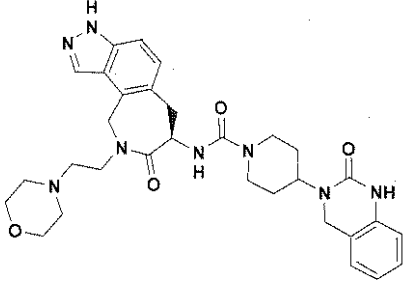
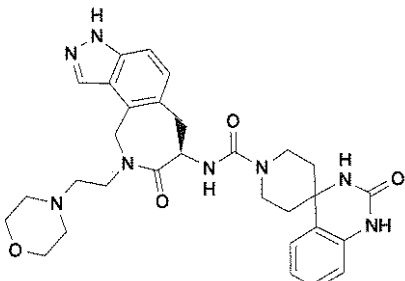
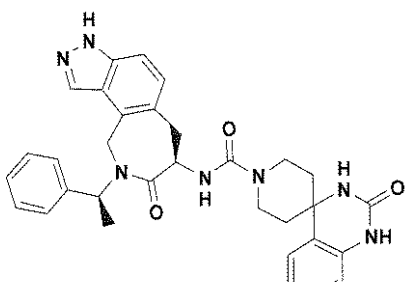
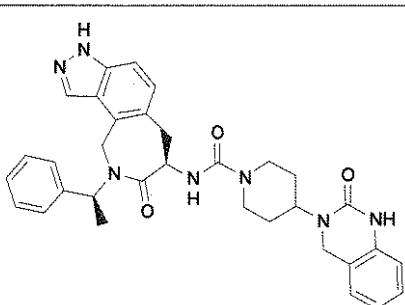
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	B
	C	*
	C	*
	C	*
	C	*

10

20

30

40

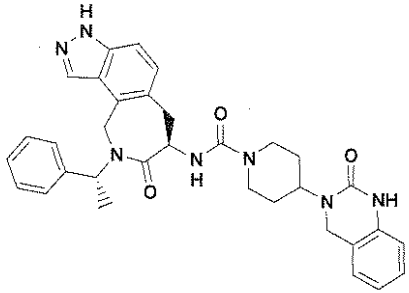
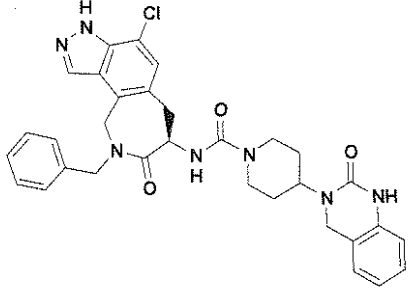
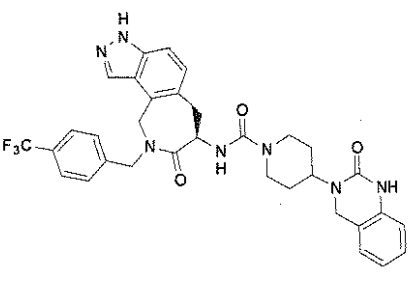
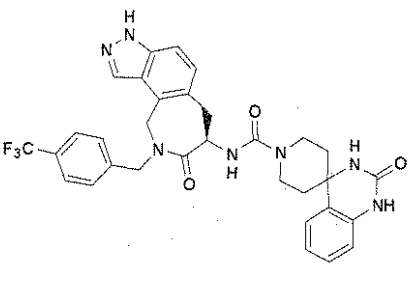
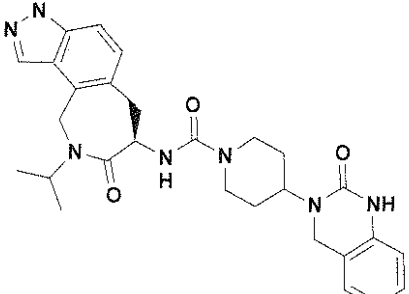
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	B
	B	*
	D	*
	C	*
	B	B

10

20

30

40

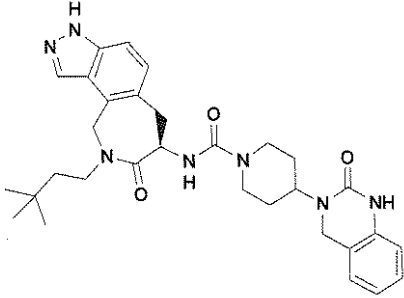
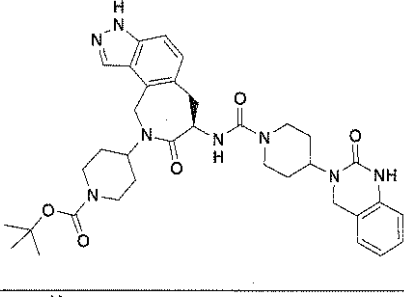
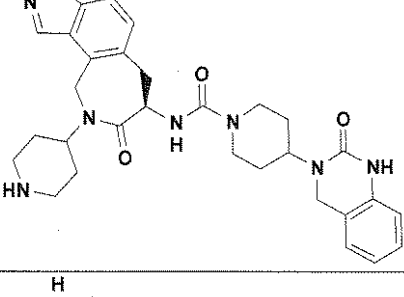
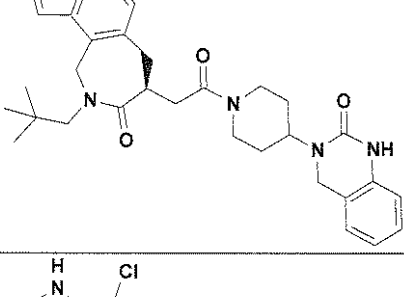
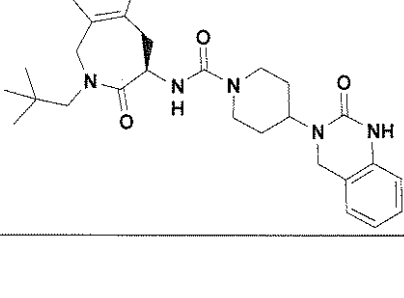
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	B
	A	A
	B	*
	C	*
	B	*

10

20

30

40

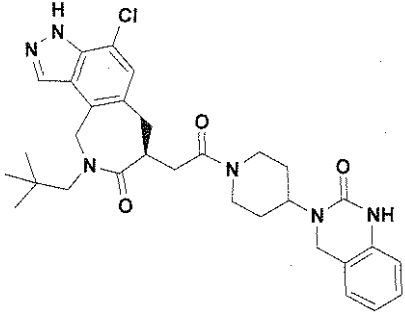
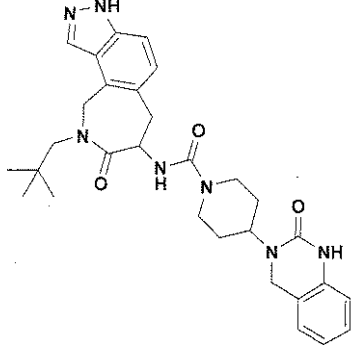
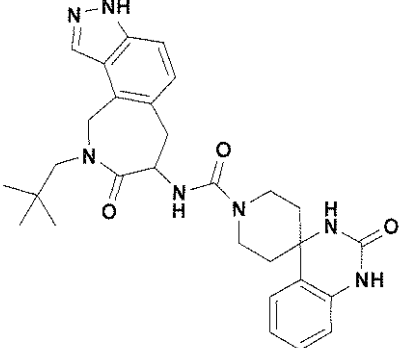
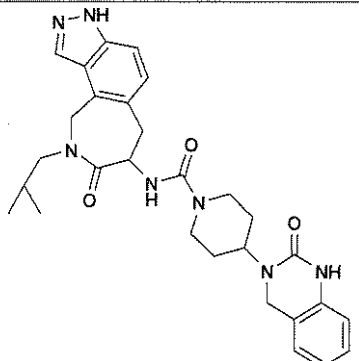
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	A
	B	*
	C	*
	B	A
	A	A

10

20

30

40

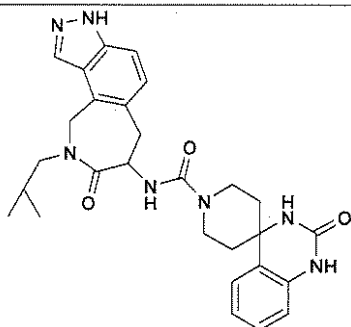
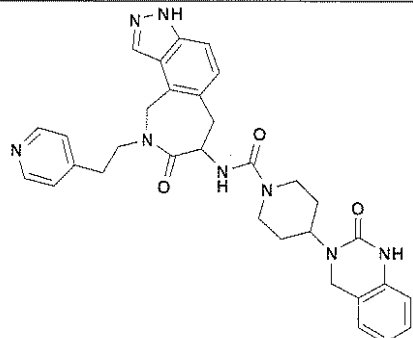
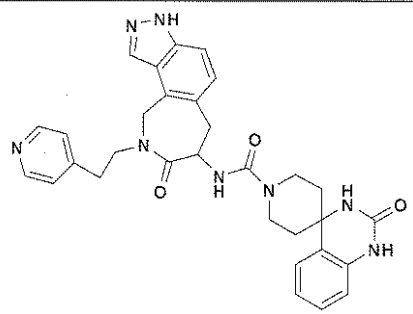
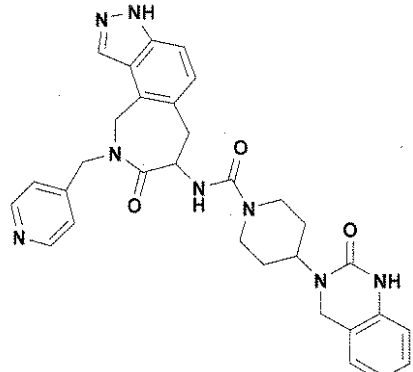
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	A
	A	A
	B	*
	B	B

10

20

30

40

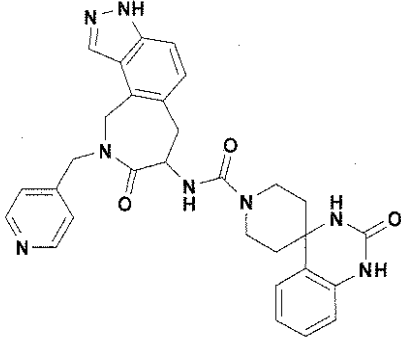
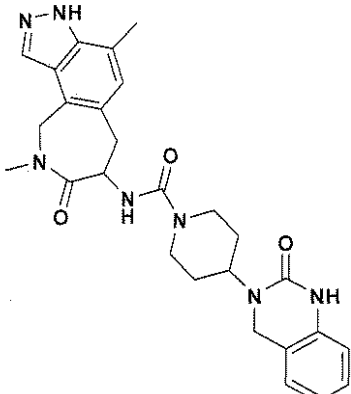
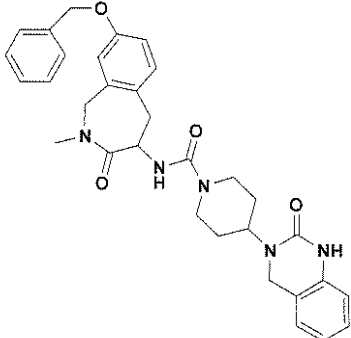
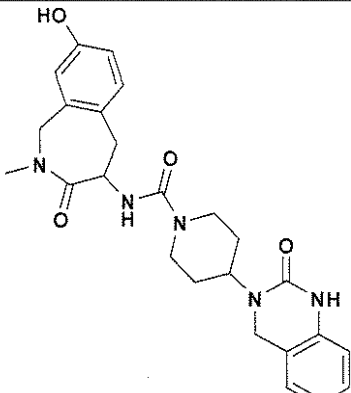
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	C	*
	A	A
	C	*
	B	B

10

20

30

40

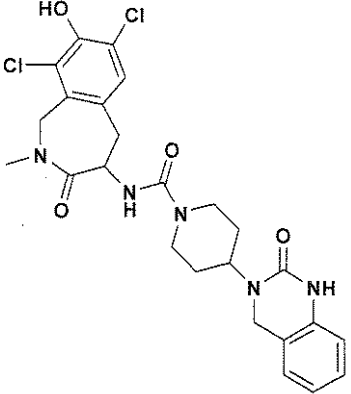
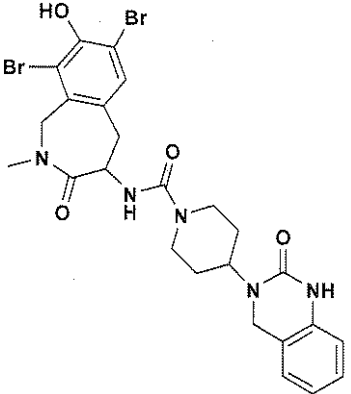
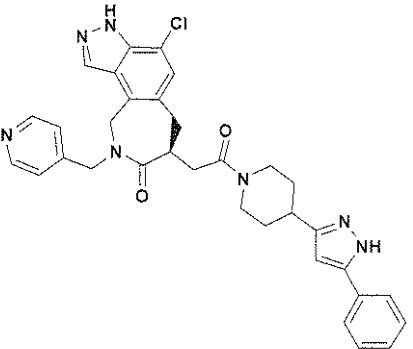
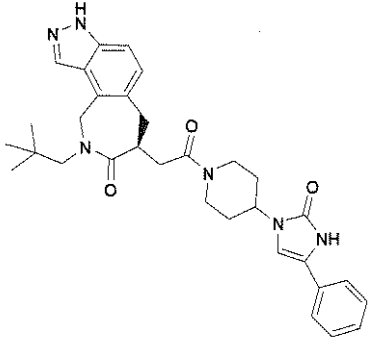
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	C	*
	B	B
	D	*
	C	*

10

20

30

40

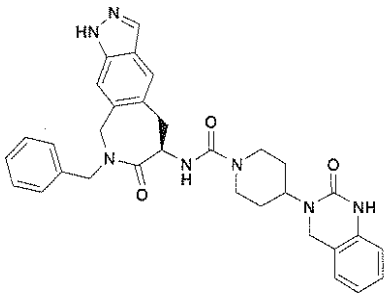
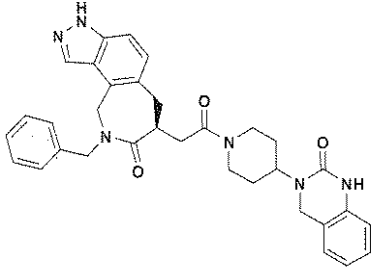
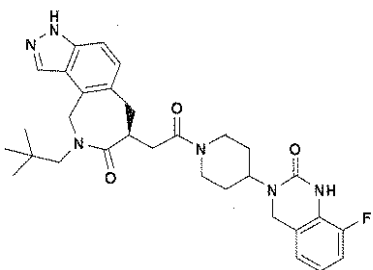
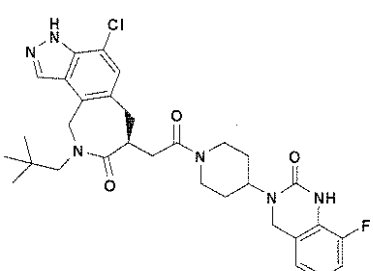
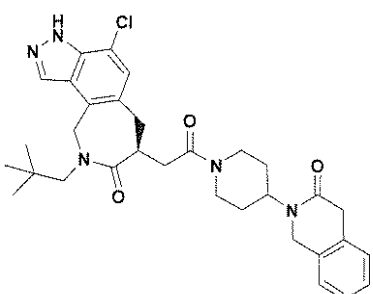
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	D	*
	C	*
	B	*
	B	B

10

20

30

40

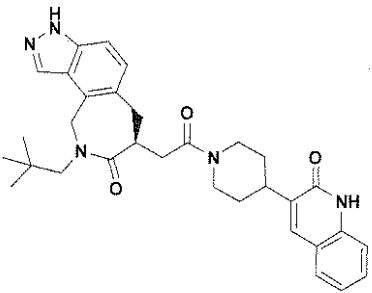
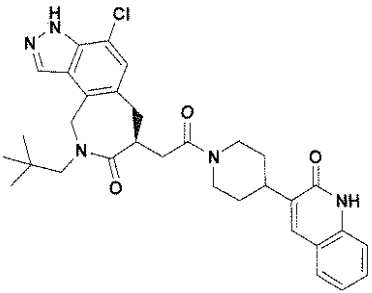
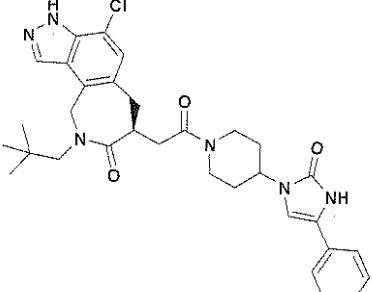
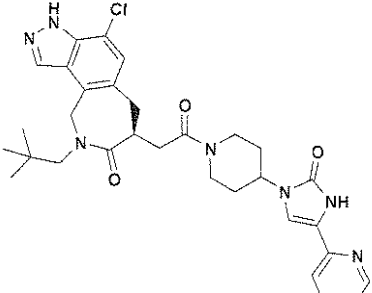
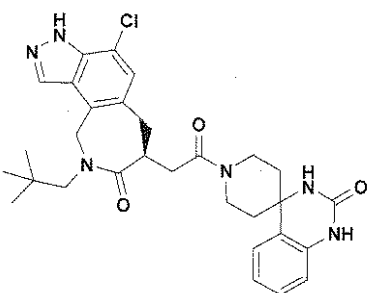
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	B
	C	*
	B	B
	A	A
	A	A

10

20

30

40

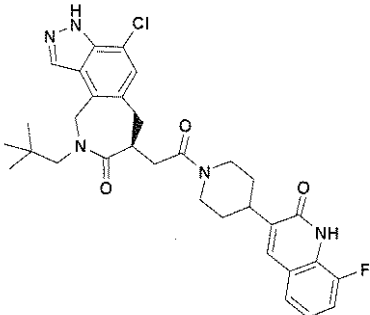
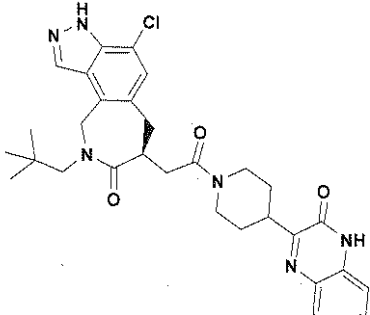
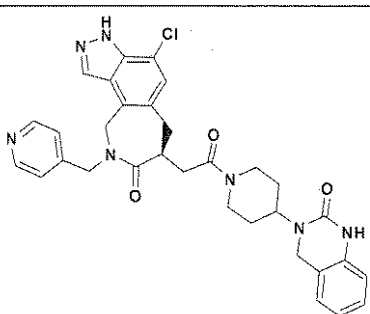
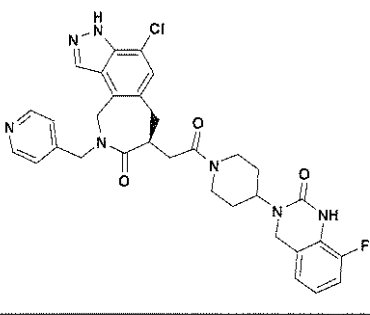
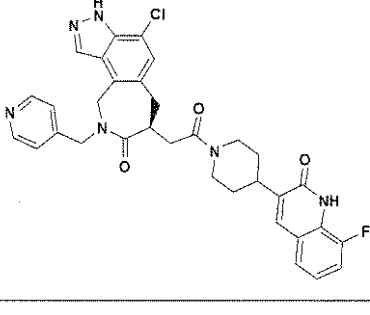
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	B
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

10

20

30

40

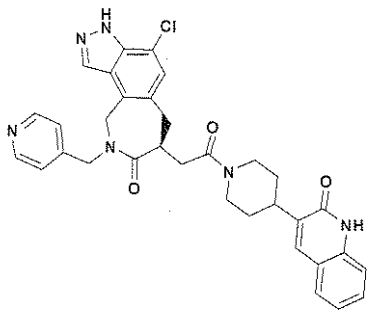
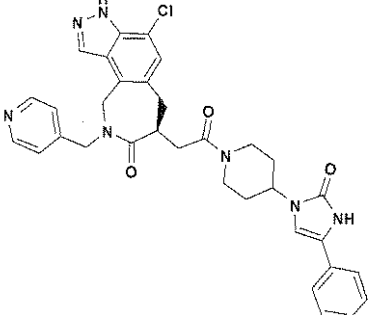
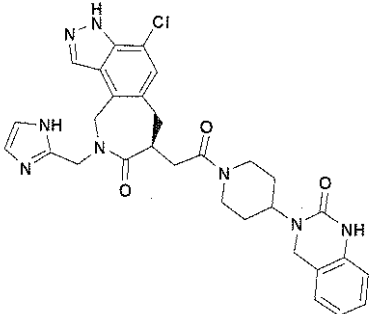
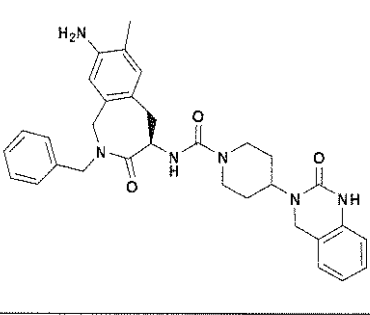
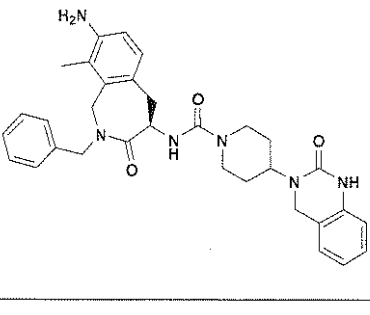
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	B
	B	*
	A	A
	A	A
	A	*

10

20

30

40

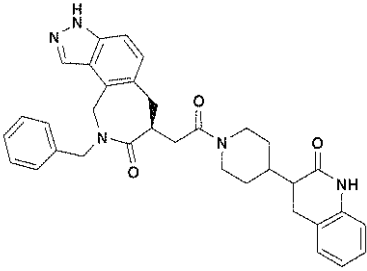
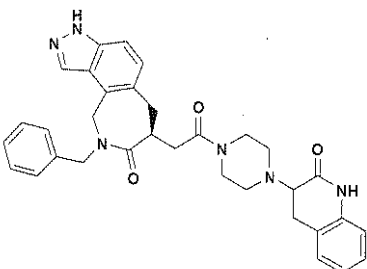
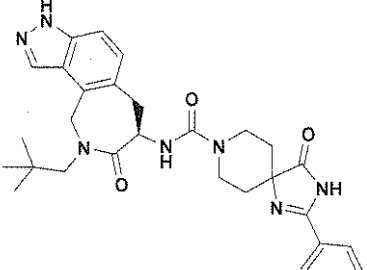
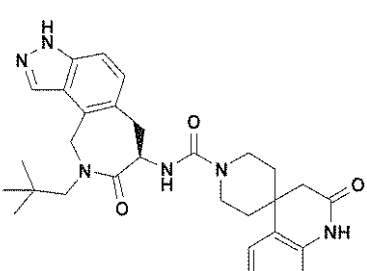
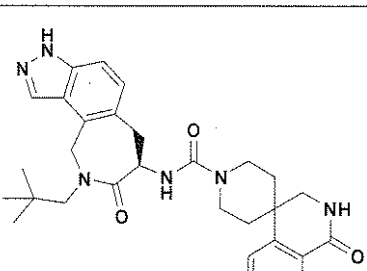
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	A
	A	A
	A	A
	C	*
	C	*

10

20

30

40

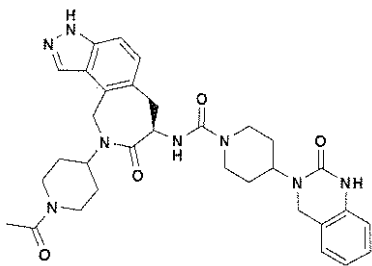
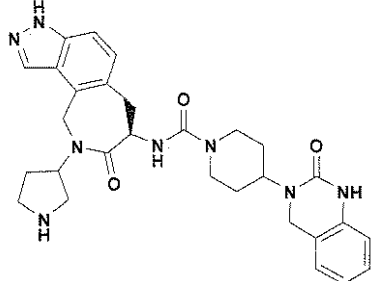
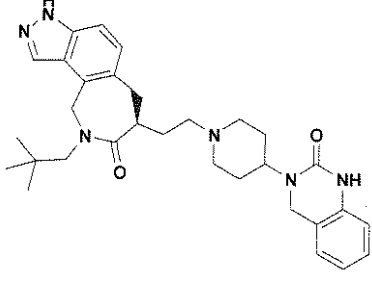
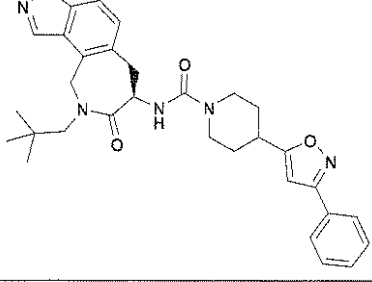
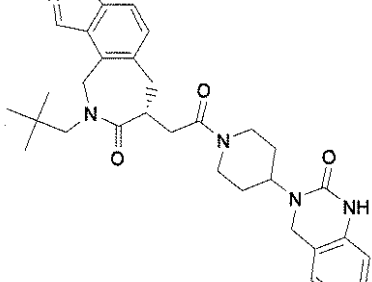
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	C	*
	C	*
	C	*
	D	*
	D	*

10

20

30

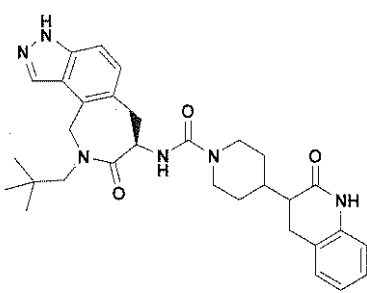
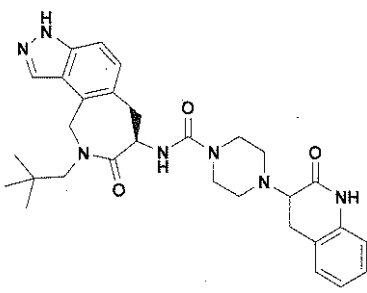
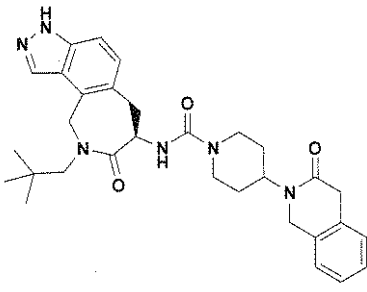
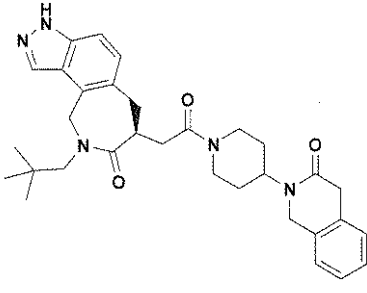
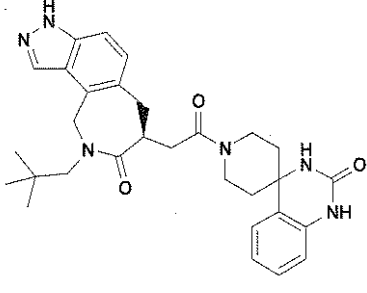
40

化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	C	*
	D	*
	D	*
	B	*

20

30

40

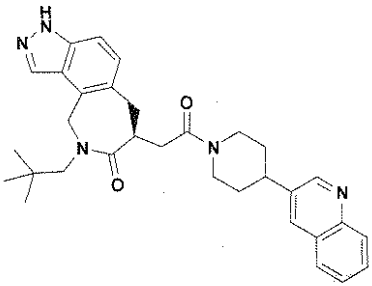
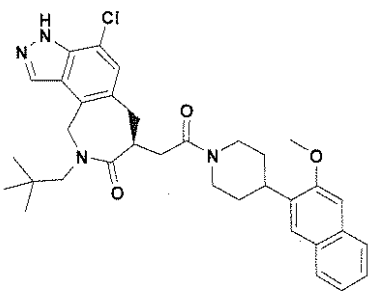
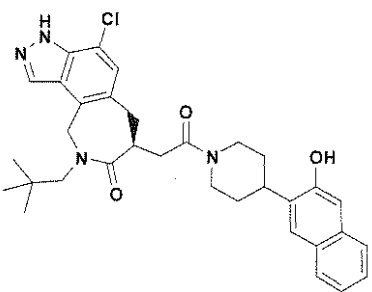
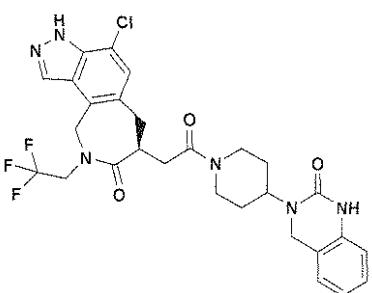
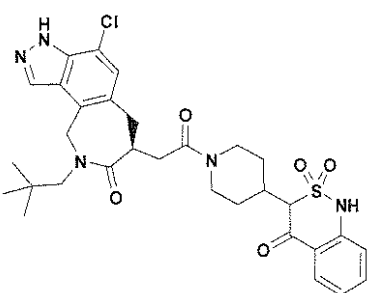
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	C	*
	B	*
	C	*
	C	*

10

20

30

40

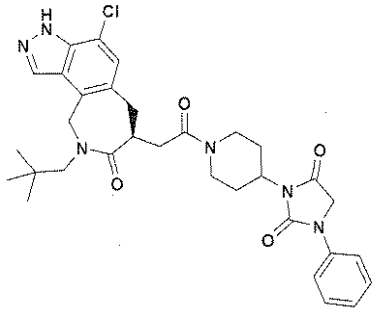
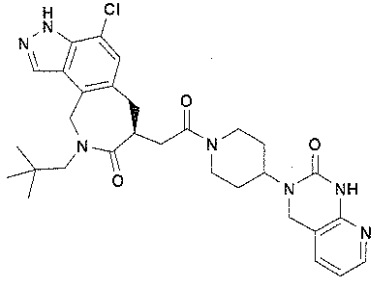
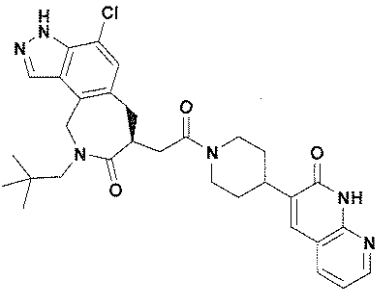
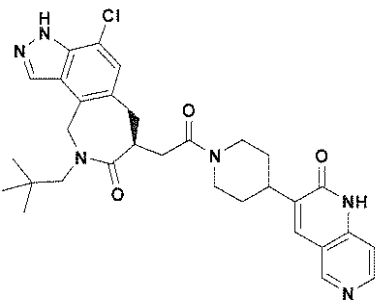
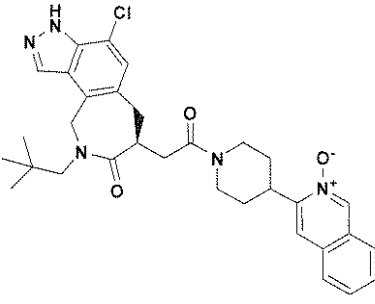
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	D	*
	D	*
	D	*
	A	*
	B	*

10

20

30

40

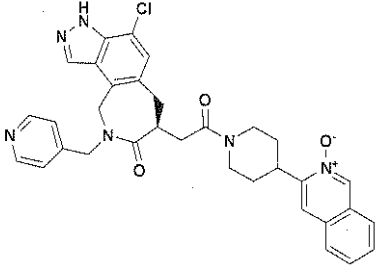
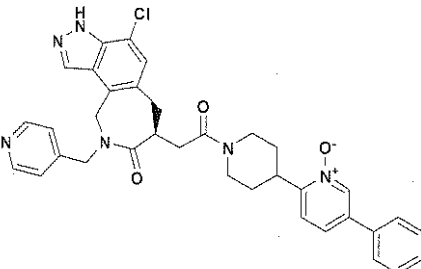
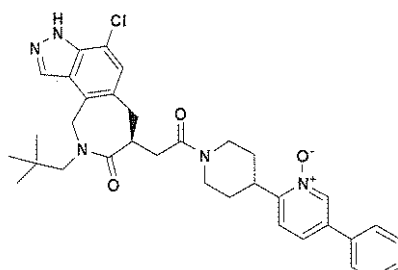
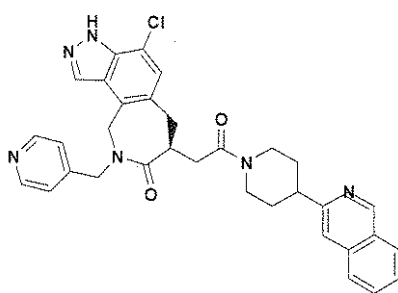
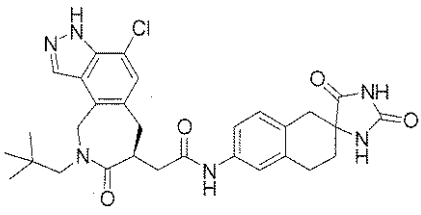
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	A	*
	A	*
	B	B
	B	*

10

20

30

40

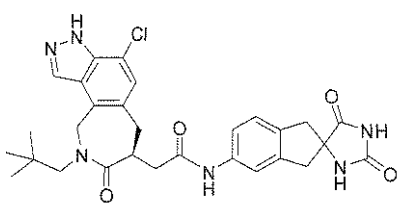
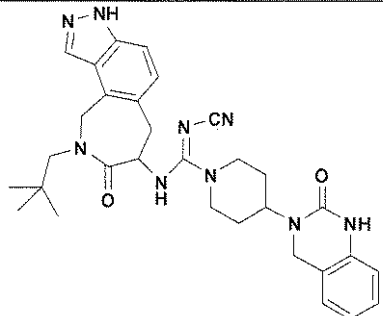
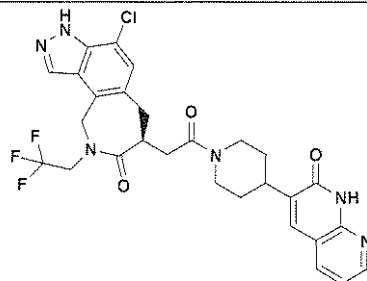
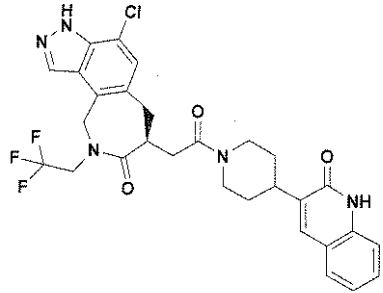
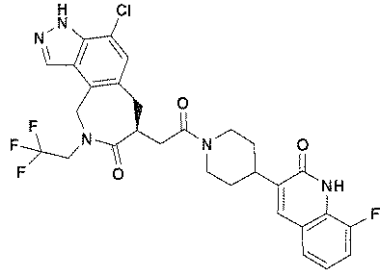
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	*
	C	*
	C	*
	B	B
	A	*

10

20

30

40

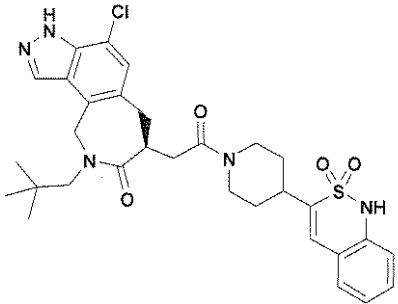
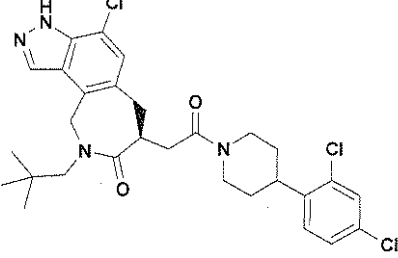
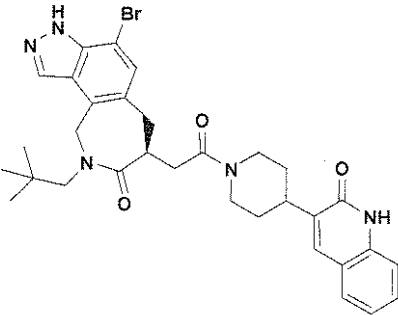
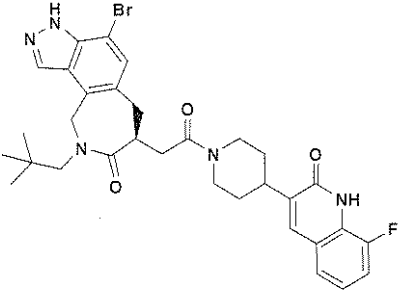
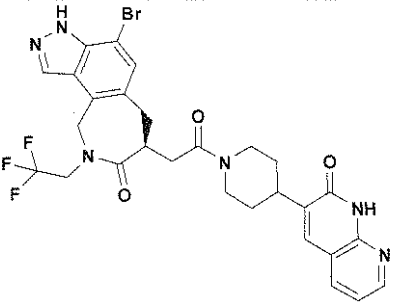
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	A	*
	A	*
	A	*
	A	*

10

20

30

40

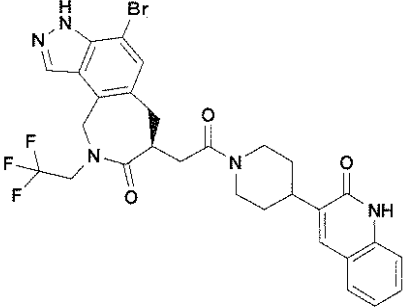
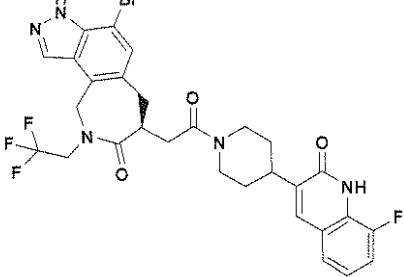
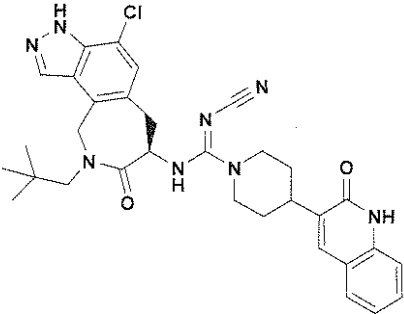
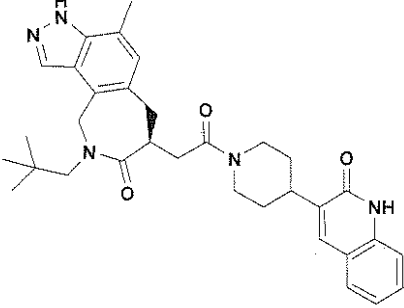
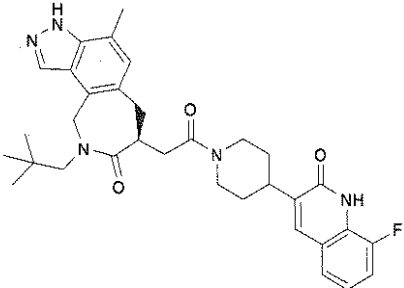
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	C	*
	A	*
	B	*
	A	*

10

20

30

40

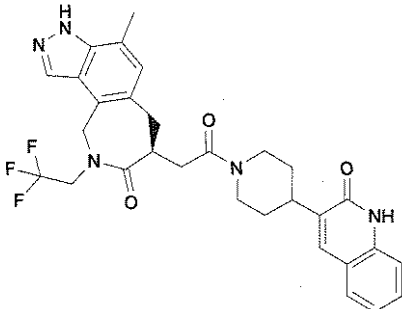
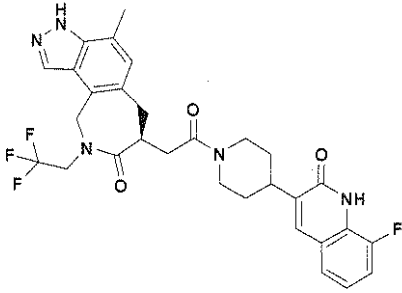
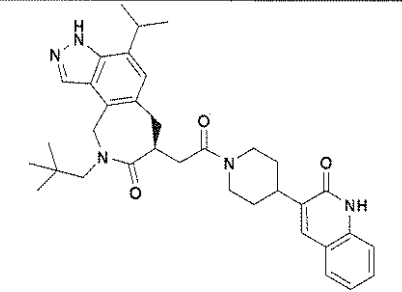
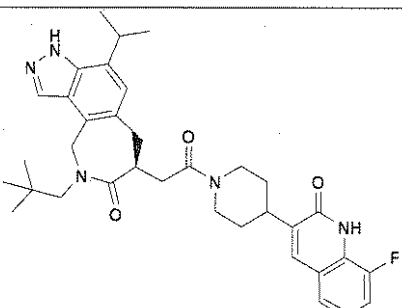
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	*
	B	*
	A	*
	A	*
	B	*

10

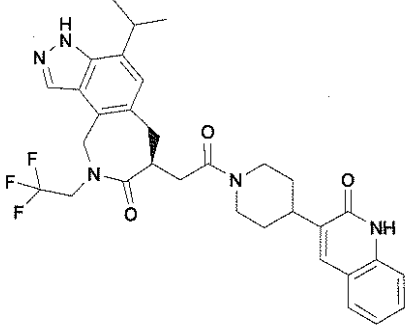
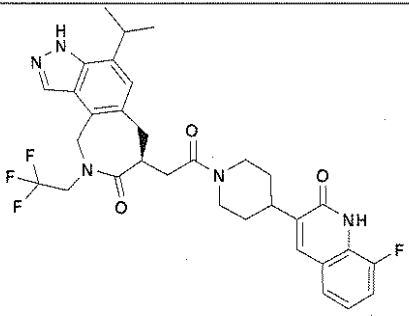
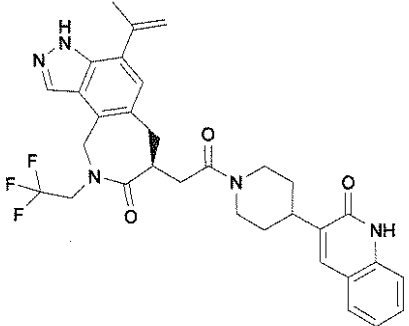
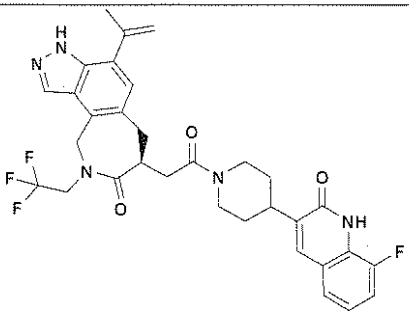
20

30

40

化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	*
	B	*
	B	*
	B	*

40

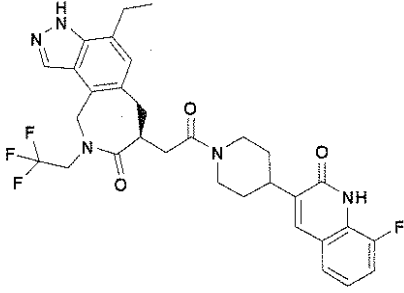
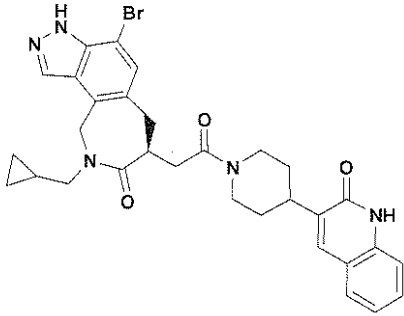
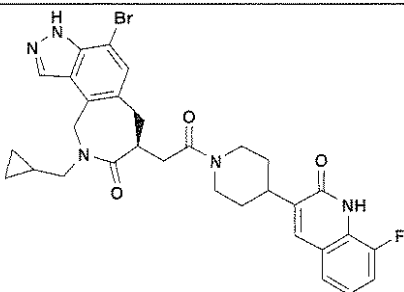
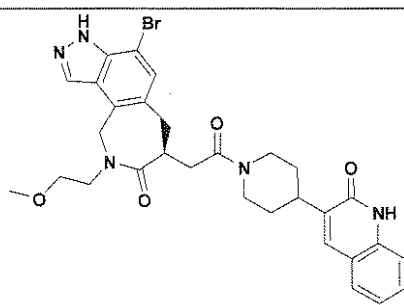
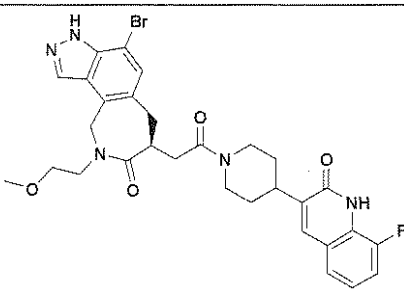
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	C	*
	B	*
	C	*

10

20

30

40

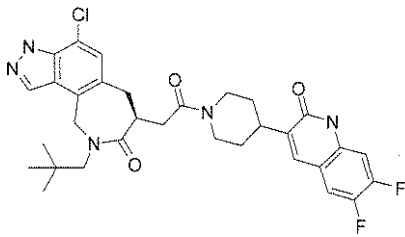
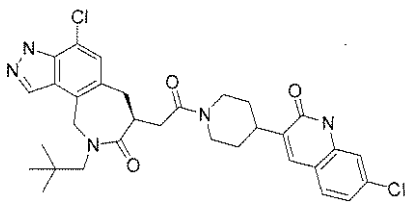
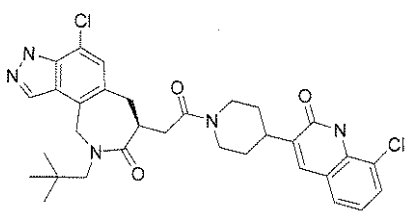
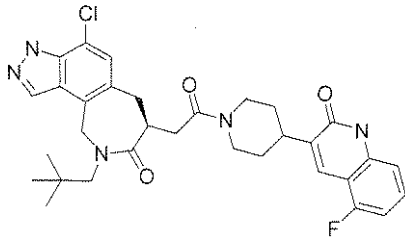
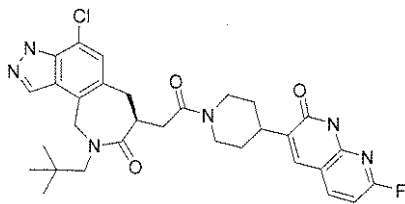
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	A	*
	B	*
	A	*
	B	*

10

20

30

40

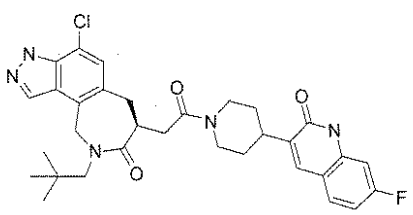
化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	B	*
	A	*
	C	*
	B	*
	D	*

10

20

30

40

化合物	CGRP 結合 IC ₅₀ (nM)	cAMP 機能 IC ₅₀ (nM)
	A	*

10

A 0.01~10 nM ; B = 10~100 nM ; C = 100~1000 nM ; D > 1000 nM。

【0025】

薬学的組成物および処置方法

式Iの化合物はCGRP受容体を阻害する。したがってこれらは、異常なCGRPレベルに関係する障害またはCGRPレベルの調整が治療的利益になりうる障害の処置に役立つ。

【0026】

したがって本発明のもう一つの側面は、式Iの化合物を薬学的に許容できる佐剤、担体または希釈剤と共に含む薬学的組成物である。

20

【0027】

化合物は、一般に、治療有効量の式Iの化合物または薬学的に許容できる塩、および薬学的に許容できる担体から構成される薬学的組成物として与えられ、従来の賦形剤を含有しうる。治療有効量とは、当業者が決定するところの、意味のある患者利益を与えるのに必要な量である。薬学的に許容できる担体は、許容できる安全性プロファイルを持つ従来から知られている担体である。組成物は、カプセル剤、錠剤、口中剤および散剤ならびに懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤、および溶液剤など、一般的な固形剤および液状剤を全て包含する。固形組成物は持効性または徐放性製剤の剤形にすることができる。組成物は一般的な製剤技法および従来の賦形剤（例えば結合剤および湿潤剤）ならびに媒質（例えば水およびアルコール）を使って製造される。

30

【0028】

固形組成物は、通常、1投薬あたり約1~約1000mgの活性成分を与える投薬単位で調剤される。固形投薬単位の例は、0.1mg、1mg、10mg、100mg、500mg、および1000mgなどである。液状組成物は一般に1~100mg/mLの単位投薬量範囲にある。液状投薬単位の例は、0.1mg/mL、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL、および100mg/mLなどである。

【0029】

本発明は、経口、非経口、鼻腔内、舌下、および経皮投与法など、従来の投与様式を全て包含する。通例、1日量は0.01~100mg/kg体重/日になるだろう。一般に化合物の必要量は経口投与では多く、非経口投与では少ない。しかし、具体的な投薬レジメンは、適切な医学的判断を使って、医師により決定されるべきである。

40

【0030】

CGRPに対する受容体レベルでの阻害剤は、過剰なCGRP受容体活性化が起こっている病態生理学的状態に有用であると考えられる。これらの状態には、例えば神経因性血管拡張、神経因性炎症、片頭痛、群発頭痛および他の頭痛、熱傷、循環ショック、閉経期紅潮、および喘息などがある。CGRP受容体活性化は片頭痛の病理発生に関連づけられている (Edvinsson L. CNS Drugs 2001;15(10):745-53 ; Williamson, D.J. Microsc. Res. Tech. 2001, 53,167-178 ; Grant, A.D. Brit. J. Pharmacol. 2002,135,356-362)。片頭痛中はCGRPの血清レベルが上昇し (Goadsby PJ,ら, Ann Neurol 1990;28:183-7)、抗片頭痛薬による処置は頭痛の緩和と同時にCGRPレベルを正常に戻す (Gallai V.ら, Cephalalgia 1995;15:38

50

4-90)。片頭痛患者は対照群と比較して上昇した基礎CGRPレベルを示す (Ashina M,ら, *Pa in* 2000,86(1-2):133-8)。片頭痛患者に静脈内CGRP注入を行うと、長時間持続する頭痛が起こる (Lassen LH,ら, *Cephalalgia* 2002,22(1):54-61)。イヌおよびラットを使った前臨床試験では、ペプチドアンタゴニストCGRP(8-37)による全身性CGRP遮断は安静時体循環動態も局部血流も変化させないと報告されている (Shen,Y-T.ら, *J Pharmacol Exp Ther* 2001,298,551-8)。したがってCGRP受容体アンタゴニストは、非選択的5-HT_{1B/1D}アゴニスト「トリプタン類」(例えばスマトリプタン)に付随する能動的血管収縮という心血管負担を回避する新規な片頭痛治療剤になりうる。

【0031】

本発明のもう一つの側面は片頭痛または頭痛を処置する方法である。

10

「片頭痛」「頭痛」およびその関連用語は、医療従事者に理解されたとおりである。片頭痛は、普通型片頭痛、古典的片頭痛、群発型片頭痛、電撃性片頭痛、片麻痺性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、および眼性片頭痛など、あらゆる種類の片頭痛を包含する。

【0032】

「治療(的に)有効(な)」とは、医療従事者が理解するところの、意味のある患者利益が存在することを意味する。

「患者」とは、処置によって利益を得ることができると、医療従事者によって決定される人を意味する。

【0033】

本発明のもう一つの側面は、炎症(特に神経因性炎症)、疼痛、熱傷、循環ショック、糖尿病、レイノー(Reynaud's)症候群、末梢動脈不全、くも膜下/頭蓋内出血、腫瘍成長、閉経に関連する紅潮、および本明細書に定義する式(I)の化合物を含む薬学的組成物の投与によるCGRP受容体の拮抗作用によってその治療を達成しうる他の症状を処置する方法に関する。

20

【0034】

本発明のもう一つの側面は、(a)腸粘膜における免疫調節、(b)心臓アナフィラキシー傷害からの保護効果、(c)骨吸収のインターロイキン-1b(IL-1b)刺激を刺激または防止すること、(d)脊髄ニューロンにおけるNK1受容体の発現を調整すること、および(e)喘息を含む気道炎症性疾患および慢性閉塞性肺疾患、からなる群より選択される方法に関する。(a)「Calcitonin Receptor-Like Receptor Is Expressed on Gastrointestinal Immune Cells(カルシトニン受容体様受容体が胃腸免疫細胞上に発現される)」Hagner,Stefanie;Knauer,Jens;Haberberger,Rainer;Goeke,Burkhard;Voigt,Karlheinz;McGregor,Gerard Patrick[フィリップス大学生理学研究所(ドイツ・マールブルク)]*Digestion* (2002),66(4),197-203;(b)「Protective effects of calcitonin gene-related peptide-mediated evodiamine on guinea-pig cardiac anaphylaxis(モルモット心臓アナフィラキシーに対するカルシトニン遺伝子関連ペプチド媒介エボジアミンの保護効果)」Rang,Wei-Qing;Du,Yan-Hua;Hu,Chang-Ping;Ye,Feng;Tan,Gui-Shan;Deng,Han-Wu;Li,Yuan-Jian[中南大学薬学部薬科学科(湖南省長沙市湘雅路88号)]*Naunyn-Schmiedebert's Archives of Pharmacology* (2003),367(3),306-311;(c)「The experimental study on the effect calcitonin gene-related peptide on bone resorption mediated by interleukin-1(インターロイキン-1による骨吸収に対するカルシトニン遺伝子関連ペプチドの効果に関する実験的研究)」Lian,Kai;Du,Jingyuan;Rao,Zhenyu;Luo,Huaican[华中科技大学同济医学院附属协和医院整形外科(中華人民共和国武漢)]*Journal of Tongji Medical University* (2001),21(4),304-307;(d)「Calcitonin gene-related Peptide regulates expression of neurokinin1 receptors by rat spinal neurons(カルシトニン遺伝子関連ペプチドはラット脊髄ニューロンによるニューロキニン1受容体の発現を調節する)」Seybold VS,McCarson KE,Mermelstein PG,Groth RD,Abrahams LG. *J. Neurosci.* 2003 23(5):1816-1824[ミネソタ大学神経科学部(ミネソタ州55455ミネアポリス)およびカンザス大学医療センター薬学毒物学治療学部門(カンザス州66160カンザスシティ)];(e)「Attenuation of antigen-induced airway hyperresponsiveness in

30

40

50

CGRP-deficient mice (CGRP欠乏マウスにおける抗原誘発性気道過敏症の減弱)」Aoki-Nagase, Tomoko; Nagase, Takahide; Oh-Hashi, Yoshio; Shindo, Takayuki; Kurihara, Yukiko; Yamaguchi, Yasuhiro; Yamamoto, Hiroshi; Tomita, Tetsuji; Ohga, Eijiro; Nagai, Ryozi; Kurihara, Hiroki; Ouchi, Yasuyoshi [東京大学大学院医学系研究科老年病学講座(日本・東京)] American Journal of Physiology (2002), 283(5, Pt.1), L963-L970; (f) 「Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator (炎症媒介物質としてのカルシトニン遺伝子関連ペプチド)」Springer, Jochen; Geppetti, Pierangelo; Fischer, Axel; Groneberg, David A [ベルリンフンボルト大学アレルギー研究部門小児呼吸器学免疫学科シャリテ病院ウィルヒョウキャンパス(ドイツ・ベルリン)] Pulmonary Pharmacology & Therapeutics (2003), 16(3), 121-130; ならびに (g) 「Pharmacological targets for the inhibition of neurogenic inflammation (神経因性炎症を阻害するための薬学的標的)」Helyes, Zsuzsanna; Pinter, Erika; Nemeth, Jozsef; Szolcsanyi, Janos [ペーチ大学医学部薬学薬物療法科(ハンガリー・ペーチ)] Current Medicinal Chemistry: Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents (2003), 2(2), 191-218を参照されたい(これらの文献は全て参照により本明細書に組み入れられる)。

10

【0035】

本発明のもう一つの側面は、片頭痛の処置に、式Iの化合物と、COX-2阻害剤、NSAIDS、アスピリン、アセトアミノフェン、トリプタン類、エルゴタミンおよびカフェインからなる群より選択される1以上の薬剤とを併用する、処置方法に関する。

20

【0036】

具体的実施形態の説明

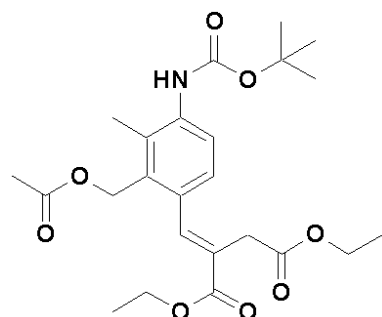
プロトン磁気共鳴(¹H NMR)スペクトルはBruker AC300またはAC500で記録した。スペクトルはいずれも表示した溶媒中で決定した。化学シフトは内部標準テトラメチルシラン(TMS)から低磁場側にδの単位で報告し、プロトン間カップリング定数はヘルツ(Hz)の単位で報告する。分裂パターンは次のように示す:s, 一重線;d, 二重線;t, 三重線;q, 四重線;m, 多重線;br, 幅広いピーク。低分解能質量分析(MS)および見掛けの分子(MH⁺)または(M-H)⁺は、Micromassプラットフォームで決定した。元素分析は重量%として報告する。生成物は、YMC S5 ODS (30×100mm)カラムを40.0mL/分の流量および40%MeOH-60%H₂O-0.1%TFAの溶媒組成から始まって95%MeOH-5%H₂O-0.1%TFAの溶媒組成で終わる8.0分間の勾配時間で用いる分取用HPLCによって精製した。溶媒A(10%MeOH-90%水-0.1%トリフルオロ酢酸(TFA))から始まって2分間の勾配時間で溶媒B(10%水-90%メタノール-0.1%TFA)に達する、XTERAカラム(3.0×50mm S7)を使ったHPLC装置で、生成物を分析した。流量は5mL/分である。生成物の保持時間(R_f)は波長220nmで測定した。

30

【0037】

中間体1

【化24】



40

2-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジリデン)-コハク酸ジエチルエステル

酢酸3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヨード-2-メチル-ベンジルエステル(3.85g、9.5mmol)、イタコン酸ジエチルエステル(2.2mL、12mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム(3.4g、12mmol)、およびトリエチルアミン(4.0mL、29mmol)のN,N-ジメチルホ

50

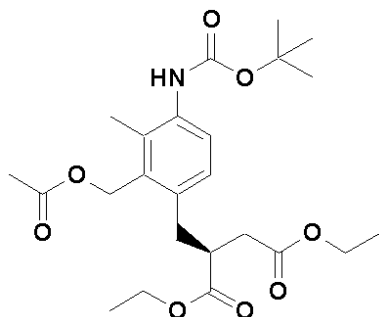
ルムアミド (25mL) 溶液に窒素ガスを5分間通気した。酢酸パラジウム(II) (0.32g、1.4 mmol) を加えた。混合物を100℃で45分間加熱した。混合物を室温まで冷却した後、ジエチルエーテル (100mL) で希釈した。混合物を水 (50mL×3)、およびブライン (25mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲル精製により、所期の生成物を99%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.0 (s, 1H)、7.78 (d, J=8.4, 1H)、7.08 (d, J=8.4, 1H)、6.32 (s, 1H)、5.11 (s, 2H)、4.27 (q, J=7.3, 2H)、4.11 (q, J=7.1, 2H)、3.30 (s, 2H)、2.24 (s, 3H)、2.04 (s, 3H)、1.55 (s, 3H)、1.51 (s, 9H)、1.32 (t, J=7.1, 3H)、1.23 (t, J=7.3, 3H)。MS m/e (M-H)⁺ = 462.0。

【0038】

10

中間体2

【化25】



20

2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル

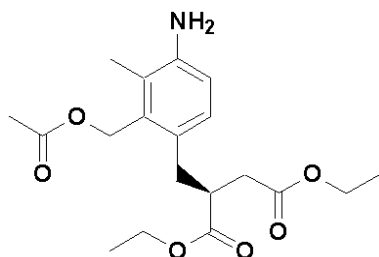
2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジリデン)-コハク酸ジエチルエステル (4.4g、9.5mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸(-)-1,2-ビス((2R,5R)-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I) (100 mg) をエタノール (80mL) に溶解した。混合物をParr水素添加装置に設置した。反応容器に60psiの水素ガスを充填した。反応混合物を室温で18時間振とうした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのプラグに通し、80%酢酸エチル-ヘキサン類 (250mL) で溶出させた。濾液を減圧下で濃縮することにより、所期の生成物を97%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.62 (d, J=8.1, 1H)、7.01 (d, J=8.4, 1H)、6.20 (s, 1H)、5.20 (m, 2H)、4.09 (m, 4H)、3.14 (m, 1H)、2.69 (m, 2H)、2.38 (dd, J₁=16.8, J₂=4.8, 1H)、2.23 (s, 3H)、2.07 (s, 3H)、1.56 (s, 3H)、1.50 (s, 9H)、1.22 (m, 6H)。MS m/e (M-H)⁺ = 464.0。

30

【0039】

中間体3

【化26】



40

2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル

トリフルオロ酢酸 (10mL) を、2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (4.6g、9.9mmol) のジクロロメタン (40mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (75mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50mL×2) およびブライン (30mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾

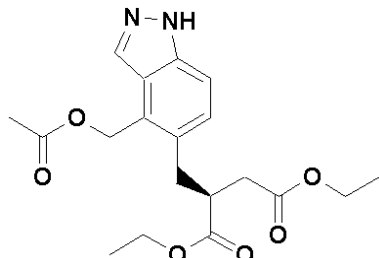
50

過し、減圧下で濃縮することにより、所期の生成物を99%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 6.85 (d, J=8.1, 1H)、6.67 (d, J=8.4, 1H)、5.18 (m, 2H)、4.09 (m, 4H)、3.09 (dd, J1=6.2, J2=13.9, 1H)、2.96 (m, 1H)、2.66 (m, 2H)、2.37 (dd, J1=4.6, J2=16.7, 1H)、2.15 (s, 3H)、2.06 (s, 3H)、1.20 (m, 6H)。MS m/e (M-C₂H₄O₂+H)⁺ = 306.2。

【0040】

中間体4

【化27】



10

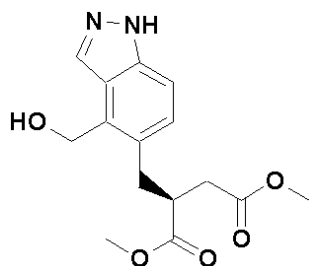
2-(S)-(4-アセトキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル
亜硝酸イソアミル (1.6mL、12mmol) を、冷却 (氷水浴) した2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステルの四塩化炭素 (80mL) および酢酸 (4mL) 溶液に滴下した。混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を温め、周囲温度で14時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (75mL) に溶解した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50mL×2) およびブライン (30mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、生成物を55%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.19 (s, 1H)、7.44 (d, J=8.8, 1H)、7.24 (d, J=8.8, 1H)、5.49 (s, 2H)、4.06 (m, 4H)、3.25 (m, 1H)、3.11 (m, 1H)、2.97 (m, 1H)、2.72 (dd, J1=8.8, J2=16.5, 1H)、2.43 (dd, J1=5.1, J2=16.5)、2.09 (s, 3H)、1.19 (m, 6H)。MS m/e (M+H)⁺ = 377.1。

20

【0041】

中間体5

【化28】



30

2-(S)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル
炭酸カリウム (1.6g、11.6mmol) を、2-(S)-(4-アセトキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル (2.0g、5.5mmol) のメタノール (60mL) 溶液に加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。1N塩酸 (30mL) の添加によって反応をクエンチした。メタノールを減圧下で混合物から除去した。残った水相を重炭酸ナトリウムで塩基性にした。混合物を酢酸エチル (40mL×2) で抽出した。合わせた有機層を水 (30mL) およびブライン (30mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過してから、減圧下で濃縮した。所期の生成物を92%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.21 (s, 1H)、7.34 (d, J=9.2, 1H)、7.17 (d, J=8.8, 1H)、5.02 (dd, J1=12.4, J2=17.9, 1H)、3.63 (s, 6H)、3.23 (m, 1H)、2.98 (m, 1H)、2.77 (dd, J1=7.7, J2=16.8, 1H)、2.53 (dd, J1=6.4, J2=16.7, 1H)。MS m/e (M+H)⁺ = 307.0。

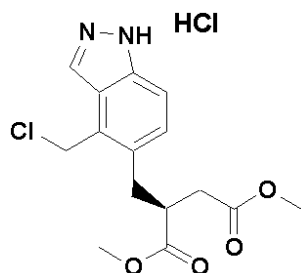
40

【0042】

50

中間体6

【化 2 9】



10

2-(S)-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル塩酸塩

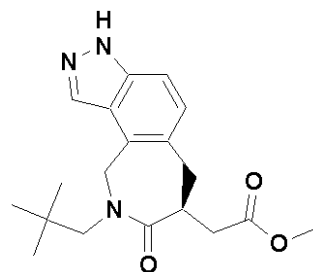
塩化チオニル (5.0mL) を、2-(S)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル (1.53g、5.0mmol) のジクロロメタン (30mL) 溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (30mL) 中で摩砕した後、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (30mL) で処理した後、減圧下で濃縮した。所期の生成物を96%の収率で橙色固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.22 (s, 1H) 、 7.49 (d, J=8.8, 1H) 、 7.15 (d, J=8.8, 1H) 、 5.12 (s, 2H) 、 3.56 (s, 3H) 、 3.52 (s, 3H) 、 3.05 (m, 3H) 、 2.69 (dd, J1=8.1, J2=16.5) 、 2.54 (m, 1H) 。 MS m/e (M+H)⁺ = 325.2。

20

【0043】

中間体7

【化 3 0】



30

[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル

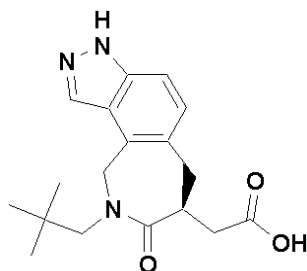
ネオペンチルアミン (2.0mL、17mmol) を、アセトニトリル (30mL) 中の炭酸カリウム (1.2g、8.7mmol) と2-(S)-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル塩酸塩 (1.56g、4.3mmol) との混合物に加えた。反応混合物を、HPLCで出発物質が消費されたと考えられるまで (1.5時間) 、還流温度で加熱した。混合物を室温まで冷却してから濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (40mL) と酢酸 (2mL) との混合物に溶解した。反応混合物を、HPLCで完了したと判断されるまで (44時間) 、還流温度で加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (50mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (25mL×2) で洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を90%の収率で黄色泡状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.01 (s, 1H) 、 7.35 (d, J=8.4, 1H) 、 7.13 (d, J=8.4, 1H) 、 5.41 (d, J=16.8, 1H) 、 4.50 (d, J=16.8, 1H) 、 3.90 (m, 1H) 、 3.70 (s, 3H) 、 3.62 (m, 1H) 、 3.50 (d, J=13.9, 1H) 、 3.18 (d, J=13.5, 1H) 、 3.05 (m, 2H) 、 2.43 (dd, J1=16.7, J2=5.3, 1H) 、 0.83 (s, 9H) 。 MS m/e (M-H)⁻ = 342.0。

40

【0044】

実施例8

【化 3 1】



[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸 10

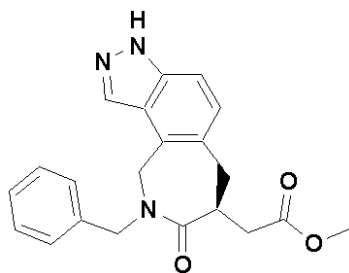
水酸化リチウム一水和物 (335mg、8.0mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (1.32g、3.8mmol) のメタノール (15mL)、テトラヒドロフラン (15mL) および水 (15mL) 溶液に加えた。反応混合物を50℃で1時間加熱した。有機溶媒を減圧下で混合物から除去した。残った水相を水 (25mL) で希釈した。混合物を1N塩酸 (8.0mL) で中和した。混合物を酢酸エチル (30mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄してから乾燥し (硫酸マグネシウム)、濾過し、減圧下で濃縮した。所期の生成物を88%の収率で明黄色固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.98 (s, 1H)、7.36 (d, J=8.8, 1H)、7.10 (d, J=8.8, 1H)、5.38 (d, J=16.8, 1H)、4.48 (d, J=16.8, 1H)、3.85 (m, 1H)、3.49 (d, J=13.5, 1H)、3.18 (d, J=13.9, 1H)、3.08 (s, 2H)、2.92 (dd, J1=8.2, J2=16.3, 1H)、2.55 (dd, J1=16.5, J2=4.8, 1H)、0.81 (s, 9H)。MS m/e (M-H)⁻ = 328.0。

20

【0045】

中間体9

【化 3 2】



30

(9-ベンジル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸メチルエステル

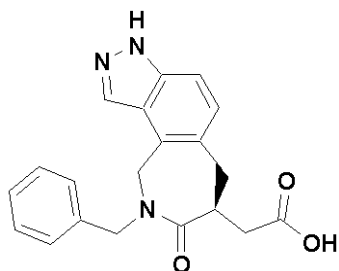
ベンジルアミン (250 μL、2.3mmol) および2-(S)-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル塩酸塩を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する手順に従って変換した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を62%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.77 (s, 1H)、7.28 (m, 6H)、7.09 (d, J=8.4, 1H)、5.18 (d, J=16.8, 1H)、4.99 (d, J=15.0, 1H)、4.43 (d, J=5.9, 1H)、4.39 (d, J=1.8, 1H)、4.34 (d, J=4.0, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.13 (m, 2H)、2.51 (dd, J1=5.5, J2=16.8, 1H)。MS m/e (M+H)⁺ = 364.0。

40

【0046】

中間体10

【化 3 3】



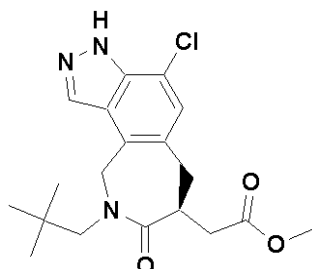
(9-ベンジル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸 10

水酸化リチウム (32mg、0.76mmol) および(9-ベンジル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸メチルエステルを、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。所期の生成物を黄色油状物として99%の収率で得た。¹H NMR (300MHz, DMSO, D₆) : δ = 7.72 (s, 1H)、7.28 (m, 4H)、7.16 (m, 2H)、7.06 (d, J=8.8, 1H)、5.15 (d, J=16.8, 1H)、4.95 (d, J=15.0, 1H)、4.37 (m, 4H)、3.09 (m, 2H)、2.59 (dd, J1=5.1, J2=16.5, 1H)。MS m/e (M+H)⁺ = 350.0。

【0047】

中間体11

【化 3 4】



[4-クロロ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル

炭酸カリウム (190mg、1.4mmol) を、2-(S)-(4-アセトキシメチル-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル (240mg、0.58mmol) のメタノール (10 mL) およびエタノール (5mL) 溶液に加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。1N塩酸 (10mL) の添加によって、反応をクエンチした。有機溶媒を減圧下で混合物から除去した。残った水相を重炭酸ナトリウムで塩基性にした。混合物を酢酸エチル (15mL) で2回抽出した。合わせた有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。残渣をジクロロメタン (6mL) に溶解した。混合物に塩化チオニル (2mL) を加えた。反応を室温で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (25mL) で処理してから、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (5mL) に懸濁した。混合物に炭酸カリウム (200mg、1.4mmol) を加えた後、ネオペンチルアミン (150 μL、1.3mmol) を加えた。反応混合物を1時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却してから、0.45 μm PTFE膜を通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣をトルエン (5mL) と酢酸 (250 μL) との混合物に溶解した。反応混合物を100℃で15時間加熱した後、7時間加温還流した。混合物を室温まで冷却してから酢酸エチル (15mL) で希釈した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20mL) × 2、水 (15mL) およびブライン (10mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を48%の収率で黄色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.02 (s, 1H)、7.13 (s, 1H)、5.37 (m, 1H)、4.42 (d, J = 40

30

40

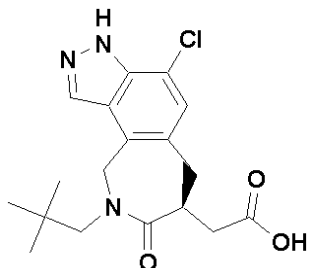
50

17.2, 1H)、3.88 (m, 1H)、3.70 (s, 3H)、3.53 (d, J=13.9, 1H)、3.12 (d, J=13.9, 1H)、3.03 (m, 3H)、2.44 (dd, J1=5.9, J2=16.9, 1H)、0.81 (s, 9H)。MS m/e (M+H)⁺=378.1。

【 0 0 4 8 】

中間体12

【化 3 5】



10

[4-クロロ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸

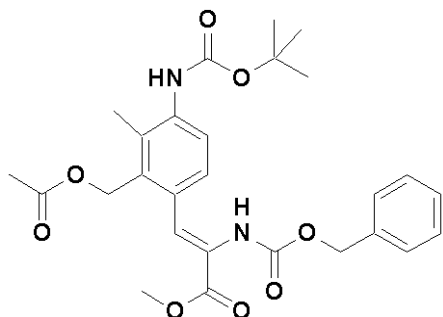
水酸化リチウム-水和物 (30mg、0.71mmol) を、[4-クロロ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (100mg、0.26mmol) のメタノール (2mL)、テトラヒドロフラン (2mL) および水 (2mL) 溶液に加えた。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した後、50℃で40分間加熱した。有機溶媒を減圧下で混合物から除去した。残った水相を1N塩酸 (750 μ L) で中和した。混合物を酢酸エチル (10mL) で2回抽出した。合わせた有機層をブライン (10mL) で洗浄した後、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。所期の生成物を93%の収率で橙色固体として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.98 (s, 1H)、7.09 (s, 1H)、5.35 (d, J=17.2, 1H)、4.41 (d, J=17.2, 1H)、3.82 (m, 1H)、3.48 (d, J=13.9, 1H)、3.12 (d, J=13.9, 1H)、3.02 (m, 2H)、2.92 (dd, J1=8.4, J2=16.8, 1H)、2.45 (dd, J1=5.1, J2=16.8, 1H)、0.78 (s, 9H)。MS m/e (M-H)⁺ = 362.0。

20

【 0 0 4 9 】

中間体13

【化 3 6】



40

3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-ベン
ジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステル

酢酸パラジウム(II) (105mg、0.43mmol) を、THF (100mL) 中の酢酸3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヨード-2-メチル-ベンジルエステル (2.89g、7.1mmol)、Z-デヒドロアラニンメチルエステル (2.20g、9.4mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム水和物 (2.70g、9.7mmol)、および重炭酸ナトリウム (1.80g、21.4mmol) の混合物に加えた。反応を3.75時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却してから、シリカゲルのプラグを通して濾過し、70%酢酸エチル-ヘキサン類 (500mL) で溶出させた。濾液を減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題の化合物を黄色固体として69%の収率で得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.79 (d, J = 8.4, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.27 (m, 6H)

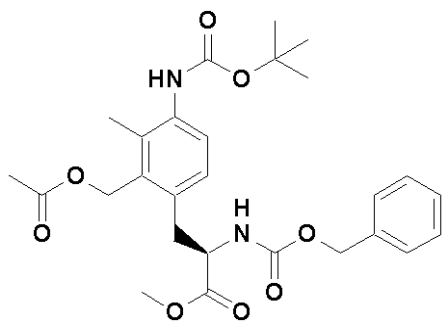
50

)、6.30 (s, 1H)、5.11 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.81 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.02 (s, 3H)、1.51 (s, 9H)。MS m/e (M-H)⁻ = 511.0。

【0050】

中間体14

【化37】



10

3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

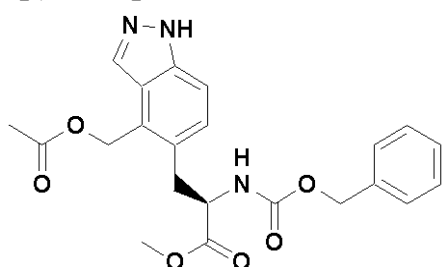
3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステル (2.51g、4.9mmol) のメタノール (50mL) および酢酸エチル (15mL) 溶液を、2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物をオフホワイトの固体として97%の収率で得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 (d, J=7.9, 1H)、7.31 (m, 5H)、6.99 (d, J=8.5, 1H)、6.21 (s, 1H)、5.31 (d, J=7.6, 1H)、5.17 (d, J=3.7, 2H)、5.04 (d, J=5.80, 2H)、4.56 (m, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.23 (dd, J1=5.80, J2=14.7, 1H)、3.07 (dd, J1=7.8, J2=14.2, 1H)、2.21 (s, 3H)、2.00 (s, 3H)、1.50 (s, 9H)。MS m/e (M-H)⁻ = 513.0。

20

【0051】

中間体15

【化38】



30

3-(4-アセトキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

トリフルオロ酢酸 (2.5mL) を、3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (770mg、1.5mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (40mL) で処理した後、減圧下で濃縮した。残渣を5%酢酸/クロロホルム (10mL) に溶解した。亜硝酸イソアミル (240 μL、1.8mmol) を混合物に加えた。反応混合物を周囲温度で20分間攪拌した。酢酸カリウム (690mg、7.0mmol) を混合物に加えた。反応混合物を周囲温度で45分間攪拌した。混合物を水 (10mL) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15mL) ×2で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。粗生成物を81%の収率で琥珀色油状物として得て、それをこれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.17 (s, 1H)、7.41 (d, J=8.4, 1H)、7.25 (m, 6H)、5.54 (d, J=8.1, 1H)、5.44 (s, 2H)、5.03 (s, 2H)、4.67 (m, 1H)、3.78 (s, 3H)、3.37 (dd, J1=5

40

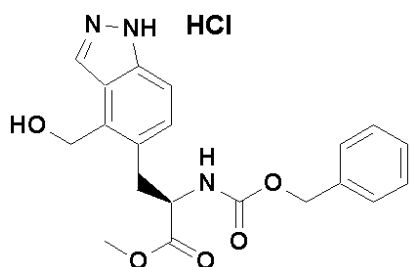
50

.9, $J_2=14.3$, 1H)、3.22 (dd, $J_1=8.1$, $J_2=14.3$, 1H)、1.98 (s, 3H)。MS m/e ($M+H$)⁺ = 426.0。

【0052】

中間体16

【化39】



10

2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

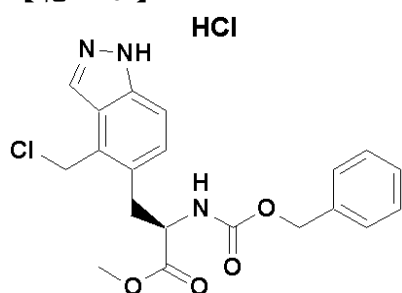
炭酸カリウム (1.65g, 12mmol) を、3-(4-アセトキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (2.30g, 5.4mmol) のメタノール (70mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応を1N塩酸 (50mL) でクエンチした。メタノールを減圧下で混合物から除去した。残った水相を重炭酸ナトリウムで塩基性にした。水相を酢酸エチル (50mL×2) で抽出した。合わせた抽出物を水 (30mL) およびブライン (20mL) で洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。残渣を1:1の酢酸エチル:ヘキサン類 (50mL) に溶解した。1N塩酸/1,4-ジオキサン (1.4mL) を混合物に滴下したところ、沈殿物の形成が起こった。混合物を室温で1時間攪拌した。固形物を濾過し、1:1の酢酸エチル:ヘキサン類で洗浄した後、減圧下で乾燥した。生成物を61%の収率で黄褐色固体として得た。¹H NMR (300MHz, $DM SO-D_6$): δ = 8.67 (s, 1H)、7.49 (s, 2H)、7.22 (m, 5H)、4.99 (m, 4H)、4.50 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、3.41 (m, 1H)、3.13 (dd, $J_1=9.9$, $J_2=13.9$, 1H)。MS m/e ($M+H$)⁺ = 384.0。

20

【0053】

中間体17

【化40】



30

2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩

40

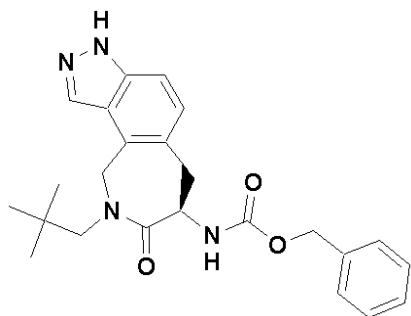
2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を、2-(S)-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル塩酸塩の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を橙色固体として99%の収率で得た。¹H NMR (300MHz, CD_3OD): δ = 8.43 (s, 1H)、7.50 (d, $J=8.8$, 1H)、7.38 (d, $J=8.4$, 1H)、7.24 (m, 5H)、5.06 (d, $J=11.0$, 1H)、4.98 (d, $J=4.8$, 2H)、4.56 (dd, $J_1=5.7$, $J_2=9.3$, 1H)、3.71 (s, 3H)、3.42 (dd, $J_1=5.5$, $J_2=14.3$, 1H)、3.17 (dd, $J_1=9.3$, $J_2=14.1$, 1H)。MS m/e ($M+H$)⁺ = 402.0。

【0054】

中間体18

50

【化 4 1】



10

[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

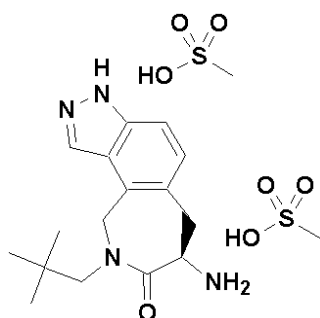
ネオペンチルアミン (600 μ L、4.5mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルと類似する方法で反応させた。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題の化合物を明色油状物として88%の収率で得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 7.97 (d, J = 2.9, 1H)、7.38 (d, J = 4.0, 3H)、7.31 (m, 3H)、7.06 (dd, J_1 = 3.7, J_2 = 8.8, 6.32 (d, J = 6.3, 1H)、5.24 (m, 2H)、5.15 (s, 2H)、4.42 (dd, J_1 = 5.5, J_2 = 17.2, 1H)、3.56 (d, J = 13.9, 1H)、3.45 (d, J = 16.5, 1H)、3.07 (m, 2H)、0.82 (s, 9H)。(M+H) $^+$ = 421.0。

20

【0055】

中間体19

【化 4 2】



30

7-(R)-アミノ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩

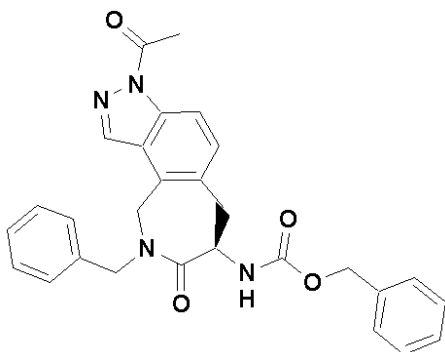
メタンスルホン酸 (1mL) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (145mg、0.34mmol) およびアニソール (100 μ L、0.92mmol) のジクロロメタン (4mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル (25mL) で希釈した。混合物を室温で30分間静置した。溶媒をデカントして捨てた。残った残渣をジエチルエーテル (25mL) で洗浄してから、減圧下で乾燥した。粗生成物を橙色油状物として定量的収率で得て、それをこれ以上精製せずに使用した。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) : δ = 8.50 (s, 1H)、7.56 (d, J = 8.8, 1H)、7.39 (s, J = 8.8, 1H)、5.42 (d, J = 17.9, 1H)、5.10 (dd, J_1 = 4.4, J_2 = 12.4, 1H)、4.75 (d, J = 17.6, 1H)、3.84 (d, J = 13.5, 1H)、3.42 (m, 3H)、3.10 (d, J = 13.9, 1H)、2.71 (s, 6H)、0.82 (s, 9H)。(M+H) $^+$ = 287.1。

40

【0056】

中間体20

【化 4 3】



10

(3-アセチル-9-ベンジル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

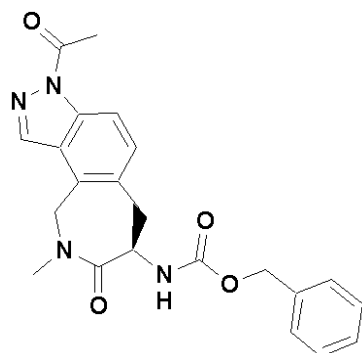
ベンジルアミン (53 μ L, 0.49mmol) を、アセトニトリル (5mL) 中の2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (125mg, 0.31mmol) と炭酸カリウム (50mg, 0.36mmol) との混合物に加えた。反応を還流温度で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却してから濾過した。濾液を濃縮した。残渣をトルエン (5mL) と酢酸 (50 μ L) との混合物に溶解した。混合物を還流温度で2時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。無水酢酸 (500 μ L) を混合物に加えた。反応を室温で2時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (20mL) で希釈した。混合物を水 (15mL)、1N塩酸 (10mL $\times$ 2)、およびブライン (10mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、標題の化合物を43%の収率で琥珀色油状物として得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.33 (s, 1H)、7.47 (d, J =8.8, 1H)、7.33 (m, 5H)、7.17 (m, 5H)、7.02 (d, J =9.2, 1H)、6.28 (d, J =6.6, 1H)、5.34 (m, 1H)、5.16 (s, 2H)、5.00 (m, 1H)、4.84 (m, 1H)、5.43 (t, J =14.5, 1H)、4.43 (d, J =5.9, 1H)、4.32 (d, J =16.8, 1H)、4.11 (m, 1H)、2.02 (s, 3H)。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 483.2。

20

【0057】

中間体21

【化 4 4】



30

(3-アセチル-9-メチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

メチルアミンのメタノール溶液 (2M, 2mL, 4mmol) を、アセトニトリル (5mL) 中の炭酸カリウム (130mg, 0.94mmol) と2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (165mg, 0.41mmol) との混合物に加えた。混合物を40 $^{\circ}\text{C}$ で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣をトルエン (5mL) と酢酸 (200 μ L) との混合物で処理した。混合物を還流温度で45分間加熱した。混合物を室温まで冷却してから、無水酢酸を加えた (2mL)。反応を室温で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチル (10mL) で希釈してから、水 (10mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15mL $\times$ 2) およびブライン (10mL) で

40

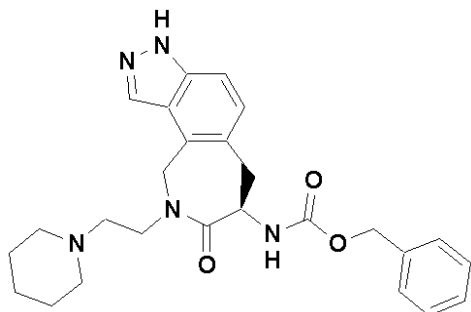
50

逐次洗浄した。有機分を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン類）により、所期の生成物を黄色固体として18%の収率で得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.70 (s, 1H)、7.51 (d, J = 9.2, 1H)、7.34 (m, 5H)、7.05 (d, J = 9.2, 1H)、6.19 (m, 1H)、5.23 (s, 2H)、5.13 (s, 2H)、4.18 (d, J = 17.2, 1H)、3.46 (d, J = 17.2, 1H)、3.11 (s, 3H)、2.95 (m, 1H)、2.89 (s, 3H)。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 407.2。

【0058】

中間体22

【化45】



10

[8-オキソ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

20

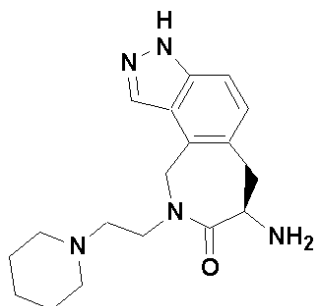
1-(2-アミノエチル)ピペリジン (150 μL 、1.1mmol) を、アセトニトリル (5mL) 中の炭酸カリウム (150mg、1.1mmol) と2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (220mg、0.50mmol) との混合物に加えた。反応を1時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却してから濃縮した。残渣をジクロロメタン (10mL) と酢酸 (200 μL) との混合物に溶解した。混合物を40 $^{\circ}\text{C}$ で32時間加熱し、還流温度で8時間加熱した。混合物を室温まで冷却してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL $\times$ 2)、水 (10mL) およびブライン (10mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、濃縮した。粗生成物をえび茶色の固体として86%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 462.4。HPLC r_f = 1.19分。

30

【0059】

中間体23

【化46】



40

7-(R)-アミノ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン

メタンスルホン酸 (1mL) を、ジクロロメタン (4mL) 中のアニソール (100 μL 、0.92mmol) と [8-オキソ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (200mg、0.43mmol) との混合物に加えた。反応を周囲温度で1時間攪拌した。混合物をジエチルエーテル (30mL) で希釈した。混合物を室温で15分間静置した。溶媒をデカントして捨てた。残った残渣を水 (5mL) に溶解した。混合物をジエチルエーテル (10mL $\times$ 2) で洗浄した。水相を1N水酸化ナトリウム (2mL) で塩基性にした。混合物を酢酸エチル (15mL $\times$ 2)

50

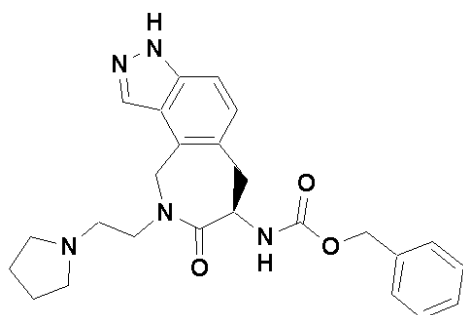
で抽出した。合わせた抽出物をブライン（5mL）で洗浄した。有機分を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、濃縮した。標題の化合物を琥珀色油状物として42%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ = 8.06（s, 1H）、7.35（d, J=8.4, 1H）、7.11（d, J=8.4, 1H）、5.16（d, J=16.8, 1H）、4.57（d, J=16.8, 1H）、4.40（dd, J1=12.8, J2=4.4, 1H）、3.77（m, 1H）、3.54（m, 1H）、3.29（m, 1H）、3.03（m, 1H）、2.36（m, 6H）、2.14（m, 2H）、1.38（m, 4H）。MS m/e（M+H）⁺ = 328.3。

【0060】

中間体24

【化47】

10



[8-オキソ-9-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

20

1-(2-アミノエチル)ピロリジン（90 μL、0.71mmol）を、アセトニトリル（5mL）中の2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル（100mg、0.23mmol）と炭酸カリウム（120mg、0.87mmol）との混合物に加えた。反応を、出発物質が消費されたことをHPLCが示唆するまで（2時間）、還流温度で加熱した。混合物を混合物を室温まで冷却してから濾過した。酢酸（200 μL）を濾液に加えた。反応を、HPLCで完了したと判断されるまで（1時間）、還流温度で加熱した。混合物を酢酸エチル（20mL）で希釈してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（15mL）、水（10mL）およびブライン（10mL）で逐次洗浄した。有機分を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、濃縮した。粗生成物を69%の収率で黄色油状物として得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR（300MHz, CDCl₃）：δ = 8.04（s, 1）、7.38（m, 5H）、7.28（d, J=8.4, 1H）、7.02（d, J=8.8, 1H）、6.25（d, J=6.2, 1H）、5.25（m, 1H）、5.15（s, 2H）、4.56（d, J=16.8, 1H）、3.70（m, 2H）、3.47（dd, J1=3.5, J2=16.7, 1H）、3.01（m, 1H）、2.62（m, 2H）、2.48（m, 3H）、1.74（m, 4H）。MS m/e（M+H）⁺ = 448.4。

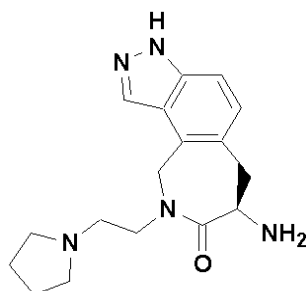
30

【0061】

中間体25

【化48】

40



7-(R)-アミノ-9-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン

標題の化合物を、[8-オキソ-9-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエス

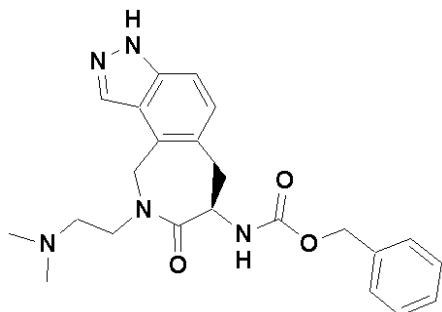
50

テルから、7-(R)-アミノ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オンの製造と類似する手順に従って得た。物質を琥珀色油状物として52%の収率で得て、それをこれ以上精製せずに使用した。¹H NMR (300MHz, DMSO-D₆) : δ = 8.06 (s, 1H) 、 7.33 (d, J=8.8, 1H) 、 7.10 (d, J=8.8, 1H) 、 5.16 (d, J=16.8, 1H) 、 5.48 (d, J=16.8, 1H) 、 4.40 (dd, J1=13.0, J2=4.2, 1H) 、 3.67 (m, 2H) 、 3.29 (dd, J1=3.11, J2=17.0, 1H) 、 3.01 (dd, J1=16.8, J2=12.8, 1H) 、 2.58 (m, 2H) m 1.87 (m, 4H) 、 1.67 (m, 4H) 。 MS m/e (M+H)⁺ = 422.4。

【0062】

中間体26

【化49】



10

20

[9-(2-ジメチルアミノ-エチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

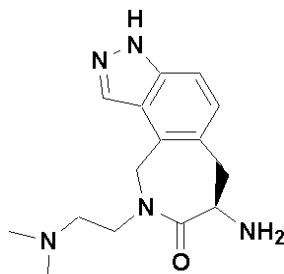
N,N-エチレンジアミン (70 μL, 0.66mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (100mg, 0.23mmol) を、[8-オキソ-9-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルの製造と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗生成物を琥珀色油状物として52%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.99 (s, 1H) 、 7.36 (m, 6H) 、 6.27 (d, J=6.2, 1H) 、 5.25 (m, 1H) 、 5.16 (s, 2H) 、 5.13 (m, 1H) 、 5.06 (d, J=18.7, 1H) 、 4.52 (d, J=17.2, 1H) 、 3.61 (t, J=6.8, 2H) 、 3.45 (dd, J1=2.4, J2=16.7, 1H) 、 3.01 (m, 1H) 、 2.38 (m, 2H) 、 2.11 (s, 6H) 。 MS m/e (M+H)⁺ = 422.4。

30

【0063】

中間体27

【化50】



40

7-(R)-アミノ-9-(2-ジメチルアミノ-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン

[9-(2-ジメチルアミノ-エチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (65mg, 0.15mmol) を、7-(R)-アミノ-9-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オンの製造と類似する方法で、所期の生成物に変換した。粗製物を黄色油状物として25%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに

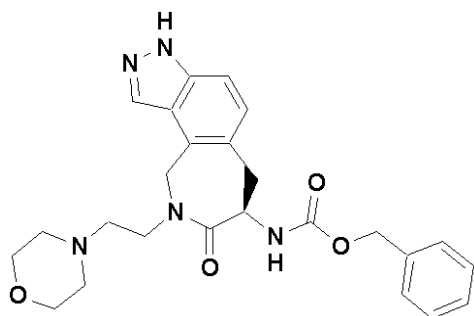
50

次の工程に使用した。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.07 (s, 1H) 、 7.35 (d, J = 8.4, 1H) 、 7.12 (d, J = 8.4, 1H) 、 5.15 (d, J = 16.8, 1H) 、 4.58 (d, J = 16.8, 1H) 、 4.42 (dd, J_1 = 4.8, J_2 = 12.8, 1H) 、 3.62 (m, 2H) 、 3.30 (m, 1H) 、 3.01 (dd, J_1 = 13.0, J_2 = 16.7, 1H) 、 2.37 (m, 2H) 、 2.15 (s, 6H) 。 MS m/e ($M+H$) $^+$ = 288.3。

【 0 0 6 4 】

中間体28

【 化 5 1 】



10

[9-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

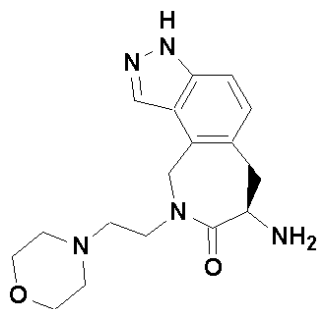
4-(2-アミノエチル)モルホリン (90 μL 、0.69mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (100mg、0.23mmol) を、[8-オキソ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルの製造と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗製物を琥珀色油状物として92%の収率で得た。生成物をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 464.4。HPLC r_f = 1.15分。

20

【 0 0 6 5 】

中間体29

【 化 5 2 】



30

7-(R)-アミノ-9-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン

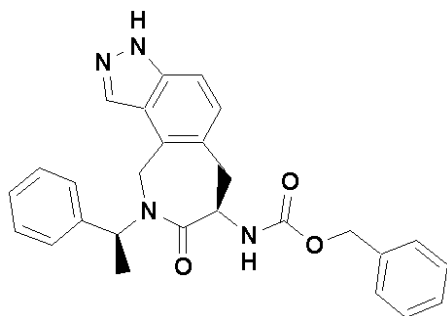
[9-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (95mg、0.20mmol) を、7-(R)-アミノ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オンの製造と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗生成物を琥珀色油状物として62%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.06 (s, 1H) 、 7.34 (d, J = 8.4, 1H) 、 7.15 (d, J = 8.8, 1H) 、 5.22 (d, J = 16.8, 1H) 、 4.51 (d, J = 17.2, 2H) 、 4.44 (m, 1H) 、 4.02 (m, 1H) 、 3.40 (t, J = 4.8, 4H) 、 3.31 (m, 3H) 、 3.07 (m, 1H) 、 2.32 (m, 4H) 、 1.95 (m, 2H) 。 MS m/e ($M+H$) $^+$ = 330.3。

40

【 0 0 6 6 】

中間体30

【化 5 3】



10

[8-オキソ-9-(1-(S)-フェニル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

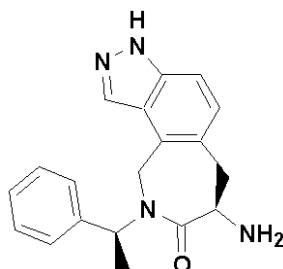
(S)-(-)- α -メチルベンジルアミン (85 μ L、0.67mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (100mg、0.23mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する手順に従って、所期の生成物に変換した。粗生成物を暗色油状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e ($M+H$)⁺ = 455.3。HPLC r_f = 1.68分。

20

【0067】

中間体31

【化 5 4】



30

7-アミノ-9-(1-(S)-フェニル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン

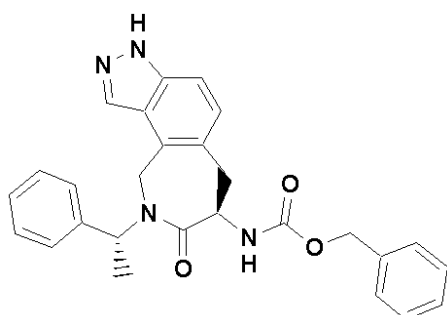
[8-オキソ-9-(1-(S)-フェニル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (105mg、0.23mmol) を、7-(R)-アミノ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オンの製造と類似する方法で反応させた。粗生成物を暗色油状物として82%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e ($M-H$)⁻ = 319.3。HPLC r_f = 1.49分。

【0068】

中間体32

40

【化 5 5】



50

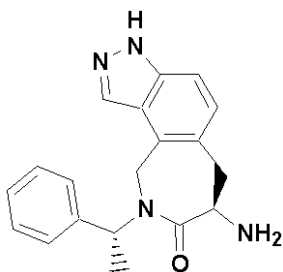
[8-オキソ-9-(1-(R)-フェニル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

(R)-(+)- α -メチルベンジルアミン (85 μ L, 0.67mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (100mg, 0.23mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と同様の方法で、標題の化合物に変換した。粗製物を暗色泡状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e (M-H)⁻ = 453.4。HPLC r_f = 1.98分。

【0069】

中間体33

【化56】



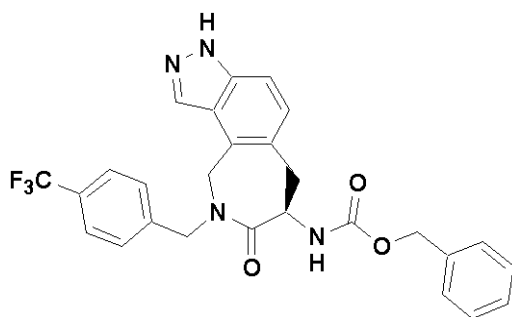
7-アミノ-9-(1-(R)-フェニル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン

[8-オキソ-9-(1-(R)-フェニル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (105mg, 0.23mmol) を、7-(R)-アミノ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オンの製造と類似する方法で反応させた。粗生成物をえび茶色の固体として78%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 7.88 (s, 1H)、7.40 (m, 6H)、7.14 (d, J = 8.8, 1H)、6.85 (m, 1H)、6.09 (m, 1H)、4.67 (d, J = 16.8, 1H)、4.47 (dd, J₁ = 4.6, J₂ = 12.6, 1H)、4.25 (d, J = 17.2, 1H)、1.48 (d, J = 7.0, 3H)。MS m/e (M-H)⁻ = 319.3。

【0070】

中間体34

【化57】



[8-オキソ-9-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

4-トリフルオロメチルベンジルアミン (72 μ L, 0.51mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (100mg, 0.23mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と同様の方法で、標題の化合物に変換した。粗製物を暗褐色固体として定量的収

10

20

30

40

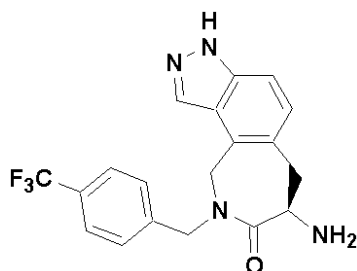
50

率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e $(M+H)^+ = 509.4$ 。
HPLC $rf = 1.67$ 分。

【0071】

中間体35

【化58】



10

7-アミノ-9-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩

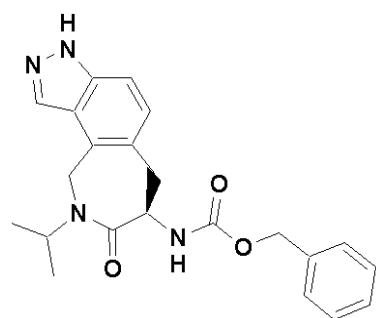
[8-オキソ-9-(4-トリフルオロメチル-ベンジル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルを、7-(R)-アミノ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩の製造と類似する方法で、標題の化合物に変換した。粗製物を暗色泡状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e $(M+H)^+ = 375.2$ 。HPLC $rf = 1.00$ 分。

20

【0072】

中間体36

【化59】



30

(9-イソプロピル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

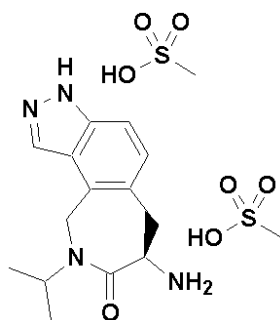
イソプロピルアミン (300 μ L、3.5mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステルを、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗生成物を暗色油状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 8.09$ (s, 1H)、7.39 (m, 3H)、7.23 (m, 2H)、7.17 (m, 1H)、6.32 (d, $J = 5.8$, 1H)、5.25 (m, 1H)、5.15 (m, 2H)、4.90 (m, 1H)、4.82 (d, $J = 17.4$, 1H)、4.51 (m, 1H)、3.51 (m, 1H)、3.05 (t, $J = 13.6$, 1H)、1.56 (s, 6H)。MS m/e $(M+H)^+ = 393.4$ 。

40

【0073】

中間体37

【化 6 0】



10

7-(R)-アミノ-9-イソプロピル-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩

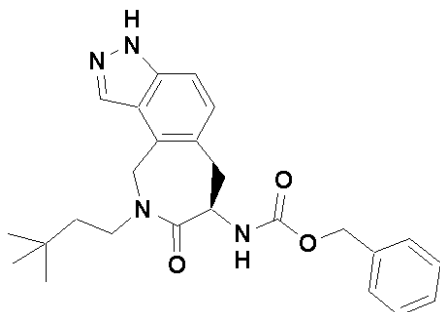
(9-イソプロピル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル (90mg、0.23mmol) を、7-(R)-アミノ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩の合成と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗生成物を暗色油状物として定量的収率で得た。粗製物をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e $(M+H)^+ = 259.2$ 。HPLC $r_f = 0.60$ 分。

【0074】

中間体38

20

【化 6 1】



30

[9-(3,3-ジメチル-ブチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

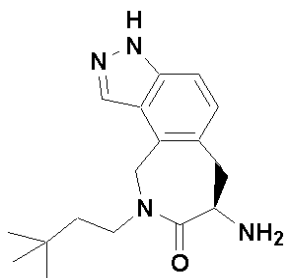
3,3-ジメチルブチルアミン (100 μ L、0.74mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステルを、[8-オキソ-9-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルの製造と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗製物を暗色油状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.03$ (m, 1H)、4.38 (m, 4H)、7.31 (m, 2H)、7.06 (d, $J = 8.4$, 1H)、6.26 (d, $J = 6.2$, 1H)、5.23 (m, 1H)、5.14 (s, 2H)、5.08 (m, 1H)、4.35 (dd, $J_1 = 8.8$, $J_2 = 17.2$, 1H)、3.50 (m, 2H)、1.33 (dd, $J_1 = 6.2$, $J_2 = 11.0$, 2H)、0.91 (m, 2H)、0.85 (s, 9H)。MS m/e $(M+H)^+ = 435.1$ 。

40

【0075】

中間体39

【化 6 2】



7-(R)-アミノ-9-(3,3-ジメチル-ブチル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩 10

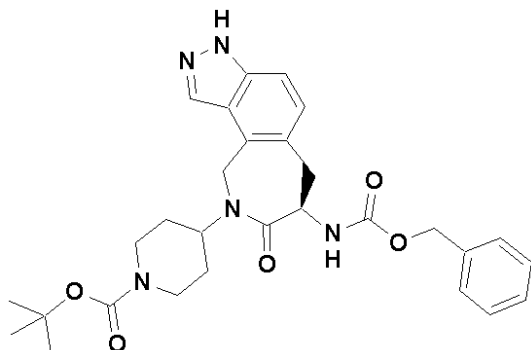
[9-(3,3-ジメチル-ブチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル (100mg、0.23mmol) を、7-(R)-アミノ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-6,7,9,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-8-オン・ビスメタンスルホン酸塩の製造と類似する手順に従って、標題の化合物に変換した。粗製物を暗色油状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。MS m/e $(M+H)^+ = 301.2$ 。HPLC $r_f = 1.11$ 分。

【0076】

中間体40

20

【化 6 3】



30

4-(7-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-8-オキソ-6,7,8,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-9-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

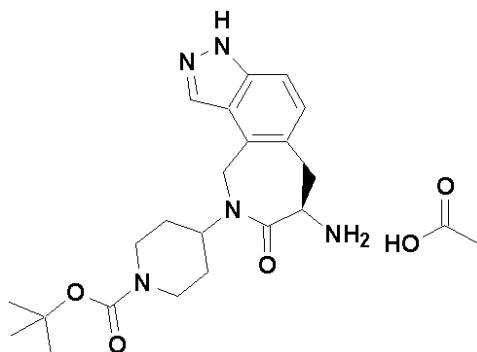
4-アミノ-1-N-Boc-ピペリジン (110mg、0.55mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (150mg、0.34mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で、標題の化合物に変換した。粗生成物を暗色泡状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 8.05$ (m, 1H)、7.35 (m, 6H)、7.15 (m, 1H)、6.27 (m, 1H)、5.28 (m, 1H)、5.15 (s, 2H)、4.87 (d, $J = 16.5$, 1H)、4.63 (m, 1H)、4.47 (m, 1H)、4.24 (m, 1H)、3.99 (m, 1H)、3.49 (m, 1H)、3.04 (m, 1H)、2.83 (m, 2H)、2.63 (m, 1H)、1.90 (m, 1H)、1.74 (m, 2H)、1.58 (s, 9H)。MS m/e $(M-H)^- = 532.1$ 。

40

【0077】

中間体41

【化 6 4】



10

4-(7-(R)-アミノ-8-オキソ-6,7,8,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-9-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル・酢酸塩

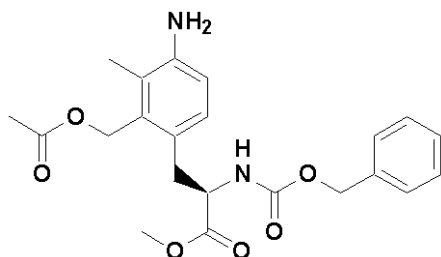
触媒量の10%パラジウム炭素を、4-(7-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-8-オキソ-6,7,8,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-9-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (200mg、0.37mmol) および酢酸 (100 μ L、1.7mmol) のメタノール (10mL) 溶液に加えた。反応容器をParr装置に設置し、30psiの水素ガスを充填した。混合物を室温で3時間振とうした。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製化合物を暗色油状物として定量的収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.06 (s, 1H)、7.36 (d, J=8.8, 1H)、7.12 (d, J=8.8, 1H)、4.92 (d, J=17.6, 1H)、4.67 (m, 1H)、4.49 (d, J=17.2, 1H)、4.26 (m, 1H)、3.98 (m, 2H)、3.05 (m, 1H)、2.83 (m, 2H)、2.64 (m, 1H)、1.89 (m, 1H)、1.73 (m, 1H)、1.45 (d, J=2.9, 9H)、1.25 (m, 2H)。MS m/e ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}$) $^+$ = 344.2。

20

【0078】

中間体42

【化 6 5】



30

3-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

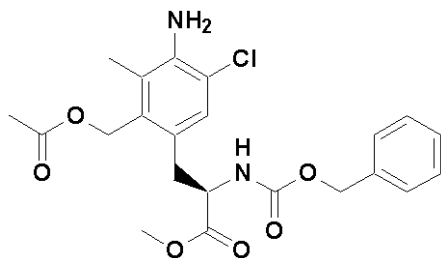
3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルを、3-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-(R)-プロピオン酸メチルエステルに、2-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-(S)-コハク酸ジエチルエステルの合成と類似する手順に従って変換した。所期の生成物を黄色油状物として95%の収率で得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 7.31 (m, 5H) ; 6.81 (d, J=8.1, 1H) ; 6.65 (d, J=8.4, 1H) ; 5.35 (d, J=8.1, 1H) ; 5.15 (s, 2H) ; 5.04 (s, 2H) ; 4.53 (m, 1H) ; 3.71 (s, 3H) ; 3.16 (m, 1H) ; 3.01 (m, 1H) ; 2.12 (s, 3H) ; 1.99 (s, 3H)。MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 415.2。

40

【0079】

中間体43

【化 6 6】



3-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-クロロ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

10

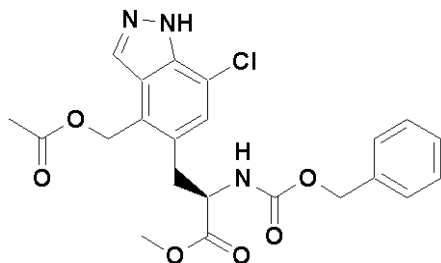
所期の生成物を、3-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルから、2-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-クロロ-3-メチル-ベンジル)-(S)-コハク酸ジエチルエステルの製造と類似する方法で得た。シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン類）により、生成物を黄色油状物として40%の収率で得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 7.31 (m, 5H) ; 6.96 (s, 1H) ; 5.36 (d, J = 8.4, 1H) ; 5.12 (s, 2H) ; 5.05 (s, 2H) 、 4.53 (m, 1H) ; 3.72 (s, 3H) ; 3.15 (m, 1H) 、 2.99 (m, 1H) ; 2.15 (s, 3H) ; 1.99 (s, 3H) 。 MS m/e ($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2+\text{H}$) $^+$ = 398.3。

【0080】

中間体44

20

【化 6 7】



3-(4-アセトキシメチル-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

30

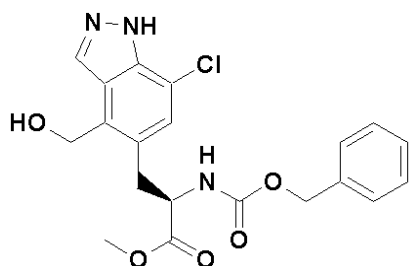
トリフルオロ酢酸 (70 μL 、0.91mmol) を、3-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-クロロ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (345mg、0.77mmol) の5%酢酸/クロロホルム (5.2mL) 溶液に加えた。亜硝酸イソアミル (120 μL 、0.89mmol) を混合物に滴下した。反応混合物を室温で40分間攪拌した。酢酸カリウム (300mg、3.1mmol) を混合物に加えた。反応混合物を室温で45分間攪拌した。混合物をジクロロメタン (10mL) で希釈してから、水 (10mL $\times$ 2) 、および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL $\times$ 2) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を橙色油状物として83%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.20 (s, 1H) ; 7.29 (m, 5H) ; 7.21 (s, 1H) ; 5.53 (d, J = 7.7, 1H) ; 5.40 (s, 2H) ; 5.04 (s, 2H) ; 4.67 (m, 1H) ; 3.74 (s, 3H) ; 3.34 (m, 1H) ; 3.21 (m, 1H) ; 2.02 (s, 3H) 。 MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 460.1。

40

【0081】

中間体45

【化 6 8】



2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(7-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル

10

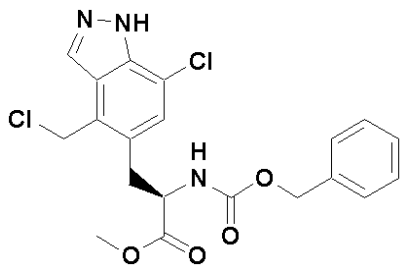
3-(4-アセトキシメチル-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (290mg、0.63mmol) を、2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの製造と類似する方法で、所期の生成物に変換した。粗生成物を橙色油状物として95%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.15 (s, 1H) ; 7.27 (m, 5H) ; 7.14 (s, 1H) ; 6.10 (m, 1H) ; 5.01 (d, J=4.8, 2H) ; 4.95 (s, 2H) ; 4.75 (m, 1H) ; 3.79 (s, 3H) ; 3.34 (m, 1H) ; 3.09 (m, 1H) 。MS m/e (M+H)⁺ = 418.0。

【0082】

中間体46

20

【化 6 9】



2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(7-クロロ-4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル

30

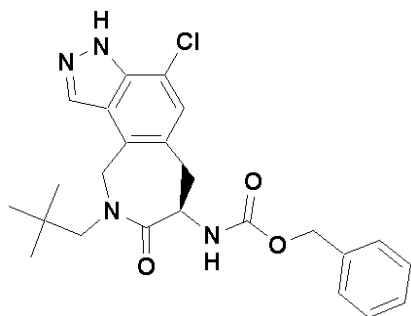
塩化チオニル (2mL) を、2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(7-クロロ-4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (245mg、0.59mmol) のジクロロメタン (3mL) 溶液に加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタン (15mL) に溶解してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL×2) で洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。標題の化合物を橙色固体として86%の収率で得た。その物質をこれ以上精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ = 8.19 (s, 1H) 、7.32 (m, 5H) 、7.16 (s, 1H) 、5.49 (d, J=7.3, 2H) 、5.07 (d, J=4.4, 2H) 、4.85 (s, 2H) 、4.68 (d, J=7.0, 1H) 、3.72 (s, 3H) 、3.27 (m, 2H) 。MS m/e (M+H)⁺ = 436.1。

【0083】

40

中間体47

【化 70】



10

[4-クロロ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル

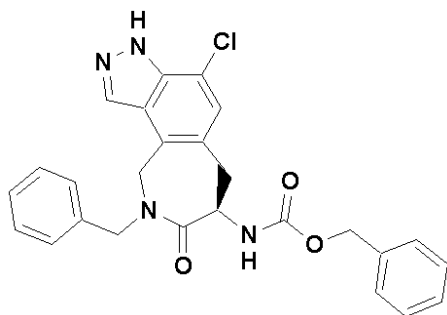
ネオペンチルアミン (200 μ L、1.7mmol) を、アセトニトリル (5mL) 中の2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(7-クロロ-4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (180mg、0.41mmol) と炭酸カリウム (160mg、1.2mmol) との混合物に加えた。反応を1時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却してから、0.45 μ m PTFEシリンジレスフィルターシステムを通して濾過した。濾液を濃縮した。残渣をトルエン (5mL) と酢酸 (200 μ L) との混合物に溶解した。混合物を110℃で終夜加熱した。混合物を酢酸エチル (15mL) で希釈してから、水 (15mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15mL $\times$ 2) およびブライン (10mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題の化合物を52%の収率で黄色固体として得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 7.89 (d, J = 10.6, 1H)、7.38 (m, 5H)、6.96 (d, J = 10.3, 1H)、6.35 (d, J = 5.9, 1H)、5.25 (m, 1H)、5.19 (m, 2H)、4.28 (m, 1H)、3.66 (m, 1H)、3.40 (m, 1H)、2.96 (dd, J_1 = 13.9, J_2 = 5.5, 2H)、0.76 (d, J = 2.6, 9H)。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 455.2。

20

【0084】

中間体48

【化 71】



30

(9-ベンジル-4-クロロ-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

標題の化合物を、ベンジルアミン (100 μ L、0.92mmol) および2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(7-クロロ-4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル (210mg、0.48mmol) から、[4-クロロ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルの製造と類似する手順に従って得た。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を黄色固体として52%の収率で得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 7.64 (s, 1H)、7.38 (m, 5H)、7.19 (m, 3H)、7.12 (m, 2H)、7.00 (s, 1H)、6.36 (d, J = 6.2 1H)、5.28 (m, 1H)、5.21 (s, 2H)、5.19 (m, 1H)、4.88 (m, 1H)、4.75 (d, J = 16.8, 1H)、4.34 (d, J = 14.6, 1H)、3.49 (m, 1H)、3.03 (m, 1H)。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 475.0。

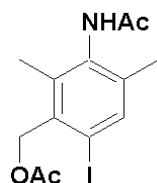
40

【0085】

50

中間体49

【化 7 2】



酢酸3-アセチルアミノ-6-ヨード-2,4-ジメチル-ベンジルエステル

よく攪拌した(3-アミノ-2,4-ジメチル-フェニル)-メタノール (1.5g) のメタノール (70mL) 溶液と固形炭酸水素ナトリウム (4.0当量) に、1.0M一塩化ヨウ素溶液を、0℃で5分間かけて滴下した。一塩化ヨウ素の添加後に、冷却浴を取り除いた。反応混合物を室温にして、さらに1時間攪拌を続けた。反応混合物を濃縮してメタノールの大半を除去し、ジクロロメタン (50mL) で希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。ジクロロメタンおよびヘキサンで摩砕することにより、所期の化合物を精製したところ、1.9gのヨウ化物を得た。次に、そのヨウ化物をジクロロメタン (100mL) で処理した後、無水酢酸 (4当量) および触媒量のジメチルアミノピリジンで処理し、室温で12時間攪拌した。次に反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液、1.0M塩酸で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。所期の化合物をジクロロメタンおよびヘキサンで摩砕することにより、酢酸3-アセチルアミノ-6-ヨード-2,4-ジメチル-ベンジルエステルを95%の収率で得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.68 (s, 1H)、6.68 (s, 1H)、2.28 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.07 (s, 3H) ; MS(ESI) 384 (M+Na) ; R_f = 1.12。

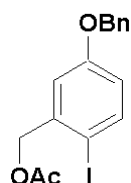
10

20

【0086】

中間体50

【化 7 3】



酢酸5-ベンジルオキシ-2-ヨード-ベンジルエステル

よく攪拌した3-ベンジルオキシベンジルアルコール (5.5g、25.7mmol) のメタノール (100mL) 溶液と炭酸水素ナトリウム (8.4g、100mmol) に、1.0M一塩化ヨウ素/ジクロロメタン溶液 (30mL) を0℃で加えた。反応混合物を室温にして、さらに1時間攪拌を続けた。反応混合物を濃縮してから、ジクロロメタン (150mL) で希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。20%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) で所期の化合物を精製することにより、5-ベンジルオキシ-2-ヨードベンジルアルコール (6.2g、収率71%) を得た。そのアルコール (4.2g、12.4mmol) をジクロロメタン (100mL) に溶解し、無水酢酸 (2.52g、24.7mmol) および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加えた。次に、反応混合物を12時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) することにより、酢酸5-ベンジルオキシ-2-ヨード-ベンジルエステルを定量的収率で得た。MS(ESI) 405 (M+Na) ; R_f = 2.27。

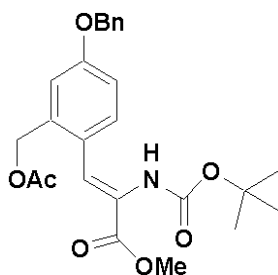
30

40

【0087】

中間体51

【化 7 4】



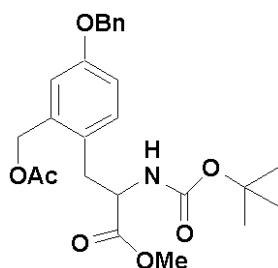
3-(2-アセトキシメチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ
-アクリル酸メチルエステル 10

2-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジリデン)-コ
ハク酸ジエチルエステルと同様にして、3-(2-アセトキシメチル-4-ベンジルオキシ-フェ
ニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステルを、酢酸5-ベンジル
オキシ-2-ヨード-ベンジルエステルと2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチ
ルエステルとを反応させることにより、74%の収率で製造した。MS(ESI) 456 (M+H) ; R_f
=1.87。

【0088】

中間体52

【化 7 5】



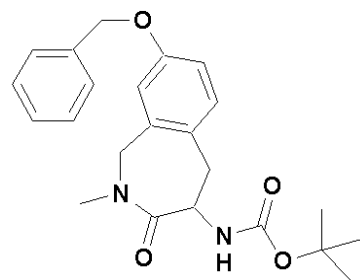
3-(2-アセトキシメチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ
-プロピオン酸メチルエステル

3-(2-アセトキシメチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミ
ノ-アクリル酸メチルエステル (1.9g, 4.2mmol) の無水メタノール溶液に、窒素雰囲気下
で、トリフルオロメタンスルホン酸1,2-ビス((2R,5R)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン
(シクロオクタジエン)ロジウム(I) (50mg) を加え、Parr 振とう機上、50psiの水素雰囲気
で18時間攪拌した。溶媒をエバポレートし、所期の生成物を酢酸エチル-ヘキサンから90
%の収率で結晶化した。MS(ESI) 458 (M+H) ; R_f =1.81。

【0089】

中間体53

【化 7 6】



(8-ベンジルオキシ-2-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-
イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル

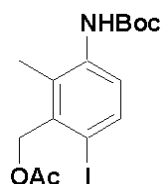
3-(2-アセトキシメチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミ
ノ-プロピオン酸メチルエステル (1.85g, 4.0mmol) のメタノール (40mL) 溶液に、炭酸 50

カリウム (560mg、4.0mmol) を室温に加え、1時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (150mL) で希釈し、1.0M塩化水素水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) することにより、純粋な3-(4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシメチル-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルを、ほとんど定量的収率で得た。ジクロロメタン (50mL) 中のアルコール (800mg、1.93mmol) に、0℃で、塩化メタンスルホニル (0.18mL、2.3mmol) を加え、次にトリエチルアミン (0.38mL、2.70mmol) を加えた後、室温にした。1時間後に、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶媒を除去し、粗生成物を無水THF (20mL) に溶解した後、封管中で2.0Mメチルアミン/THF溶液 (10mL) を加えた。封管を80℃で12時間加熱した後、溶媒を除去した。30%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製することにより、(8-ベンジルオキシ-2-メチル-3-オキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを39%の総収率で得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.31 (m, 5H)、7.01-7.00 (m, 1H)、6.83-6.82 (m, 1H)、6.66 (s, 1H)、5.91-5.90 (m, 1H)、5.13-5.01 (m, 4H)、3.50-3.46 (m, 1H)、3.03 (s, 3H)、2.85-2.78 (m, 1H)、1.45 (s, 9 H)。

【0090】

中間体54

【化77】



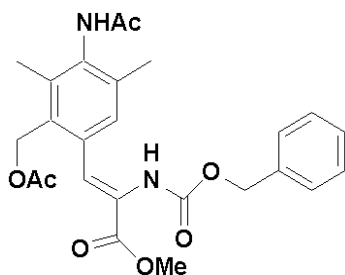
酢酸3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヨード-2-メチル-ベンジルエステル

よく攪拌した3-アミノ-2-メチルベンジルアルコール (10g、72.9mmol) のメタノール (250mL) 溶液に、1.0M一塩化ヨウ素/ジクロロメタン溶液 (76.6mL) を、0℃で5分間かけて滴下した。次に、反応混合物を室温にして、さらに2時間攪拌を続けた。次に、反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (250mL) で希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶媒をエバポレートし、粗生成物をTHF (200mL) に溶解した。二炭酸ジ-tert-ブチル (15.9g、72.9mmol) を加え、反応混合物を48時間還流した。次に、反応混合物をエーテル (400mL) で希釈し、1M HCl (100mL×2) で洗浄した後、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶媒を除去し、所期の生成物を20%酢酸エチル/ヘキサンから結晶化することにより、(3-ヒドロキシメチル-4-ヨード-2-メチル-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (12.5g) を得た。次に、濾液を濃縮し、30%酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィー (シリカ) で所期の生成物を精製することにより、さらに2.5gの(3-ヒドロキシメチル-4-ヨード-2-メチル-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。攪拌した3-ヒドロキシメチル-4-ヨード-2-メチル-フェニル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (14.5g、40mmol) のジクロロメタン (150mL) 溶液に、無水酢酸 (7.5mL、80mmol) および触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温で12時間攪拌した。次に、反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインでクエンチし、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶媒を除去し、ジクロロメタンおよびヘキサンからの結晶化によって粗生成物を精製することにより、酢酸3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヨード-2-メチル-ベンジルエステル (15.5g、94%) を得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、7.25 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、5.30 (s, 2H)、2.28 (s, 3H)、2.08 (s, 3H)、1.50 (s, 9H) ; MS(ESI) 428 (M+Na) ; $R_f=1.59$ 。

【0091】

中間体55

【化 7 8】



3-(2-アセトキシメチル-4-アセチルアミノ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステル

10

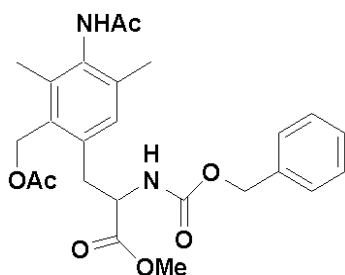
2-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジリデン)-コハク酸ジエチルエステルと同様にして、3-(2-アセトキシメチル-4-アセチルアミノ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステルを、酢酸3-アセチルアミノ-6-ヨード-2,4-ジメチル-ベンジルエステルと2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステルとを反応させることにより、74%の収率で製造した。MS(ESI) 491 (M+H) ; $R_f = 1.87$ 。

【0092】

中間体56

【化 7 9】

20



3-(2-アセトキシメチル-4-アセチルアミノ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

30

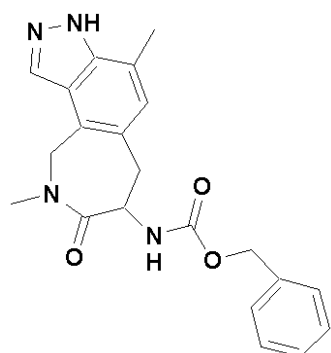
3-(2-アセトキシメチル-4-ベンジルオキシ-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステルと同様にして、3-(2-アセトキシメチル-4-アセチルアミノ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルを、3-(2-アセトキシメチル-4-アセチルアミノ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステル (1.5g) から、トリフルオロメタンスルホン酸1,2-ビス((2R,5R)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I) (25mg) を使って、98%の収率で製造した。MS(ESI) 491 (M+H) ; $R_f = 1.87$ 。

【0093】

中間体57

【化 8 0】

40



50

(8-アセチルアミノ-2,7,9-トリメチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩と同様にして、3-(2-アセトキシメチル-4-アセチルアミノ-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (1.84g、3.78mmol) を MeOH (40mL) 中の炭酸カリウム (525mg、3.8mmol) で加水分解することにより、標題の化合物を製造した。そのアルコールをジクロロメタン (100mL) に溶解した後、塩化メタンスルホニル (0.35mL、4.5mmol) およびトリエチルアミン (0.68mL、4.9mmol) で処理した。反応混合物を12時間攪拌し、炭酸水素ナトリウム水溶液、1.0M塩化水素水溶液で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した。溶媒を除去することにより、純粋な3-(4-アセチルアミノ-2-クロロメチル-3,5-ジメチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルをほとんど定量的収率で得た。その塩化物 (480mg、1.08mmol) を、封管中、1.0Mメチルアミン/THF溶液で、90℃にて3時間処理した。溶媒を除去し、粗生成物をトルエンおよび酢酸 (0.5mL) に溶解し、2時間還流することにより、(8-アセチルアミノ-2,7,9-トリメチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを68%の収率で得た。クロロホルム (20mL) 中のアセテートに酢酸 (0.5mL) を加えた後、亜硝酸イソアミル (1.0mL) および18-クラウン-6 (50mg) を加えた。反応混合物を12時間還流し、溶媒を除去した。酢酸エチルを溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製することにより、(4,9-ジメチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを主生成物として37%の総収率で得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (s, 1H)、7.35-7.24 (m, 5H)、6.7 (s, 1H)、6.43-6.41 (m, 1H)、5.25-5.05 (m, 3H)、4.18-4.10 (m, 2H)、3.07-3.05 (m, 2H)、3.00 (s, 3H)、2.40 (s, 3H)。

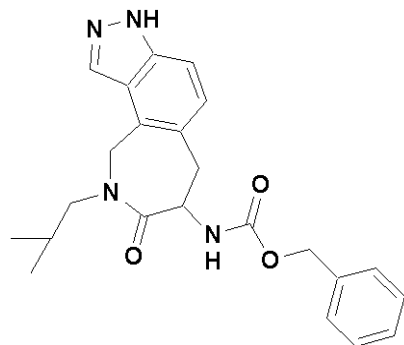
10

20

【0094】

中間体58

【化81】



30

(9-イソブチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

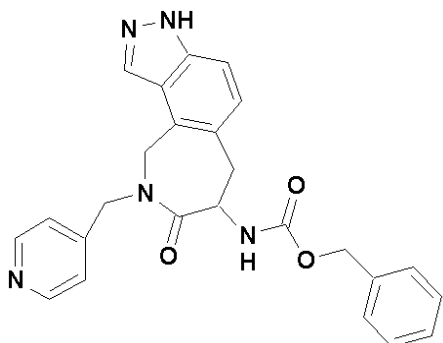
[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルと同様にして、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を、還流トルエン中、イソブチルアミンで処理し、次に酢酸で処理して標題の化合物を製造することにより、(9-イソブチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを91%の収率で得た。MS(ESI) 407 (M+H) ; R_f = 1.58。

40

【0095】

中間体59

【化 8 2】



10

(8-オキソ-9-ピリジン-4-イルメチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル

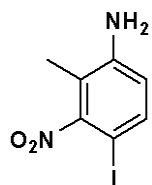
[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルに類似する方法において、2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩を4-(アミノメチル)ピリジンで処理し、続いて還流するトルエン中、酢酸で処理して、(8-オキソ-9-ピリジン-4-イルメチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-カルバミン酸ベンジルエステルを収率65%で得ることによって、標題の化合物を製造した。MS(ESI) 442 (M+H); $R_f=1.10$ 。

20

【0096】

中間体60

【化 8 3】



4-ヨード-2-メチル-3-ニトロベンゼンアミン

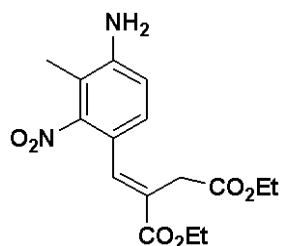
よく攪拌した2-メチル-3-ニトロアニリン (10g、66mmol) のメタノール (150mL) 溶液に、室温で、炭酸水素ナトリウム (264mmol) を加え、次に1.0M一塩化ヨウ素溶液 (72mmol) を加えた。1時間攪拌した後、溶媒を除去し、エーテルで希釈し、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を除去し、その粗製ヨウ化物を次のステップに使用した。

30

【0097】

中間体61

【化 8 4】



40

(E)-2-(4-アミノ-3-メチル-2-ニトロベンジリデン)コハク酸ジエチル

4-ヨード-2-メチル-3-ニトロベンゼンアミン (59mmol) のジメチルホルムアミド (100mL) 溶液に、イタコン酸ジエチル (13.2g、71mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム (16.4g、59mmol)、トリエチルアミン (236mmol) および酢酸パラジウム (675mg、3mmol) を、窒素下で加えた。反応混合物を80℃に2時間加熱した。次に、粗製反応混合物を濾過し、エーテル (250mL) で希釈し、水 (300mL×2) で洗浄した。20%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製することにより、標題の化合物8.

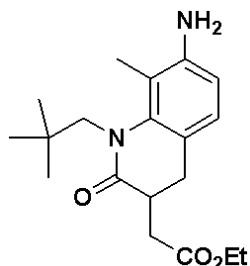
50

5gを得た。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.58 (s, 1H)、7.10 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、6.73 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)、4.24-4.15 (m, 4H)、3.40 (s, 2H)、2.06 (s, 3H)、1.30-1.23 (m, 6H)。

【0098】

中間体62

【化85】



10

2-(7-アミノ-8-メチル-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)酢酸エチル

(E)-2-(4-アミノ-3-メチル-2-ニトロベンジリデン)コハク酸ジエチル (4.5g、13.4mmol) のTHF (100mL) 溶液に、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16mmol) を加え、次に触媒量のジメチルアミノピリジン (10mg) を加えた。反応混合物を封管中、 100°C で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を除去し、エーテルで希釈した後、炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) で洗浄した。粗生成物は、モノ-およびジ-Boc保護化合物をどちらも含有することがわかった。粗生成物をメタノール (200mL) に溶解し、水 (150mL) を加えた後、塩化アンモニウム (14.3g、268mmol) および鉄粉 (8.9g、160mmol) を加えた。反応混合物を 50°C で1時間加熱し、冷却した後、セライトのパッドを通して濾過した。溶媒を除去し、酢酸エチルで抽出した後、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。30%酢酸エチル/ヘキサンを溶離液とするフラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製することにより、アミンを得た。そのアミン (4.1g、10mmol) をジクロロエタン (100mL) に溶解し、次に酢酸 (10mL)、トリメチルアセトアルデヒド (11mmol) および硫酸マグネシウム (5.0g) を加えた。反応混合物を2時間攪拌してから濾過した。濾過した反応混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.33g、11mmol) を加えて、さらに2時間攪拌を続けた。反応混合物をヘキサン (150mL) で希釈し、水 (100mL $\times$ 2)、 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) した。溶媒を除去し、粗生成物をメタノール (100mL) に溶解した後、酢酸 (5mL) を加え、Parrビン中、水素圧50psiで水素添加した。触媒を濾過によって除去し、溶媒を除去した。粗生成物をトルエン (100mL) に溶解した後、トシル酸 (100mg) およびシアン化ナトリウム (50mg) を加えた。反応混合物を12時間還流し、50%酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーで粗生成物を精製することにより、2-(7-アミノ-8-メチル-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)酢酸エチルを得た。MS(EI) 333 (M+H); $R_f=1.29$ 。

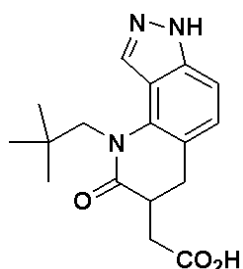
20

30

【0099】

中間体63

【化86】



40

2-(1-ネオペンチル-2-オキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-h]キノリン-3-イル)

50

ル)酢酸

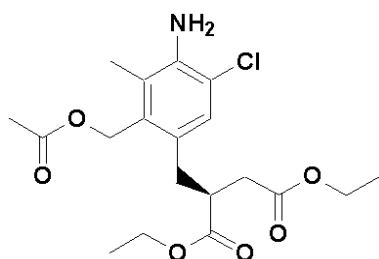
2-(7-アミノ-8-メチル-1-ネオペンチル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-3-イル)酢酸エチル (170mg、0.51mmol) の四塩化炭素 (4.5mL) 溶液に、酢酸 (0.5mL) を加えた後、亜硝酸イソアミル (0.04mL) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (40mL) で希釈し、NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥した。溶媒を除去し、粗生成物をTHF (15mL) に溶解した後、水酸化リチウム (43mg、1mmol) および水 (5mL) を加えた。12時間攪拌した後、溶媒を除去し、6M HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出することにより、2-(1-ネオペンチル-2-オキソ-2,3,4,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-h]キノリン-3-イル)酢酸を得た。MS(ESI) 316 (M+H)⁺; R_f=1.31。

【0100】

10

中間体64

【化87】



2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-クロロ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル

20

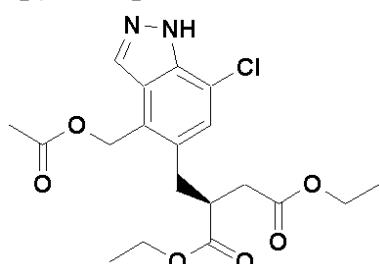
2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (3.0g、8.2mmol) をアセトニトリル (40mL) に溶解した。混合物を60℃に温めた。その温かい溶液にN-クロロスクシンイミド (1.29g、9.7mmol) を加えた。反応混合物を還流温度で10分間加熱した。混合物を室温まで冷却してから、酢酸エチル (20mL) で希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (40mL)、およびブライン (20mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を59%の収率で琥珀色油状物として得た。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ = 6.98 (s, 1H)、5.15 (d, J=3.3, 2H)、4.09 (m, 4H)、2.99 (m, 2H)、2.69 (m, 2H)、2.39 (dd, J1=4.8, J2=16.5, 1H)、2.17 (s, 3H)、2.06 (s, 3H)、1.20 (m, 6H)。MS m/e (M-C₂H₄O₂+H)⁺=340.0。

30

【0101】

中間体65

【化88】



40

2-(S)-(4-アセトキシメチル-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル

亜硝酸イソアミル (700 μL、5.2mmol) を、氷冷した2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-クロロ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (1.91g、4.8mmol) の5%酢酸/トルエン (81.2mL) 溶液に滴下した。混合物を0℃で45分間攪拌した。酢酸カリウム (1.50g、15.3mmol) を混合物に加えた。反応を室温で14時間攪拌した。混合物を水でクエンチした。混合物を酢酸エチル (30mL) で抽出した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を80%の収率

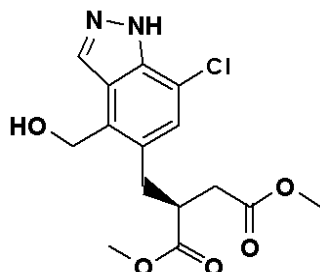
50

で琥珀色油状物として得た。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ = 8.23 (s, 1H) 、 7.26 (s, 1H) 、 5.45 (s, 2H) 、 4.09 (q, J = 7.0, 4H) 、 3.20 (dd, J_1 = 7.32, J_2 = 13.2, 1H) 、 3.10 (m, 1H) 、 2.97 (dd, J_1 = 7.0, J_2 = 13.3, 1H) 、 2.73 (dd, J_1 = 8.4, J_2 = 16.8, 1H) 、 2.44 (dd, J_1 = 5.5, J_2 = 16.8, 1H) 、 2.08 (s, 3H) 、 1.18 (m, 6H) 。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 411.0。

【 0 1 0 2 】

中間体66

【 化 8 9 】



10

(S)-2-((7-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

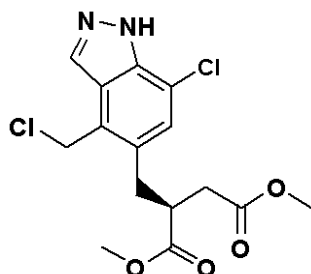
2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-クロロ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (2.21g, 5.4mmol) を、2-(S)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステルの製造と類似する方法で、標題の化合物に変換した。物質を琥珀色固体として99%の収率で得た。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 241.2。

20

【 0 1 0 3 】

中間体67

【 化 9 0 】



30

(S)-2-((7-クロロ-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

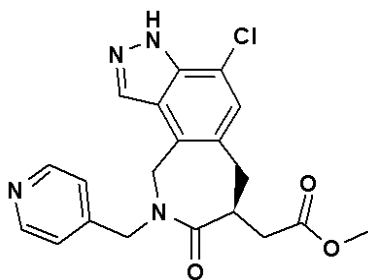
(S)-2-((7-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (2.0g, 5.9mmol) をジクロロメタン (35mL) に溶解した。塩化チオニル (5.0mL) を混合物に加えた。反応を室温で1.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で2回、ブラインで1回洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色固体として89%の収率で得た。MS m/e ($M+H$) $^+$ = 359.1。

40

【 0 1 0 4 】

中間体68

【化 9 1】



(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(ピリジン-4-イルメチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼ
ピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸メチル 10

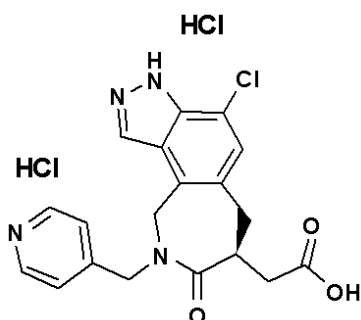
(S)-2-((7-クロロ-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (120mg、0.33mmol) をDMF (1.0mL) に溶解した。4-アミノメチルピリジン (100 μ L、1.0mmol) を混合物に加えた。反応を室温で24時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した。混合物を水で2回、ブラインで1回洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (4mL) に溶解した。酢酸 (1mL) を混合物に加えた。反応を3.5時間、加熱還流した。混合物を室温まで冷却してから酢酸エチルで希釈した。物質を水で1回、重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。水相を重炭酸ナトリウムで塩基性にした。水相から酢酸エチルで2回逆抽出した。合わせた有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタンおよび2Nアンモニア/メタノールを溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーで、残渣を精製した。標題の化合物を黄色固体として48%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 399.2。

20

【0105】

中間体69

【化 9 2】



30

(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(ピリジン-4-イルメチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼ
ピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸二塩酸塩

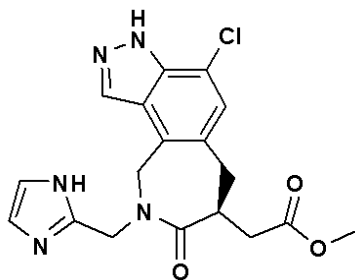
(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(ピリジン-4-イルメチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸メチル (21mg、0.05mmol) を1N塩酸 (1.0mL) に溶解した。反応を50℃で5時間加熱した。1N塩酸1mLを混合物に追加した。反応を50℃で17時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリルで処理してから、物質を濃縮した。標題の化合物を暗黄色固体として83%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 385.2。

40

【0106】

中間体70

【化 9 3】



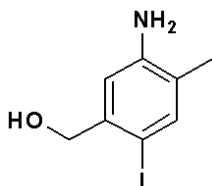
(S)-2-(9-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-4-クロロ-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸メチル 10

(S)-2-((7-クロロ-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (250mg、0.63mmol) と (1H-イミダゾール-2-イル)メタンアミン二塩酸塩 (170mg、1.0mmol) とを混合し、アセトニトリル (10mL) に懸濁した。トリエチルアミン (800 μ L、5.7mmol) を混合物に加えた。反応を3時間、加温還流した。酢酸 (1.5mL) を混合物に加えた。反応を還流温度で20時間加熱した。混合物を室温まで冷却してからジクロロメタンで希釈した。混合物を水で2回抽出した。水層を減圧下で濃縮した。残渣を分取用HPLCで精製した。水を凍結乾燥によって除去した。残った残渣を、ダウエックス1 $\times$ 4-200イオン交換樹脂のカラムに通し、メタノールで溶出させた。標題の化合物を琥珀色残渣として24%の収率で回収した。MS m/e (M+H)⁺ = 388.1。 20

【0107】

中間体71

【化 9 4】



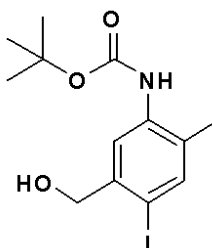
5-アミノ-2-ヨード-4-メチルベンジルアルコール 30

氷冷した3-アミノ-4-メチルベンジルアルコール (10.0g、72.9mmol) のメタノール (200mL) 溶液に、1M-塩化ヨウ素/ジクロロメタン (80.0mL、80.0mmol) を、30分間かけて滴下した。氷浴を取り除いた。反応を周囲温度で40分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (250mL) で処理した。固形物を濾別し、ジクロロメタンで洗浄した。固形物を酢酸エチルと1N水酸化ナトリウム水溶液とに分配した。層を分離した。有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。合わせた水層を酢酸エチルで2回逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。合わせた抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。所期の生成物を黄褐色固体として81%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 264。 40

【0108】

中間体72

【化 9 5】



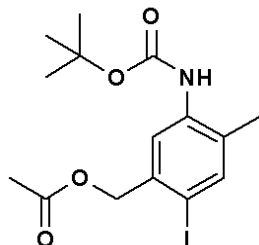
5-(ヒドロキシメチル)-4-ヨード-2-メチルフェニルカルバミン酸tert-ブチル 50

5-アミノ-2-ヨード-4-メチルベンジルアルコール (4.60g、17.5mmol) をテトラヒドロフラン (80mL) に溶解した。二炭酸ジ-tert-ブチル (5.30g、24.3mmol) を混合物に加えた。反応を60℃で20時間加熱した。混合物を濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン類を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーで、残渣を精製した。標題の化合物をオフホワイトの固体として得た。MS m/e ($M-C_4H_8O+H$)⁺ = 290。

【0109】

中間体73

【化96】



10

酢酸5-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ヨード-4-メチルベンジル

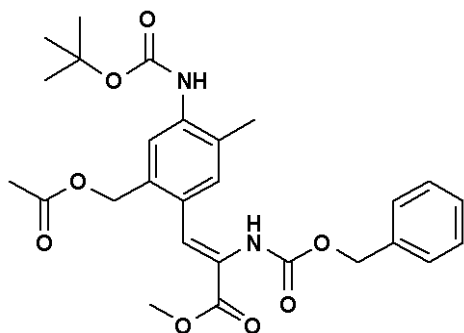
5-(ヒドロキシメチル)-4-ヨード-2-メチルフェニルカルバミン酸tert-ブチル (4.32g、11.9mmol) をジクロロメタン (60mL) に溶解した。無水酢酸 (2.6mL、27.6mmol) を混合物に加えた後、酢酸カリウム (2.0g、20.4mmol) を加えた。反応を室温で15時間にわたって攪拌した。混合物を50℃に温め、1時間維持した。混合物を室温まで冷却してからジクロロメタンで希釈した。混合物を水で2回、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で1回洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を10%酢酸エチル-ヘキサン類 (100mL) で処理した。物質を減圧下で濃縮した。所期の化合物を白色固体として98%の収率で得た。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ = 7.64 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、4.51 (s, 2H)、2.19 (s, 3H)、1.51 (s, 9H)。

20

【0110】

中間体74

【化97】



30

3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステル

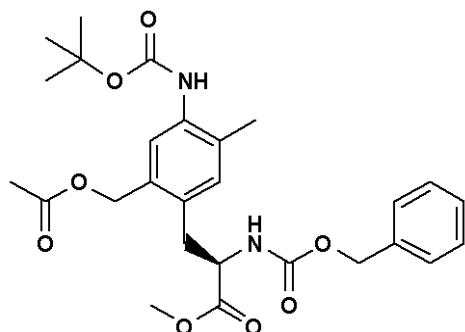
標題の化合物を、3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-アクリル酸メチルエステルの製造と類似する方法で製造した。物質を白色固体として65%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 513。

40

【0111】

中間体75

【化 9 8】



10

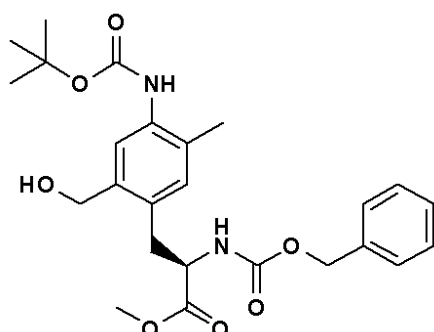
3-(2-アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステルの製造に類似する方法で、標題の化合物を製造した。収率99%で透明な無色油として物質を得た。MS m/e (M-H)⁻ = 513。

【0 1 1 2】

中間体76

【化 9 9】



20

3-(2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

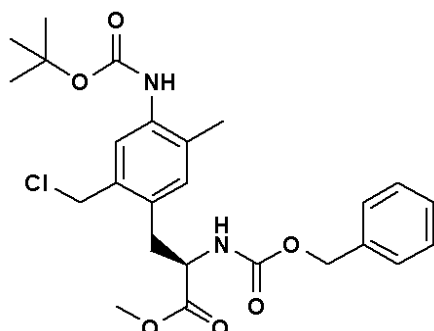
標題の化合物を、2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-ヒドロキシメチル-3-メチル-フェニル)-プロピオン酸メチルエステルの製造と類似する方法で得た。物質を白色固体として94%の収率で得た。

30

【0 1 1 3】

中間体77

【化 1 0 0】



40

3-(2-クロロメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル

3-(2-ヒドロキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (510mg、1.1mmol) を、ジクロロメタン (5mL) に溶解した。トリエチルアミン (250 μ L、1.8mmol) を混合物に加えた後、塩化メタンスルホン (100 μ L、1.3mmol) を加えた。混合物を室温で1.5時間攪

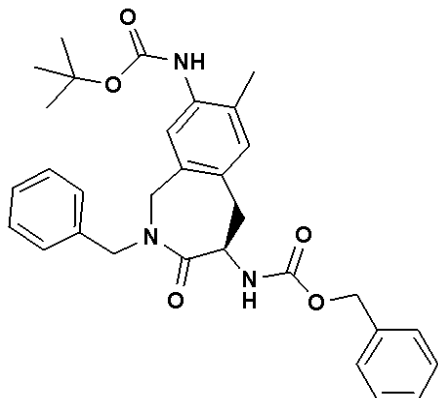
50

拌した。次に、混合物をジクロロメタンで希釈した後、水で1回、1N塩酸で2回、そしてブラインで1回洗浄した。有機分を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を白色固体として91%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 491$ 。

【0114】

中間体78

【化101】



10

(R)-8-tert-ブトキシカルボニルアミド-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イルカルバミン酸ベンジル

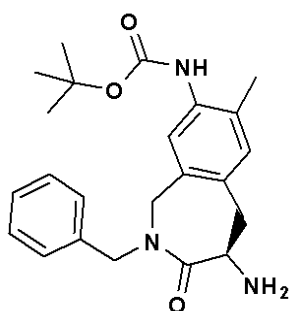
3-(2-クロロメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (335mg、0.72mmol) をアセトニトリル (10mL) に溶解した。炭酸カリウム (220mg、1.6mmol) を混合物に加えた後、ベンジルアミン (150 μ L、1.4mmol) を加えた。反応を4.5時間加熱還流した。混合物を室温まで冷却した。セライトを通して混合物を濾過した。濾液を濃縮した。残渣をトルエン (15mL) に溶解した。酢酸 (100 μ L) を混合物に加えた。反応を還流温度で3時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。混合物を濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン類を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーで、残渣を精製した。標題の化合物を無色透明の油状物として81%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 530$ 。

20

【0115】

中間体79

【化102】



40

(R)-4-アミノ-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルカルバミン酸tert-ブチル

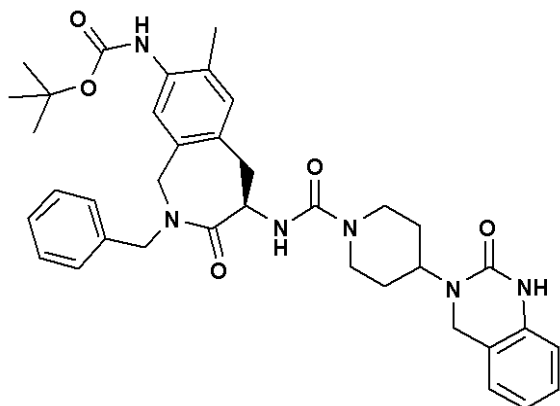
(R)-8-tert-ブトキシカルボニルアミド-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イルカルバミン酸ベンジル (305mg、0.58mmol) をメタノールに溶解した。触媒量の10%パラジウム炭素を混合物に加えた。反応を水素ガス圧50psiでParr装置に設置した。反応を室温で1時間振とうした。反応を装置から取り出した。触媒を濾別した。濾液を減圧下で濃縮した。標題の化合物を無色透明の油状物として97%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 396$ 。

【0116】

中間体80

50

【化 1 0 3】



10

(R)-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-4-(4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロキナゾリン-3(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルカルバミン酸tert-ブチル

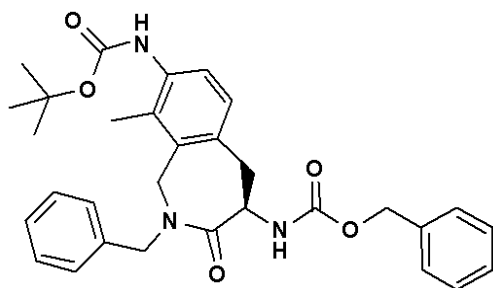
(R)-4-アミノ-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルカルバミン酸tert-ブチル (155mg、0.39mmol) をジクロロメタン (10mL) に溶解した。重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL) を混合物に加えた。20% ホスゲン/トルエン溶液 (230 μ L、0.43mmol) を激しく攪拌しながら混合物に加えた。反応を室温で20分間攪拌した。4-(2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-キナゾリン-3-イル)ピペリジン酢酸塩 (140mg、0.48mmol) を混合物に加えた。反応を室温で1時間攪拌した。反応層を分離した。有機層を1N塩酸およびブラインで逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物をオフホワイトの固体として94%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 653。

20

【0 1 1 7】

中間体81

【化 1 0 4】



30

(R)-8-tert-ブトキシカルボニルアミド-2-ベンジル-9-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イルカルバミン酸ベンジル

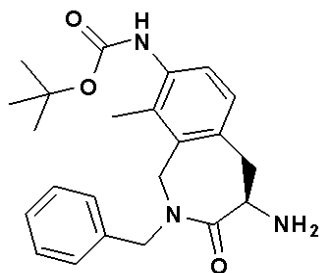
3-(2-クロロメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルを、(R)-8-tert-ブトキシカルボニルアミド-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イルカルバミン酸ベンジルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を白色固体として78%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 530。

40

【0 1 1 8】

中間体82

【化 1 0 5】



(R)-4-アミノ-2-ベンジル-9-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルカルバミン酸tert-ブチル

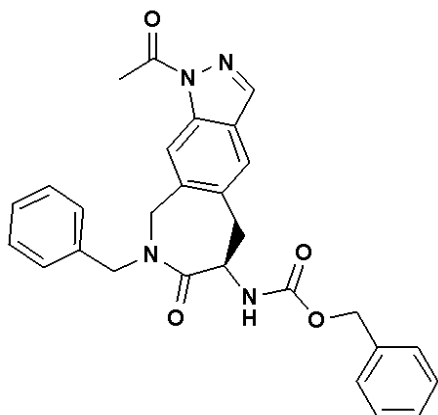
10

(R)-8-tert-ブトキシカルボニルアミド-2-ベンジル-9-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-4-イルカルバミン酸ベンジルを、(R)-4-アミノ-2-ベンジル-7-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-8-イルカルバミン酸tert-ブチルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を無色透明の油状物として99%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 340$ 。

【0 1 1 9】

中間体83

【化 1 0 6】



20

(R)-1-アセチル-8-ベンジル-7-オキソ-1,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロアゼピノ[4,3-f]インダゾール-6-イルカルバミン酸ベンジル

30

3-(2-クロロメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-メチル-フェニル)-2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (160mg、0.33mmol) をジクロロメタン (3mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1mL) を混合物に加えた。反応を室温で45分間攪拌した。混合物を濃縮して黄色油状物にした。残渣をクロロホルム (3mL) に溶解した。酢酸 (100 μ L) を混合物に加えた後、亜硝酸イソアミル (50 μ L、0.37mmol) を加え、次に酢酸カリウム (65mg、0.66mmol) を加えた。反応を還流温度で30分間加熱した。混合物を室温まで冷却してからジクロロメタンで希釈した。混合物を水で1回、重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (3mL) に溶解した。ベンジルアミン (100 μ L、0.92mmol) を混合物に加えた後、炭酸カリウム (50mg、0.36mmol) を加えた。反応を還流温度で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。固形物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (3mL) および酢酸 (100 μ L) で処理した。反応を還流温度で1時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。無水酢酸 (1mL) を混合物に加えた。反応を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮した。酢酸エチル-ヘキサン類を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーで、残渣を精製した。標題の化合物を琥珀色油状物として27%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 483$ 。

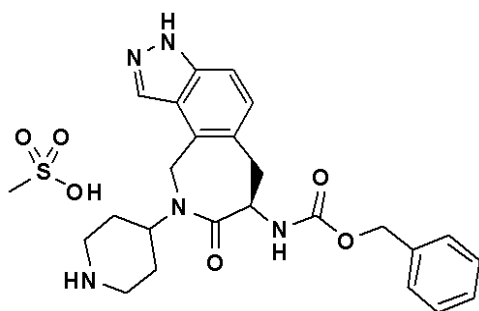
40

【0 1 2 0】

50

中間体84

【化107】



10

(R)-8-オキソ-9-(ピペリジン-4-イル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イルカルバミン酸ベンジル・メタンスルホン酸塩

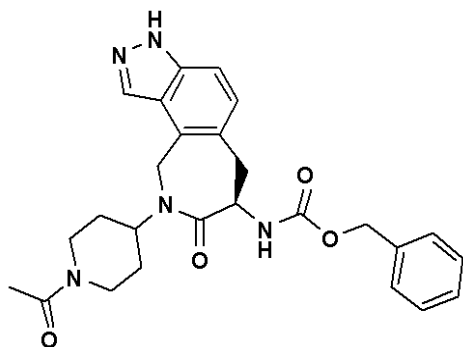
4-(7-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-8-オキソ-6,7,8,10-テトラヒドロ-3H-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-9-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (100mg、0.19mmol) をジクロロメタン (2mL) に溶解した。アニソール (100 μ L、0.92mmol) を混合物に加えた後、メタンスルホン酸 (200 μ L) を加えた。反応を室温で30分間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで希釈し、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒をデカントして捨てた。残渣を減圧下で乾燥した。標題の化合物を暗色油状物として定量的収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 434。

20

【0121】

中間体85

【化108】



30

(R)-9-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イルカルバミン酸ベンジル

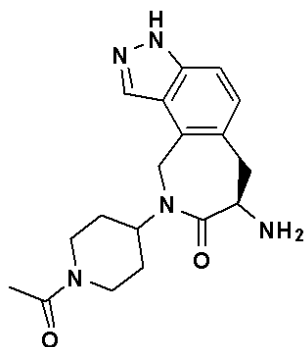
(R)-8-オキソ-9-(ピペリジン-4-イル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イルカルバミン酸ベンジル・メタンスルホン酸塩 (100mg、0.19mmol) をジクロロメタン (4mL) とトリエチルアミン (500 μ L、3.6mmol) との混合物に溶解した。無水酢酸 (500 μ L、5.3mmol) を混合物に加えた。反応を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水で1回、1N塩酸で2回、1N水酸化ナトリウムで1回、そしてブラインで1回、逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (3mL) で処理した。炭酸カリウム (40mg、0.29mmol) を混合物に加えた。反応を室温で2時間攪拌した。反応を1N塩酸 (6mL) でクエンチした。メタノールを減圧下で混合物から除去した。残った水性混合物を重炭酸ナトリウムで塩基性にした。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。標題の化合物を黄色固体として43%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 476。

40

【0122】

中間体86

【化 1 0 9】



10

(R)-9-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-7-アミノ-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン・メタンスルホン酸塩

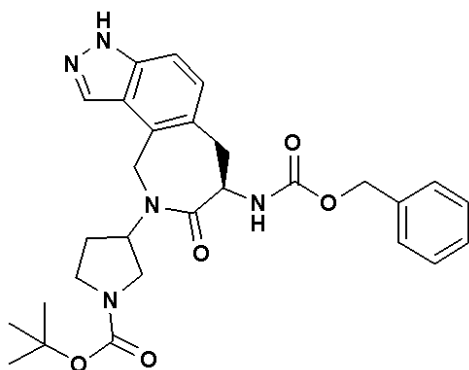
(R)-9-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イルカルバミン酸ベンジル (38mg、0.08mmol) をジクロロメタン (1mL) に溶解した。アニソール (30 μ L、0.27mmol) を混合物に加えた後、メタンスルホン酸 (250 μ L) を加えた。反応を室温で2時間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで希釈した。混合物を室温に30分間置いた。溶媒をデカントして捨てた。残った残渣を減圧下で乾燥した。標題の化合物を暗色油状物として定量的収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺=342。

20

【0 1 2 3】

中間体87

【化 1 1 0】



30

3-((R)-7-(ベンジルオキシカルボニル)-8-オキソ-7,8-ジヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-9(3H,6H,10H)-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

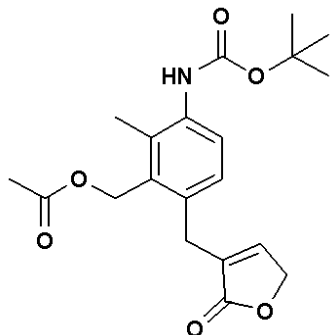
2-(R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-(4-クロロメチル-1H-インダゾール-5-イル)-プロピオン酸メチルエステル塩酸塩 (150mg、0.31mmol) およびR,S-3-アミノ-1-N-Boc-ピロリジン (90 μ L、0.48mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を精製することなく暗色泡状物として96%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺=342。

40

【0 1 2 4】

中間体88

【化 1 1 1】



10

酢酸3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-6-((2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンジル

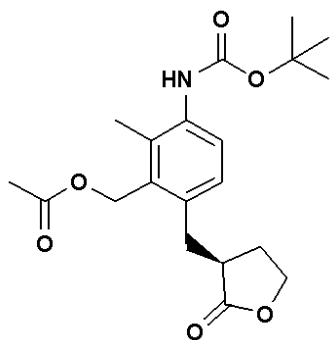
酢酸3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-6-ヨード-2-メチル-ベンジルエステル (575mg、1.4mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.5mL) に溶解した。α-メチレン-γ-ブチロラクトン (190 μL、2.2mmol) を混合物に加えた後、酢酸カリウム (420mg、4.3mmol) を加え、次に酢酸パラジウム(II) (16mg、0.07mmol) を加えた。反応混合物を80℃に26時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルと重炭酸ナトリウム水溶液とに分配した。層を分離した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題の化合物をオフホワイトの固体として54%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 374。

20

【0 1 2 5】

中間体89

【化 1 1 2】



30

酢酸(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-6-((2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンジル

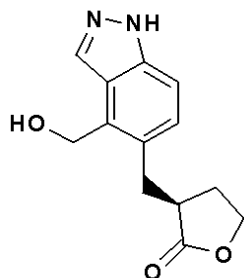
酢酸3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-6-((2-オキソ-2,5-ジヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンジル (280mg、0.75mmol) を、酢酸エチル (10mL) とメタノール (10mL) との混合物に溶解した。触媒量のテトラフルオロホウ酸(-)-1,2-ビス((2R,5R)-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)を混合物に加えた。反応容器をParr装置に設置し、50psiの水素ガスを充填した。反応を室温で16時間振とうした。テトラフルオロホウ酸(-)-1,2-ビス((2R,5R)-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)を新しく混合物に追加した。反応容器に50psiの水素ガスを充填した。反応を室温で24時間振とうした。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルのプラグに通し、80%酢酸エチル-ヘキサン類で溶出させた。濾液を減圧下で濃縮した。標題の化合物を無色透明の油状物として69%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 376。

40

【0 1 2 6】

中間体90

【化 1 1 3】



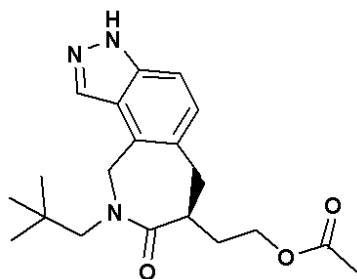
(S)-3-((4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン 10

酢酸(S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2-メチル-6-((2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イル)メチル)ベンジル (190mg、0.50mmol) をジクロロメタン (4mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1mL) を混合物に加えた。反応を室温で30分間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈した後、減圧下で濃縮した。残渣をクロロホルム (5mL) に溶解した。酢酸 (250 μ L) を混合物に加えた後、亜硝酸イソアミル (80 μ L、0.60mmol) を加えた。反応を室温で20分間攪拌した。酢酸カリウム (400mg、4.1mmol) を混合物に加えた。反応を室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈した。混合物を水で1回、重炭酸ナトリウム水溶液で2回、逐次洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール (5mL) に溶解した。炭酸カリウム (120mg、0.87mmol) を混合物に加えた。反応を室温で1時間攪拌した。反応を1N塩酸でクエンチした。メタノールを減圧下で混合物から除去した。残った水相をジエチルエーテルで2回抽出し、重炭酸ナトリウムで塩基性にしてから、再びジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた抽出物を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色油状物として73%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 247。 20

【0 1 2 7】

中間体91

【化 1 1 4】



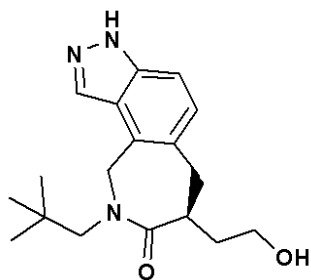
酢酸(S)-2-(9-ネオペンチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)エチル 30

(S)-3-((4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-ジヒドロフラン-2(3H)-オン (70mg、0.28mmol) をジクロロメタン (1.5mL) に溶解した。塩化チオニル (500 μ L) を混合物に加えた。反応を室温で45分間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をジクロロメタンで処理し、再び濃縮した。残渣をアセトニトリル (3mL) に溶解した。炭酸カリウム (150mg、1.1mmol) を混合物に加えた後、ネオペンチルアミン (100 μ L、0.85mmol) を加えた。混合物を還流温度で45分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (5mL) に溶解した。酢酸 (200 μ L) を混合物に加えた。反応を還流温度で5.5時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮した。分取用HPLC精製により、標題の化合物を黄色固体として19%の収率で得た。MS m/e ($M-H$)⁻ = 356。 40

【0 1 2 8】

中間体92

【化 1 1 5】



(S)-7-(2-ヒドロキシエチル)-9-ネオペンチル-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン 10

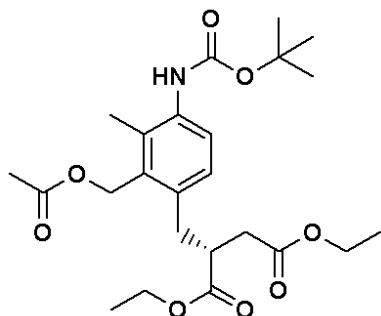
酢酸(S)-2-(9-ネオペンチル-8-オキシ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)エチル(18mg、0.05mmol)をメタノール(1mL)に溶解した。炭酸カリウム(20mg、0.14mmol)を混合物に加えた。反応を室温で1時間攪拌した。アンバーライトIRC-50イオン交換樹脂を混合物に加えた。反応を室温で15分間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。標題の化合物を黄色残渣として94%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 316。

【0 1 2 9】

中間体93

【化 1 1 6】

20



2-(R)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル 30

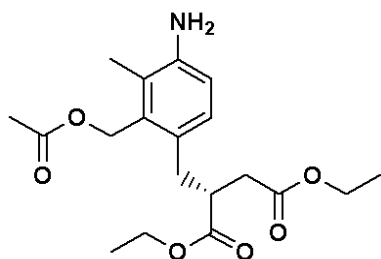
2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジリデン)-コハク酸ジエチルエステル(700mg、1.5mmol)を、2-(S)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステルの製造と類似する方法で、トリフルオロメタンスルホン酸(+)-1,2-ビス((2S,5S)-ジエチルホスホラノ)ベンゼン(シクロオクタジエン)ロジウム(I)を使って水素化した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題の化合物を明色油状物として75%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 464.0。

【0 1 3 0】

中間体94

【化 1 1 7】

40



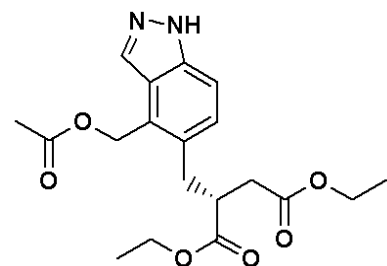
2-(R)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル 50

トリフルオロ酢酸 (2.5mL) を、2-(R)-(アセトキシメチル-4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (525mg、1.1mmol) のジクロロメタン (10mL) 溶液に加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を重炭酸ナトリウム水溶液で処理し、酢酸エチル (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色油状物として99%の収率で得た。MS m/e ($M-C_2H_4O_2+H$)⁺ = 306.1。

【0131】

中間体95

【化118】



10

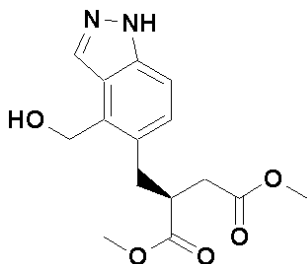
2-(R)-(4-アセトキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル 亜硝酸イソアミル (170 μ L、1.3mmol) を、冷却 (氷水浴) した2-(R)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステルの5%酢酸-クロロホルム (5mL) 溶液に滴下した。混合物を0°Cで1.5時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (20mL) で希釈してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20mL×2) で洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色油状物として99%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 377.1。

20

【0132】

中間体96

【化119】



30

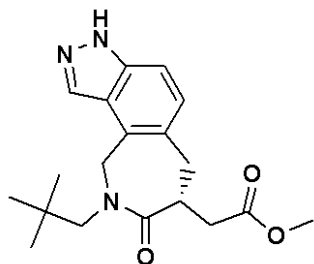
2-(R)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル 炭酸カリウム (380mg、2.7mmol) を、2-(R)-(4-アセトキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル (420mg、1.1mmol) のメタノール (10mL) 溶液に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応を1N塩酸でクエンチした。メタノールを減圧下で混合物から除去した。残った水層を重炭酸ナトリウムで塩基性にした。混合物を酢酸エチル (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20mL) およびブライン (20mL) で逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色油状物として92%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 307.1。

40

【0133】

中間体97

【化 1 2 0】



[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル 10

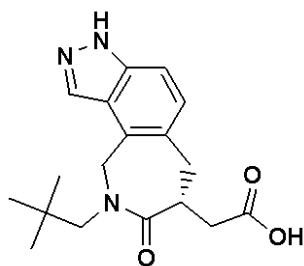
塩化チオニル (2mL) を、2-(R)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステル (280mg、0.91mmol) のジクロロメタン (4mL) 溶液に加えた。反応を室温で1時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈してから減圧下で濃縮した。残渣をアセトニトリル (5mL) に懸濁した。炭酸カリウム (300mg、2.2mmol) を混合物に加えた後、ネオペンチルアミン (250 μ L、2.1mmol) を加えた。反応を還流温度で30分間攪拌した。ネオペンチルアミン (150 μ L、1.3mmol) を混合物に加えた。反応を還流温度で20分間加熱した。混合物を室温まで冷却し、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をトルエン (5mL) に溶解した。酢酸 (300 μ L) を混合物に加えた。反応を還流温度で16時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液 (2回)、水、およびブラインで、逐次洗浄した。有機層を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより、標題の化合物を琥珀色油状物として29%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 342.1。

20

【0 1 3 4】

中間体98

【化 1 2 1】



[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸 30

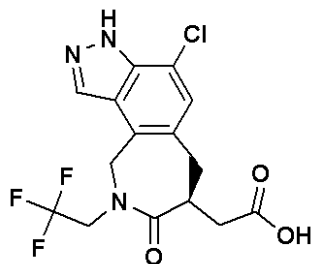
水酸化リチウム一水和物 (31mg、0.74mmol) を、[9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(R)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (90mg、0.26mmol) のメタノール (2.5mL)、テトラヒドロフラン (2mL) および水 (2.5mL) 溶液に加えた。反応混合物を50℃で1.5時間加熱した。有機溶媒を減圧下で混合物から除去した。残った水相を1N塩酸 (730 μ L) で中和した。混合物を酢酸エチル (20mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄してから、乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色固体として88%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 328.1。

40

【0 1 3 5】

中間体99

【化 1 2 2】



[4-クロロ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸 10

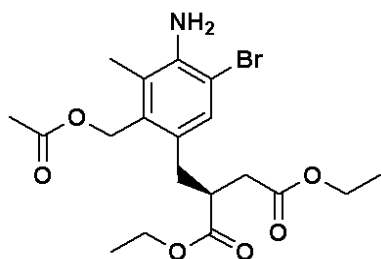
2-(S)-(4-アセトキシメチル-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル (530mg、1.48mmol) および2,2,2-トリフルオロエチルアミン (1mL、12.5mmol) を、[4-クロロ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸と類似する反応スキームおよび手順に従って反応させた。標題の化合物を白色固体として20%の収率で得た。MS m/e ($M-H$)⁻ = 374.0。

【0 1 3 6】

中間体100

【化 1 2 3】

20



2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル 30

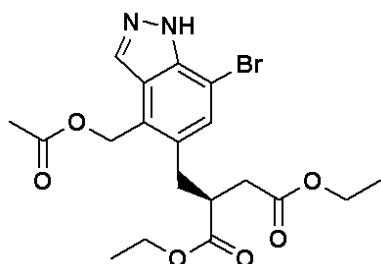
2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (7.6g、21mmol) を酢酸 (100mL) に溶解した。その溶液に酢酸ナトリウム (4.2g、51mmol) を加えた。反応の発熱を制御するために反応容器を冷水浴に入れた。臭素 (1.1mL、22mmol) を混合物に一度に加えた。反応を周囲温度で10分間攪拌した。混合物を1Nチオ硫酸ナトリウム水溶液 (400mL) に注ぎ込んだ。物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を水およびブラインで逐次洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を77%の収率で琥珀色油状物として得た。MS m/e ($M-H$)⁻ = 440.0, 442.0。

【0 1 3 7】

中間体101

【化 1 2 4】

40



2-(S)-(4-アセトキシメチル-7-ブロモ-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチ 50

ルエステル

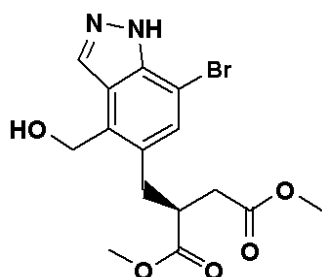
亜硝酸イソamil (2.3mL、17mmol) を、氷冷した2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (7.14g、16mmol) の5%酢酸/トルエン (280mL) 溶液に滴下した。混合物を0℃で40分間攪拌した。酢酸カリウム (4.00g、41mmol) を混合物に加えた。混合物を室温までゆっくり温めた。反応を室温で14時間攪拌した。混合物を水で2回、ブラインで1回洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、所期の生成物を77%の収率で琥珀色油状物として得た。MS m/e (M+H)⁺ = 455.0, 457.0。

【0138】

10

中間体102

【化125】



20

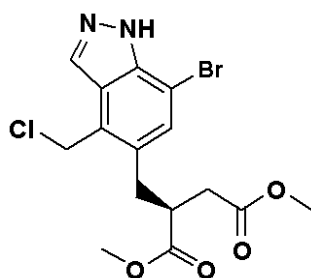
(S)-2-((7-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-ブロモ-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (2.78g、6.1mmol) を、2-(S)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-コハク酸ジメチルエステルの製造と類似する方法で、標題の化合物に変換した。物質を琥珀色固体として96%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 383.0, 385.0。

【0139】

中間体103

【化126】



30

(S)-2-((7-ブロモ-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

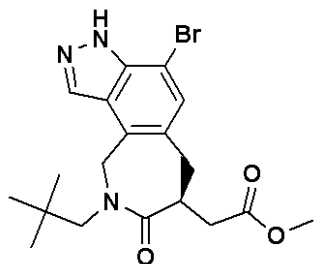
(S)-2-((7-ブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (2.25g、5.8mmol) を2M塩化チオニル/ジクロロメタン (42mL、84mmol) に溶解した。反応を室温で2.0時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をトルエンで処理してから、ロータリーエバポレーター (roto-vap) で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機分を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、減圧下で濃縮した。標題の化合物を琥珀色固体として99%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 404.9, 403.0, 406.9。

40

【0140】

中間体104

【化 1 2 7】



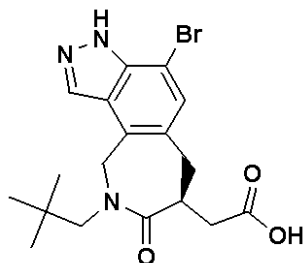
[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル 10

(S)-2-((7-ブromo-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル(860mg、2.1mmol)をアセトニトリル(50mL)に溶解した。炭酸カリウム(625mg、4.5mmol)を混合物に加えた後、ネオペンチルアミン(800μL、6.78mmol)を加えた。混合物を加熱還流し、攪拌しながら1.5時間維持した。混合物を室温まで冷却した。セライトを通して混合物を濾過した。濾液をロータリーエバポレーター(roto-vap)で濃縮した。残渣を、トルエン(50mL)と酢酸(3mL)との混合物に溶解した。混合物を加熱還流し、攪拌しながら37時間維持した。混合物をロータリーエバポレーター(roto-vap)で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン類)により、標題の化合物を黄褐色固体として75%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻=420.0, 422.0。 20

【0 1 4 1】

中間体105

【化 1 2 8】



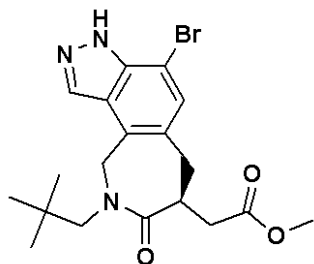
[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸 30

[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル(160mg、0.38mmol)を、テトラヒドロフラン(5.0mL)とメタノール(5.0mL)との混合物に溶解した。水(5.0mL)を混合物に加えた後、水酸化リチウム一水和物(41mg、0.98mmol)を加えた。混合物を50℃に加熱し、攪拌しながら5時間維持した。混合物を室温まで冷却した。有機溶媒を減圧下で混合物から除去した。残った水相を水で希釈した後、1N塩酸1mLで中性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機相を乾燥(硫酸マグネシウム)し、濾過し、濃縮乾固した。標題の化合物を黄褐色固体として定量的収率で得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ=0.77(s, 9H) 2.31-2.60(m, 3H) 2.91(dd, J=16.47, 8.42Hz, 1H) 2.98-3.05(m, 1H) 3.09(d, J=13.54Hz, 1H) 3.47(d, J=13.91Hz, 1H) 3.71-3.89(m, 1H) 4.39(d, J=17.20Hz, 1H) 5.30(d, J=17.20Hz, 1H) 7.25(s, 1H) 8.00(s, 1H)。 40

【0 1 4 2】

中間体106

【化 1 2 9】



[4-ブロモ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル 10

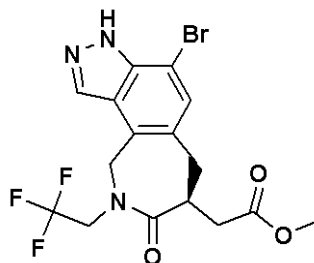
(S)-2-((7-ブロモ-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (860mg、2.1mmol) をアセトニトリル (50mL) に溶解した。炭酸カリウム (625mg、4.5mmol) を混合物に加えた後、ネオペンチルアミン (800 μ L、6.78mmol) を加えた。混合物を加熱還流し、攪拌しながら1.5時間維持した。混合物を室温まで冷却した。セライトを通して混合物を濾過した。濾液をロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。残渣を、トルエン (50mL) と酢酸 (3mL) との混合物に溶解した。混合物を加熱還流し、攪拌しながら37時間維持した。混合物をロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、標題の化合物を黄褐色固体として75%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 420.0, 422.0。

20

【0 1 4 3】

中間体107

【化 1 3 0】



30

[4-ブロモ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル

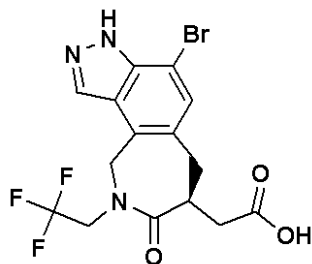
2-(S)-(4-クロロメチル-7-ブromo-1H-インダゾール-5-イル)メチル)-コハク酸ジエチルエステル (325mg、0.81mmol) をアセトニトリル (10mL) に溶解した。炭酸カリウム (310mg、2.2mmol) を2,2,2-トリフルオロエチルアミン (1.2mL、15mmol) と共に混合物に加えた。混合物を60℃に加熱し、攪拌しながら15時間維持した。混合物を室温まで冷却した。セライトを通して混合物を濾過した。濾液をロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。残渣を、トルエン (10mL) と酢酸 (600 μ L) との混合物に溶解した。混合物を加熱還流し、攪拌しながら22時間維持した。混合物をロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。物質を水および重炭酸ナトリウム水溶液で逐次洗浄した。有機相を乾燥 (硫酸マグネシウム) し、濾過し、濃縮乾固した。標題の化合物を琥珀色残渣として74%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 431.9, 433.9。

40

【0 1 4 4】

中間体108

【化 1 3 1】



[4-ブromo-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸 10

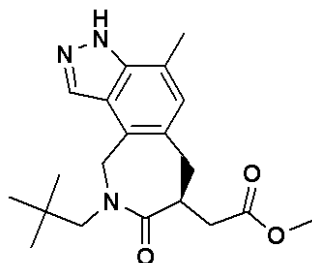
[4-ブromo-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (250mg、0.58mmol) を、[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を明黄色固体として定量的収率で得た。MS m/e $(M-H)^- = 417.9, 419.9$ 。

【0 1 4 5】

中間体109

【化 1 3 2】

20



[4-メチル-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル 30

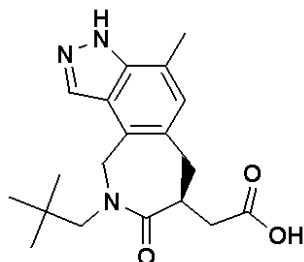
[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (110mg、0.26mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (1.0mL) に溶解した。その混合物に窒素ガスを5分間通気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (6.0mg、0.01mmol) を混合物に加えた後、テトラメチルスズ (100 μ L、0.72mmol) を加えた。反応容器に窒素ガスを吹き込んでから、反応容器を密封した。反応を175℃で35分間のマイクロ波加熱にかけた。混合物を酢酸エチルで希釈した。物質を水およびブラインで逐次洗浄した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、標題の化合物を白色固体として83%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 358.2$ 。

【0 1 4 6】

40

中間体110

【化 1 3 3】



50

[4-メチル-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸

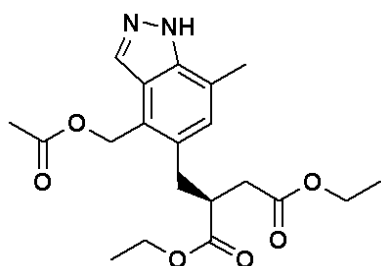
[4-メチル-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (70mg、196 μmol) をテトラヒドロフラン (2.0mL) に溶解した。メタノール (2.0mL) を混合物に加えた後、水 (2.0mL) を加え、次に水酸化リチウム水和物 (20mg、477 μmol) を加えた。反応を 50°C まで温め、攪拌しながら 1.5 時間維持した。混合物を室温まで冷却した。有機溶媒をロータリーエバポレーター (rota-vap) で混合物から除去した。残った水相を水で希釈してから、1N 塩酸 (500 μL) で中和した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機分を乾燥 (MgSO_4) し、濾過してから、濃縮乾固した。標題の化合物を白色固体として 95% の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 342.2。

10

【0147】

中間体111

【化134】



20

2-(S)-(4-アセトキシメチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル

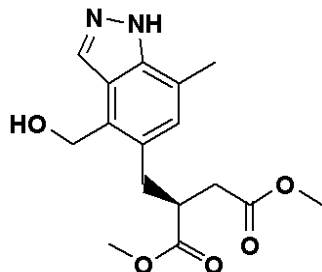
2-(S)-(4-アセトキシメチル-7-ブromo-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチルエステル (350mg、0.77mmol) およびテトラメチルスズ (150 μL 、1.1mmol) を、[4-メチル-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を淡黄色固体として 68% の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 389.1。

30

【0148】

中間体112

【化135】



40

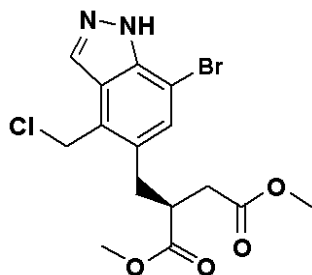
(S)-2-((7-メチル-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

2-(S)-(2-アセトキシメチル-4-アミノ-5-メチル-3-メチル-ベンジル)-コハク酸ジエチルエステル (230mg、0.59mmol) を、2-(S)-(4-ヒドロキシメチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジメチルエステルの製造と類似する方法で、標題の化合物に変換した。物質をオフホワイトの固体として 98% の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 319.2。

【0149】

中間体113

【化 1 3 6】

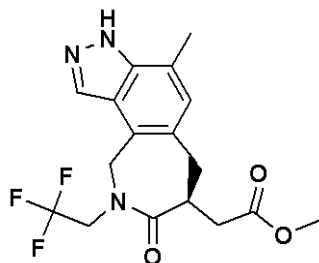


(S)-2-((7-メチル-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル 10
 (S)-2-((7-メチル-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (180mg、0.56mmol) をジクロロメタン (4.0mL) に溶解した。2M塩化チオニル/ジクロロメタン (4.0mL、8.0mmol) を混合物に加えた。反応を室温で2.5時間攪拌した。混合物を濃縮した。残渣をトルエンで処理してから、ロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解してから、濃縮乾固した。標題の化合物を琥珀色固体として99%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 339.1。

【0 1 5 0】

中間体114

【化 1 3 7】

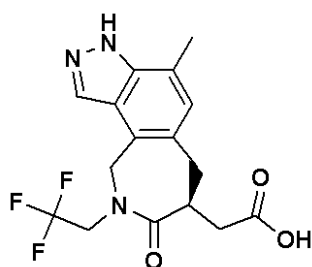


[4-メチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9- 30
 トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル
 2-(S)-(4-クロロメチル-7-メチル-1H-インダゾール-5-イルメチル)-コハク酸ジエチル エステル (190mg、0.56mmol) および2,2,2-トリフルオロエチルアミン (45 μL、0.56mmol) を、[4-ブromo-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9- トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を琥珀色残渣として76%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 370.1。

【0 1 5 1】

中間体115

【化 1 3 8】



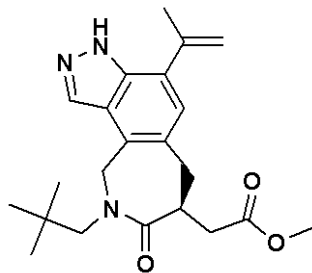
[4-メチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9- 40
 トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸
 [4-メチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3, 50
 9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (250mg、0.58mmo

1) を、[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を白色固体として97%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 354.2。

【0152】

中間体116

【化139】



10

[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロペニル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル

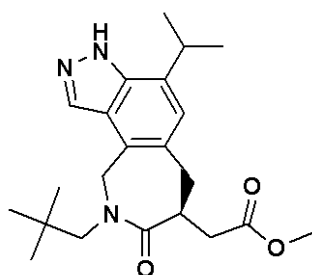
[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (100mg、0.24mmol) を2-プロパノール (1.0mL) に溶解した。その混合物に窒素ガスを5分間通気した。トリエチルアミン (60 μ L、0.43mmol) を混合物に加えた後、塩化[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (19mg、0.02mmol) および2-プロペニルトリフルオロホウ酸カリウム (41mg、0.28mmol) を加えた。反応容器に窒素ガスを吹き込んでから、反応容器を密封した。反応を150℃で30分間のマイクロ波加熱にかけた。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、標題の化合物を琥珀色固体として73%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 384.4。

20

【0153】

中間体117

【化140】



30

[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロピル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル

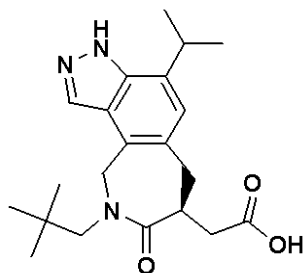
[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロペニル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (100mg、0.26mmol) を、酢酸エチル (5.0mL) とメタノール (5.0mL) との混合物に溶解した。触媒量の10%パラジウム炭素を混合物に加えた。反応容器をParr装置に設置し、50psiの水素ガスを充填した。反応を室温で1時間振とうした。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。標題の化合物を褐色残渣として90%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺ = 386.3。

40

【0154】

中間体118

【化 1 4 1】



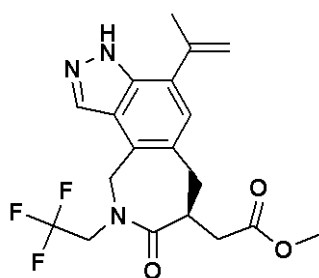
[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロピル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸 10

[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロピル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (90mg、0.23 mmol) を、[4-ブロモ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を白色固体として92%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 370.3。

【0 1 5 5】

中間体119

【化 1 4 2】



20

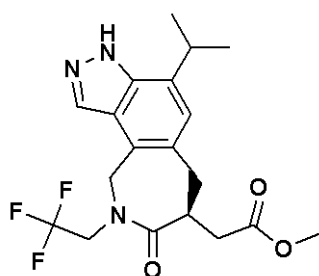
[4-イソプロペニル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル

[4-ブロモ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (400mg、0.92 mmol) および2-プロペニルトリフルオロホウ酸カリウム (165mg、1.1 mmol) を、[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロペニル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を琥珀色油状物として71%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 394.1。 30

【0 1 5 6】

中間体120

【化 1 4 3】



40

[4-イソプロピル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル

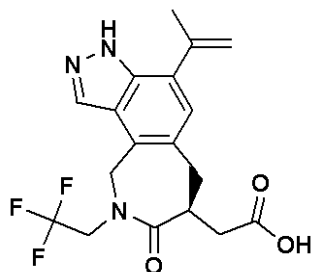
[4-イソプロペニル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル) 50

ル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (150mg、0.38mmol) を、[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-イソプロピル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を白色固体として73%の収率で得た。MS m/e ($M+H$)⁺ = 398.2。

【0157】

中間体121

【化144】



10

[4-イソプロピル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸

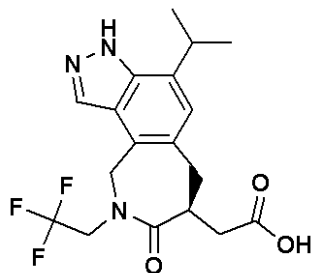
[4-イソプロピル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (100mg、0.25mmol) を、[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物をオフホワイトの固体として98%の収率で得た。MS m/e ($M-H$)⁻ = 380.2。

20

【0158】

中間体122

【化145】



30

[4-イソプロピル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸

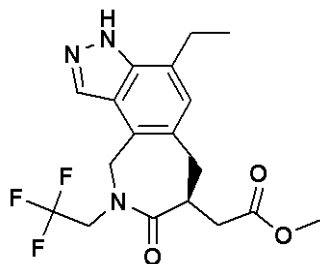
[4-イソプロピル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (105mg、0.26mmol) を、[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を白色固体として99%の収率で得た。MS m/e ($M-H$)⁻ = 382.2。

40

【0159】

中間体123

【化 1 4 6】



[4-エチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル 10

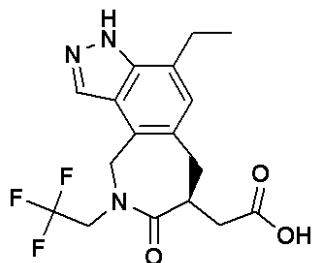
[4-プロモ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (150mg、0.35mmol) およびテトラエチルスズ (200 μ L、1.0mmol) を、[(S)-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-4-メチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を無色透明の油状物として28%の収率で得た。MS m/e (M+H)⁺=384.2。

【0 1 6 0】

中間体124

【化 1 4 7】

20



[4-エチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸 30

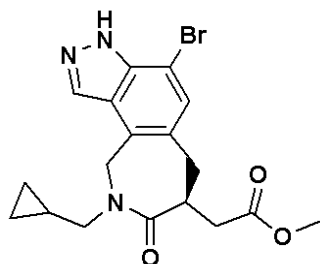
[4-エチル-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸メチルエステル (105mg、0.26mmol) を、[4-プロモ-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を白色固体として73%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻=368.3。

【0 1 6 1】

中間体125

【化 1 4 8】

40



((S)-4-プロモ-9-シクロプロピルメチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸メチルエステル

(S)-2-((7-プロモ-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (630mg、1.6mmol) をアセトニトリル (5mL) に溶解した。炭酸カリウム (560mg、4.1mmol) を加えて反応させた。標題の化合物を白色固体として73%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻=368.3。 50

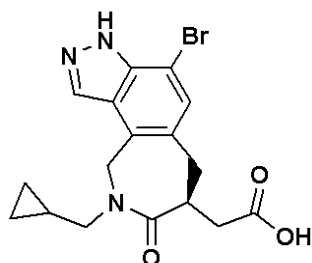
mol) を混合物に加えた後、(アミノメチル)シクロプロパン (700 μ L、8.1mmol) を加えた。混合物を加熱還流し、攪拌しながら1.5時間維持した。混合物を室温まで冷却した。混合物を濾過した。濾液をロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。残渣を、トルエン (10mL) と酢酸 (1mL) との混合物に溶解した。混合物を加熱還流し、攪拌しながら18時間維持した。混合物をロータリーエバポレーター (rota-vap) で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン類) により、標題の化合物を黄褐色固体として64%の収率で得た。MS m/e $(M+H)^+ = 406.0, 408.0$ 。

【0162】

中間体126

【化149】

10



((S)-4-ブromo-9-シクロプロピルメチル-8-オキシ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸

20

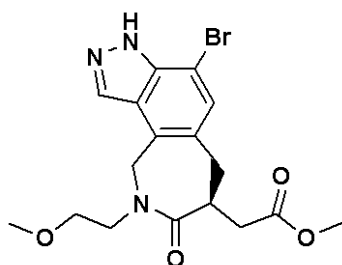
((S)-4-ブromo-9-シクロプロピルメチル-8-オキシ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸メチルエステル (290mg、0.71mmol) を、[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキシ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を黄色固体として96%の収率で得た。MS m/e $(M-H)^- = 390.0, 392.0$ 。

【0163】

中間体127

【化150】

30



[(S)-4-ブromo-9-(2-メトキシ-エチル)-8-オキシ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル

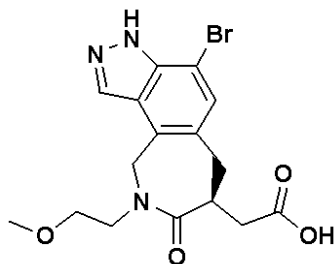
(S)-2-((7-ブromo-4-(クロロメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (400mg、0.99mmol) および2-メトキシエチルアミンを、((S)-4-ブromo-9-シクロプロピルメチル-8-オキシ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル)-酢酸メチルエステルの製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を黄褐色固体として66%の収率で得た。MS m/e $(M-H)^- = 408.1, 410.0$ 。

40

【0164】

中間体128

【化 1 5 1】



[(S)-4-ブromo-9-(2-メトキシ-エチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸 10

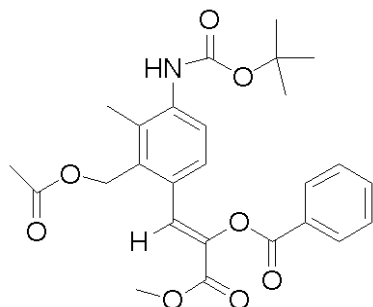
[(S)-4-ブromo-9-(2-メトキシ-エチル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸メチルエステル (265mg、0.65mmol) を、[4-ブromo-9-(2,2-ジメチル-プロピル)-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]-酢酸の製造と類似する方法で反応させた。標題の化合物を黄褐色固体として89%の収率で得た。MS m/e (M-H)⁻ = 394.1, 396.0。

【0 1 6 5】

中間体 1 2 9

【化 1 5 2】

20



(Z)-安息香酸 1-(2-(アセトキシメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルフェニル)-3-メトキシ-3-オキソプロパー1-エン-2-イル 30

酢酸 3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-6-ヨード-2-メチルベンジル (18.0 g、44.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (180.0 mL、2197 mmol) に、トリエチルアミン (24.76 mL、178 mmol) を加え、続いて塩化テトラブチルアンモニウム水和物 (13.15 g、44.4 mmol) および安息香酸 3-メトキシ-3-オキソプロパー1-エン-2-イル (11.91 g、57.7 mmol) を加えた。窒素雰囲気を導入した後、酢酸パラジウム (II) (0.898 g、4.0 mmol) を加えた。反応混合物を3時間還流した。粗生成物を冷却し、大部分の溶媒を除去した。粗生成物をエーテル (300 mL) で希釈し、固形物を濾過によって除去した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を、30% EtOAc のヘキサン溶液~50% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製した。生成物を EtOAc-ヘキサンの混合物から結晶化して、(Z)-安息香酸 1-(2-(アセトキシメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルフェニル)-3-メトキシ-3-オキソプロパー1-エン-2-イル (20.5 g、42.4 mmol、収率 95%) の白色粉末を得た。

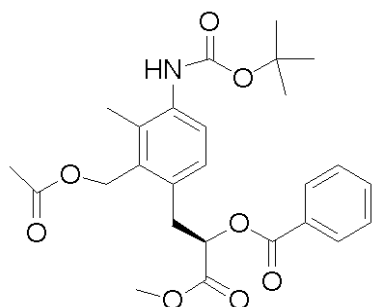
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08 - 8.06 (m, 2H), 7.75 - 7.74 (m, 2H), 7.60 - 7.58 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 3H), 5.25 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI) 506 (M+H)⁺; R_f = 2.61.

【0 1 6 6】

50

中間体 130

【化153】



10

(R)-安息香酸 3-(2-(アセトキシメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル

(Z)-安息香酸 1-(2-(アセトキシメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルフェニル)-3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-エン-2-イル (20.00 g、41.4 mmol) のジクロロメタン溶液 (120.00 mL) に、窒素雰囲気下でテトラフルオロホウ酸 (-)-1,2-ビス((2R,5R)-2,5-ジエチルホスホラノ)ベンゼン (シクロオクタジエン) ロジウム (I) (280.00 mg、0.424 mmol) を加えた。反応混合物を、水素の 60 psi の圧力で 12 時間水素化した。溶媒を除去し、粗生成物をそれ自体、次の段階に移した。

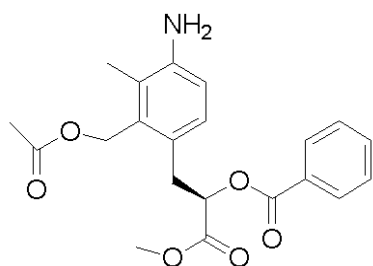
20

MS (ESI) 508 (M+H) ; R_f = 2.53.

【0167】

中間体 131

【化154】



30

(R)-安息香酸 3-(2-(アセトキシメチル)-4-アミノ-3-メチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル

(R)-安息香酸 3-(2-(アセトキシメチル)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル (19.5 g、40.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (100.00 mL、1554 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (30.00 mL、389 mmol) を加えた。反応混合物を室温で攪拌した。4 時間後、LC-MS によって、保護基の除去が完了したことが示唆された。溶媒を除去し、粗生成物をジクロロメタン (300 mL) に溶解し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を除去して、(R)-安息香酸 3-(2-(アセトキシメチル)-4-アミノ-3-メチルフェニル)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル (15.0 g、38.9 mmol、収率 97%) を得た。

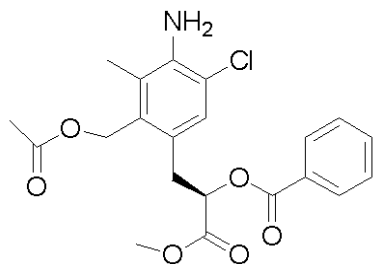
40

MS (ESI) 408 (M+H) ; R_f = 1.69.

【0168】

中間体 132

【化 1 5 5】



(R)－安息香酸 3－(2－(アセトキシメチル)－4－アミノ－5－クロロ－3－メチルフェニル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル 10

(R)－安息香酸 3－(2－(アセトキシメチル)－4－アミノ－3－メチルフェニル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル (15.00 g、38.9 mmol) のアセトニトリル溶液 (200 mL、382.9 mmol) に、N-クロロコハク酸イミド (5.72 g、42.8 mmol) を加えた。次いで、反応混合物を還流するまで 2 分間加熱した。溶媒を除去し、粗生成物を NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。粗生成物を、30% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R)－安息香酸 3－(2－(アセトキシメチル)－4－アミノ－5－クロロ－3－メチルフェニル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イルを収率 57% で得た。

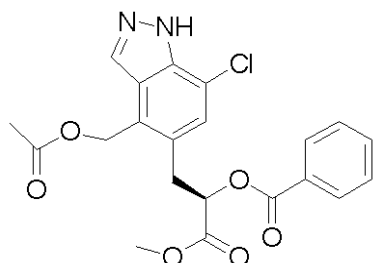
MS (ESI) 442 (M+H) ; R_f = 2.42.

20

【0 1 6 9】

中間体 1 3 3

【化 1 5 6】



30

(R)－安息香酸 3－(4－(アセトキシメチル)－7－クロロ－1H－インダゾール－5－イル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル

(R)－安息香酸 3－(2－(アセトキシメチル)－4－アミノ－5－クロロ－3－メチルフェニル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル (16.33 g、38.9 mmol) のトルエン溶液 (100.0 mL、93.9 mmol) に、酢酸 (5.0 mL、87 mmol) を加え、続いて亜硝酸イソアミル (5.76 mL、42.8 mmol) を 0℃ で加えた。15 分後、酢酸カリウム (7.64 g、78 mmol) を加え、反応混合物を 12 時間攪拌した。溶媒を除去し、粗生成物をジクロロメタン (250 mL) に溶解し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を乾燥し (Na₂SO₄)、蒸発させ、粗生成物を、40% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R)－安息香酸 3－(4－(アセトキシメチル)－7－クロロ－1H－インダゾール－5－イル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イルを収率 88% で得た。

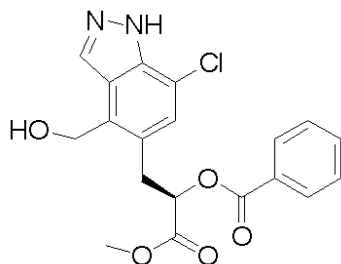
40

MS (ESI) 453 (M+Na) ; R_f = 2.46.

【0 1 7 0】

中間体 1 3 4

【化 1 5 7】



(R)－安息香酸 3－（7－クロロ－4－（ヒドロキシメチル）－1 H－インダゾール－5－イル）－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル

10

(R)－安息香酸 3－（4－（アセトキシメチル）－7－クロロ－1 H－インダゾール－5－イル）－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル（8.5 g、19.73 mmol）のクロロホルム（80.0 mL、992 mmol）およびメタノール（60.0 mL、1483 mmol）混合溶液に、マグネシウムメトキシド（4.18 mL、39.5 mmol）を加えた。3 時間後、HCl（1.0 M）でクエンチし、ジクロロメタン（300 mL）で抽出した。粗生成物を、70% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R)－安息香酸 3－（7－クロロ－4－（ヒドロキシメチル）－1 H－インダゾール－5－イル）－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イルを収率 67% で得た。

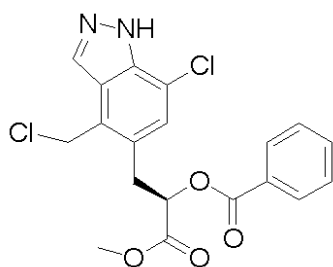
20

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H); MS (ESI) 389 (M+H); $R_f = 2.07$.

【0 1 7 1】

中間体 1 3 5

【化 1 5 8】



30

(R)－安息香酸 3－（7－クロロ－4－（クロロメチル）－1 H－インダゾール－5－イル）－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル

(R)－安息香酸 3－（7－クロロ－4－（ヒドロキシメチル）－1 H－インダゾール－5－イル）－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル（6.5 g、16.72 mmol）のジクロロメタン溶液（100.0 mL、1554 mmol）に、ジイソプロピルエチルアミン（2.59 g、20.06 mmol）を加え、続いて塩化メタンスルホン（1.433 mL、18.39 mmol）を加えた。2 時間後、反応混合物を NaHCO_3 水溶液でクエンチし、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、溶媒を除去した。

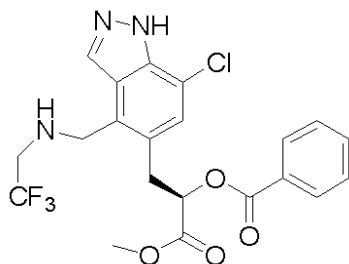
40

MS (ESI) 407 (M+H); $R_f = 1.69$.

【0 1 7 2】

中間体 1 3 6

【化 1 5 9】



(R)－安息香酸 3－(7－クロロ－4－((2, 2, 2－トリフルオロエチルアミノ)メチル)－1H－インダゾール－5－イル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル

10

(R)－安息香酸 3－(7－クロロ－4－(クロロメチル)－1H－インダゾール－5－イル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル (6. 80 g、16. 7 mmol) のアセトニトリル溶液 (70. 0 mL、1340 mmol) に、2, 2, 2－トリフルオロエチルアミン (8. 27 g、84 mmol) を加えた。20 分後、炭酸カリウム (2. 308 g、16. 70 mmol) を加え、反応混合物を 2 時間還流した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をジクロロメタンとクロロホルムの混合物に溶解した。濃い乳濁液が形成され、メタノールの添加によって、透明な有機相が得られた。有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を除去し、粗生成物をそれ自体、次の段階に用いた。

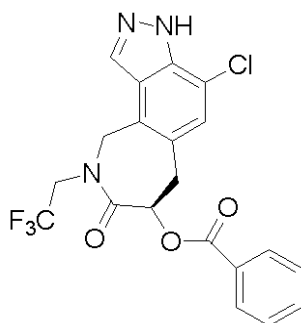
20

MS (ESI) 470 (M+H) ; R_f = 1.56.

【0 1 7 3】

中間体 1 3 7

【化 1 6 0】



30

(R)－安息香酸 4－クロロ－8－オキソ－9－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－3, 6, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4－e] インダゾール－7－イル

(R)－安息香酸 3－(7－クロロ－4－((2, 2, 2－トリフルオロエチルアミノ)メチル)－1H－インダゾール－5－イル)－1－メトキシ－1－オキソプロパン－2－イル (7. 75 g、16. 5 mmol) のトルエン溶液 (70. 00 mL、657 mmol) に、酢酸 (1. 2 mL、20. 96 mmol) を加え、12 時間還流した。溶媒を蒸発させ、粗生成物を EtOAc に溶解し、NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。溶媒を除去し、粗生成物を、50% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R)－安息香酸 4－クロロ－8－オキソ－9－(2, 2, 2－トリフルオロエチル)－3, 6, 7, 8, 9, 10－ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4－e] インダゾール－7－イルを収率 74% で得た。

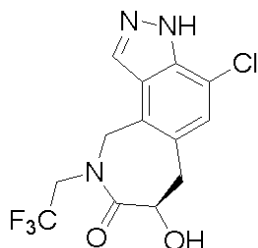
40

MS (ESI) 438 (M+H) ; R_f = 2.60.

【0 1 7 4】

中間体 1 3 8

【化 1 6 1】



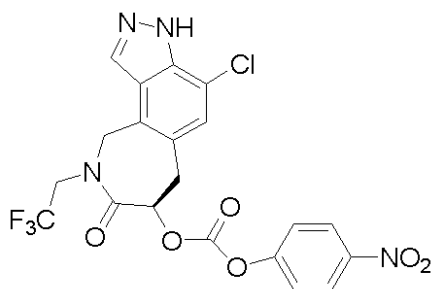
(R) - 4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン
 (R) - 安息香酸 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 7 - イル (7. 00 g、16. 0 mmol) の THF 溶液 (60. 00 mL、732 mmol) に、水酸化リチウム (0. 766 g、32. 0 mmol) を加え、続いて水 (6. 0 mL、333 mmol) を加えた。3 時間後、溶媒を除去し、粗生成物をジクロロメタンで希釈し、HCl (1. 0 M) で中和した。有機相を乾燥し、粗生成物を、70% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R) - 4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オンを収率 53% で得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.12 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.18 - 5.14 (m, 2H), 4.55 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 5 Hz, J = 1.5 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H); MS (ESI) 334 (M+H) ; R_f = 1.49.

【0 1 7 5】

中間体 1 3 9

【化 1 6 2】



(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 7 - イル 4 - ニトロフェニルカーボネート

(R) - 4 - クロロ - 7 - ヒドロキシ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3H) - オン (1. 2 g、3. 60 mmol) のジクロロメタン溶液 (100. 0 mL、1554 mmol) に、ジイソプロピルエチルアミン (0. 651 g、5. 03 mmol) を加え、続いてカルボノクロリド酸 4 - ニトロフェニル (0. 942 g、4. 67 mmol) を加えた。48 時間後、反応混合物を HCl (1. 0 M) で洗浄し、粗生成物を、75% EtOAc のヘキサン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 7 - イル 4 - ニトロフェニルカーボネート (1. 0 g、2. 005 mmol、収率 56%) を得た。

MS (ESI) 499 (M+H) ; R_f = 1.64.

【0 1 7 6】

10

20

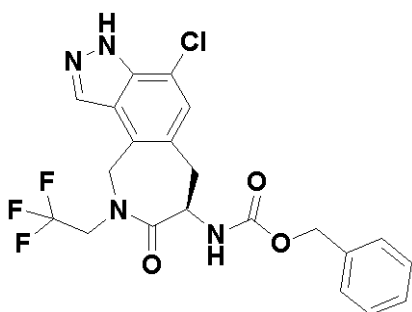
30

40

50

中間体 1 4 0

【化 1 6 3】



10

(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イルカルバミン酸ベンジル

(R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 3 - (7 - クロロ - 4 - (クロロメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル) プロパン酸メチル (6 3 0 m g 、 1 4 4 4 μ m o l) を、アセトニトリル (1 5 m L) に溶解した。炭酸カリウム (2 4 0 m g 、 1 7 3 7 μ m o l) を混合物に加え、続いて 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン (4 0 0 μ l 、 5 0 2 8 μ m o l) を加えた。混合物を還流するまで加温し、1 時間攪拌しながら保持した。別の 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチルアミン (1 m L) を混合物に加え、続いて別の炭酸カリウム (3 2 0 m g) を加えた。混合物を 4 5 分間還流で加熱した。混合物を室温に冷却し、次いでセライトで濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をトルエン (1 5 m L) に溶解した。酢酸 (0 . 5 0 m L 、 8 7 3 4 μ m o l) を混合物に加えた。反応液を還流するまで加温し、1 6 時間保持した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。酢酸エチル - ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、目的の生成物を黄褐色固形物として収率 6 7 % で得た。

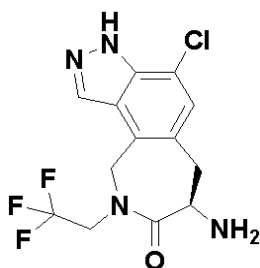
20

MS (M+H)⁺ = 466.8.

【 0 1 7 7 】

中間体 1 4 1

【化 1 6 4】



30

(R) - 7 - アミノ - 4 - クロロ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン

40

(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イルカルバミン酸ベンジル (4 5 0 m g 、 9 6 4 μ m o l) を、ジクロロメタン (2 0 m L) に溶解した。アニソール (2 5 0 μ l 、 2 3 0 0 μ m o l) を混合物に加え、続いてメタンスルホン酸 (5 . 0 m L 、 7 7 0 5 1 μ m o l) を加えた。反応液を室温で 1 . 5 時間攪拌した。ジエチルエーテル (1 0 0 m L) を混合液に加えた。反応液を室温で 4 5 分間攪拌した。液体をデカントした。残存する固形物をジエチルエーテルで洗浄し、液体をデカントした。固形物を水に溶解した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、水相を廃棄した。物質を、炭酸水素ナトリウム水溶液、水および食塩水で連続して洗浄し、水相を廃棄した。有機層を M g S O₄ で乾燥し、濾過

50

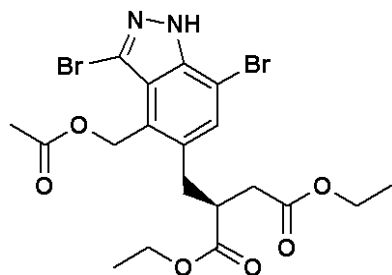
し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を淡黄色固形物として収率 78% で得た。

MS (M+H)⁺ = 321.2.

【0178】

中間体 142

【化165】



10

(S)-2-((4-(acetoxymethyl)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-yl)methyl)propanoic acid diethyl ester

(S)-2-((4-(acetoxymethyl)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-yl)methyl)propanoic acid diethyl ester (555 mg, 1.219 mmol) was dissolved in dichloromethane (20 mL). N-bromosuccinimide (250 mg, 1.405 mmol) was added to the mixture, and a small amount of silica gel was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated on a rotary evaporator. The compound was purified by silica gel chromatography to give the title compound as a transparent colorless oil in 84% yield.

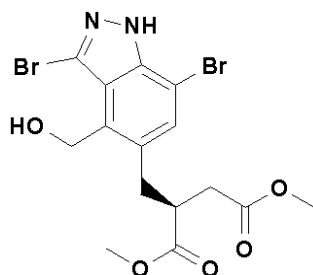
20

MS (M-H)⁻ = 533.1, 531.2, 535.1.

【0179】

中間体 143

【化166】



30

(S)-2-((3,7-dibromo-4-(hydroxymethyl)-1H-indazol-5-yl)methyl)propanoic acid dimethyl ester

(S)-2-((4-(acetoxymethyl)-3,7-dibromo-1H-indazol-5-yl)methyl)propanoic acid diethyl ester (540 mg, 1.011 mmol) was dissolved in methanol (12 mL). 6~10% magnesium methoxide in methanol solution (2.7 mL, 2.041 mmol) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was quenched with 1N HCl (5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Methanol was removed on a rotary evaporator. The residue was dissolved in water, and the pH was adjusted to basic with sodium hydroxide. The substance was extracted with diethyl ether twice, and the aqueous phase was discarded. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. The title compound was obtained as a white foam in 99% yield.

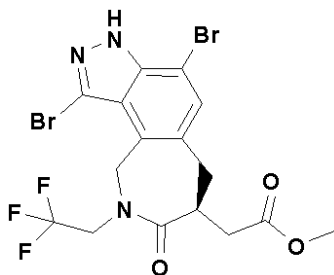
40

¹H NMR, MS (M-H)⁻ = 463.1, 461.1, 465.1.

【0180】

中間体 144

【化 1 6 7】



(S)-2-(1,4-ジブロモ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル) 酢酸メチル 10

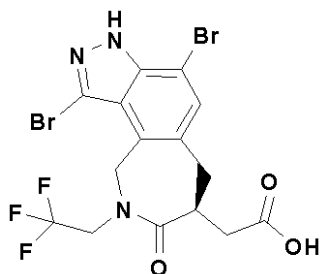
(S)-2-((3,7-ジブロモ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル) メチル) コハク酸ジメチル (460 mg、0.991 mmol) を、塩化チオニル (2.0 M ジクロロメタン溶液) (496 μ l、0.992 mmol) に溶解した。反応液を室温で4時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。物質を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣 (415 mg、0.860 mmol) をアセトニトリル (15 mL) に溶解した。炭酸カリウム (165 mg、1.194 mmol) を混合物に加え、続いて2,2,2-トリフルオロエチルアミン (350 μ l、4.40 mmol) を加えた。混合物を還流するまで加温し、30分間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。混合物をセライトで濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をトルエン (17 mL) に溶解した。酢酸 (200 μ l、3.49 mmol) を混合物に加えた。反応液を還流するまで加温し、攪拌しながら16時間保持した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチルで希釈した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチルーヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を白色固形物として収率45%で得た。 20

MS (M-H)⁻ = 512.1, 510.1, 514.1. 30

【0 1 8 1】

中間体 1 4 5

【化 1 6 8】



(S)-2-(1,4-ジブロモ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル) 酢酸 40

(S)-2-(1,4-ジブロモ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル) 酢酸メチル (220 mg、0.429 mmol) を、メタノール (5.0 mL) とテトラヒドロフラン (5.0 mL) の混合物に溶解した。水 (5.0 mL) を混合物に加え、続いて水酸化リチウム水和物 (66.0 mg、1.573 mmol) を加えた。反応液を60℃に加温し、1.25時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却し、 50

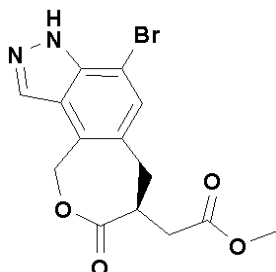
次いで塩酸（1 N、1.6 mL）で中和した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルと水の間で分液した。相を分離し、水相を廃棄した。物質を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率96%で得た。

MS (M-H)⁻ = 498.1, 496.1, 500.1.

【0182】

中間体146

【化169】



10

(S)-2-(4-bromo-8-oxaspiro[6,7,8,10-tetrahydro-3H-oxepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid methyl ester

(S)-2-((3,7-dibromo-4-((hydroxymethyl)-1H-indazole-5-yl)methyl)phthalic acid dimethyl ester (440 mg, 1.065 mmol) を、トルエン (30 mL) に溶解した。p-トルエンスルホン酸一水和物 (28 mg, 0.147 mmol) を混合物に加えた。反応液を還流するまで加温し、攪拌しながら18時間保持した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチルで希釈した。物質を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を琥珀油として収率42%で得た。

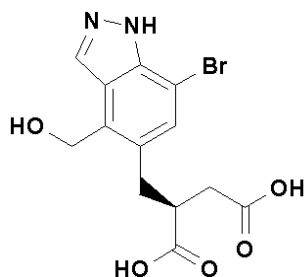
20

MS (M+H)⁺ = 367.2, 369.2.

【0183】

中間体147

【化170】



30

(S)-2-((7-bromo-4-((hydroxymethyl)-1H-indazole-5-yl)methyl)phthalic acid dimethyl ester

40

(S)-2-(4-bromo-8-oxaspiro[6,7,8,10-tetrahydro-3H-oxepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid methyl ester (135 mg, 0.368 mmol) を、テトラヒドロフラン (4.0 mL) とメタノール (4.0 mL) の混合物に溶解した。水 (4.0 mL) を混合物に加え、続いて水酸化リチウム水和物 (31.5 mg, 0.751 mmol) を加えた。反応液を室温で5時間攪拌した。別の水酸化リチウム水和物 (30 mg) を混合物に加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 N、1.6 mL) でクエンチした。有機溶媒を混合物からロータリーエバポレーターで除去した。残存する水相から酢酸エチルで物質を2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率73%で得た。

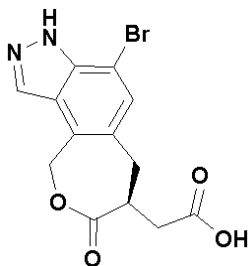
50

MS (M-H)⁻ = 355.2, 357.1.

【0184】

中間体 148

【化171】



10

(S)-2-(4-bromo-8-oxo-6,7,8,10-tetrahydro-3H-oxepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid

(S)-2-((7-bromo-4-(hydroxymethyl)-1H-indazole-5-yl)methyl)octanoic acid (95 mg, 0.266 mmol) in toluene (15 mL) was stirred. p-toluenesulfonic acid monohydrate (3.5 mg, 0.018 mmol) was added. The reaction mixture was refluxed with heating, stirred for 18 hours, and then concentrated. The compound was obtained as a yellowish solid with a yield of 99%.

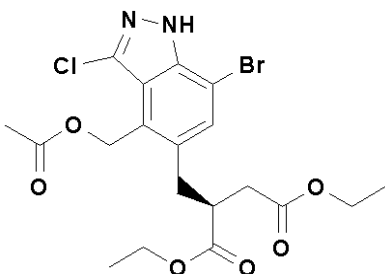
LCMS (M-H)⁻ = 339.0, 337.0.

20

【0185】

中間体 149

【化172】



30

(S)-2-((4-(acetoxymethyl)-7-bromo-3-chloro-1H-indazole-5-yl)methyl)octanoic acid diethyl ester

(S)-2-((4-(acetoxymethyl)-7-bromo-1H-indazole-5-yl)methyl)octanoic acid diethyl ester (400 mg, 0.879 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (5.0 mL). N-chlorosuccinimide (130 mg, 0.974 mmol) was added. The mixture was heated to 150 °C and stirred for 1.5 hours. The mixture was cooled to room temperature, extracted with acetic acid ethyl ester, washed with water (2 times), and the organic phase was discarded. The material was washed with brine, the organic phase was discarded, and the organic phase was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. The compound was purified by silica gel chromatography to give a transparent colorless oil with a yield of 88%.

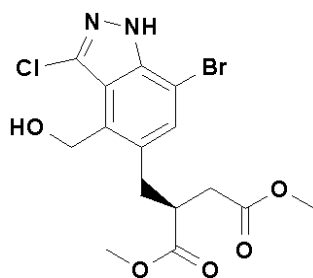
40

MS (M+H)⁺ = 491.0.

【0186】

中間体 150

【化 1 7 3】



(S)-2-((7-ブロモ-3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

10

(S)-2-((4-(アセトキシメチル)-7-ブロモ-3-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジエチル(550mg、1.123mmol)をメタノール(15mL、370mmol)に溶解した。6~10% マグネシウムメトキシドのメタノール溶液(3.4mL、2.57mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。反応液を塩酸(1N、6mL)でクエンチした。混合物を室温で10分間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を水中で懸濁した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率96%で得た。

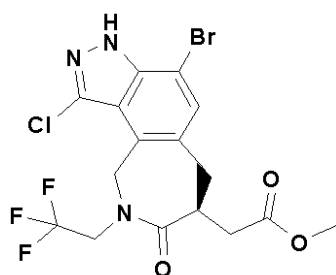
20

MS (M+H)⁺ = 491.0.

【0 1 8 7】

中間体 1 5 1

【化 1 7 4】



30

(S)-2-((4-ブロモ-1-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸メチル

(S)-2-((7-ブロモ-3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル(450mg、1.072mmol)を、塩化チオニル(2.0M ジクロロメタン溶液)(5.0mL、10.00mmol)に溶解した。反応液を室温で2.5時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。物質を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣(430mg、0.982mmol)をアセトニトリル(15mL)に溶解した。2,2,2-トリフルオロエチルアミン(400μl、5.03mmol)を混合物に加え、続いて炭酸カリウム(195mg、1.411mmol)を加えた。混合物を還流するまで加温し、30分間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。混合物をセライトで濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をトルエン(15mL)に溶解した。酢酸(500μl、8.73mmol)を混合物に加えた。反応液を還流するまで加温し、14時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈した。物質を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチルーヘキ

40

50

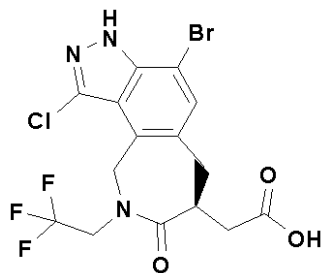
サンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を白色固形物として収率 46% で得た。

MS (M-H)⁻ = 467.9.

【0188】

中間体 152

【化175】



10

(S)-2-(4-bromo-1-chloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid

(S)-2-(4-bromo-1-chloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid methyl ester (210 mg, 0.448 mmol) を、テトラヒドロフラン (3.0 mL) とメタノール (3.0 mL) の混合物に溶解した。水 (3.00 mL) を混合物に加え、続いて水酸化リチウム水和物 (30 mg, 0.715 mmol) を加えた。反応液を 50℃ に加温し、5 時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却し、64 時間静置した。さらに水酸化リチウム水和物 (24.9 mg, 0.593 mmol) を混合物に加えた。反応液を 50℃ に加温し、3 時間保持した。混合物を室温に冷却した。有機溶媒を混合物からロータリーエバポレーターで除去した。残渣を水で希釈した。混合物を塩酸 (1 N、1.4 mL) で中和した。物質を酢酸エチルで 2 回抽出し、水相を廃棄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を灰色がかった白色固形物として定量的収率で得た。

20

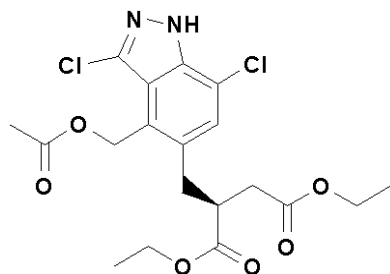
LCMS (M-H)⁻ = 453.9.

30

【0189】

中間体 153

【化176】



40

(S)-2-(4-(acetoxymethyl)-3,7-dichloro-1H-indazole-5-yl)methyl diethyl malonate

(S)-2-(4-(acetoxymethyl)-3,7-dichloro-1H-indazole-5-yl)methyl diethyl malonate (1.12 g, 2.73 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解した。混合物を 70℃ に加温した。N-クロロコハク酸イミド (400 mg, 3.00 mmol) を溶液に加えた。混合物を 150℃ に加温し、30 分間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチルで希釈した。物質をチオ硫酸ナトリウム (1 N) で 2 回洗浄し、水相を廃棄した。物質を水および食塩水で連続して洗浄し、水相を廃棄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いで

50

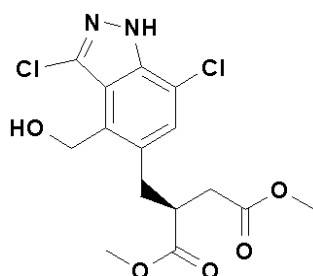
乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を暗色琥珀油として定量的収率で得た。

MS (M-H)⁻ = 443.0.

【0190】

中間体154

【化177】



10

(S)-2-((3,7-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル

(S)-2-((4-(アセトキシメチル)-3,7-ジクロロ-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジエチル (1.30 g、2.92 mmol) を、メタノール (45 mL) に溶解した。6~10% マグネシウムメトキシドのメタノール溶液 (8.4 mL、6.35 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で16時間攪拌した。反応液を塩酸 (1 N、14 mL) でクエンチした。メタノールをロータリーエバポレーターで混合物から除去した。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機相を合わせて、水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を暗色琥珀油として収率91%で得た。

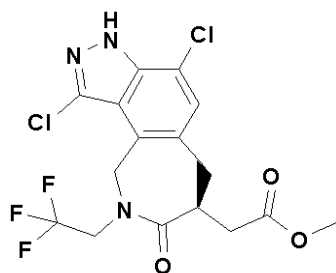
20

MS (M-H)⁻ = 373.0, 375.0.

【0191】

中間体155

【化178】



30

(S)-2-((1,4-ジクロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸メチル

(S)-2-((3,7-ジクロロ-4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-5-イル)メチル)コハク酸ジメチル (990 mg、2.64 mmol) を、塩化チオニル (2.0 M ジクロロメタン溶液) (20 mL、40.0 mmol) に溶解した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣の一部 (535 mg、1.359 mmol) をアセトニトリル (15 mL) に溶解した。2,2,2-トリフルオロエチルアミン (600 μl、7.57 mmol) を混合物に加え、続いて炭酸カリウム (225 mg、1.628 mmol) を加えた。混合物を還流するまで加温し、1時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却し、次いでセライトで濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をトルエン (15 mL) に溶解した。酢酸 (500 μ

40

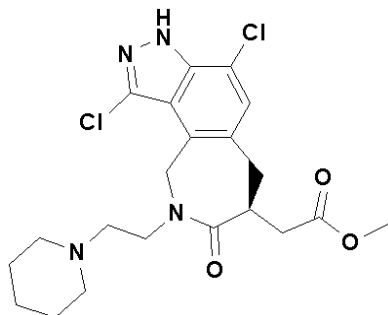
50

1、8.73 mmol) を混合物に加えた。反応液を還流するまで加温し、14 時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却し、次いで酢酸エチルで希釈した。物質を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を灰色がかった白色固形物として収率42%で得た。
MS (M+H)⁺ = 423.9, 425.9.

【0192】

中間体156

【化179】



10

(S)-2-(1,4-dichloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid methyl ester

20

(S)-2-((3,7-dichloro-4-(hydroxymethyl)-1H-indazole-5-yl)methyl)propanoic acid dimethyl ester (990 mg, 2.64 mmol) を、塩化チオニル (2.0 M ジクロロメタン溶液) (20 mL, 40.0 mmol) に溶解した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣 (460 mg, 1.169 mmol) の一部をアセトニトリル (15 mL) に溶解した。1-(2-アミノエチル)-piperidine (600 μl, 4.21 mmol) を混合物に加え、続いて炭酸カリウム (200 mg, 1.447 mmol) を加えた。混合物を還流するまで加温し、1時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却し、次いでセライトで濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をトルエン (15 mL) に溶解した。酢酸 (1.0 mL, 17.47 mmol) を混合物に加えた。反応液を還流するまで加温し、攪拌しながら16時間保持した。混合物を室温に冷却し、次いでロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチル中で懸濁した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。アンモニアのメタノール-ジクロロメタン溶液 (2 M) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を琥珀油として収率51%で得た。

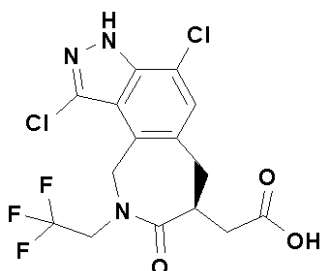
30

(M+H)⁺ = 453.0, 455.0.

【0193】

中間体157

【化180】



40

50

(S)-2-(1,4-dichloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid

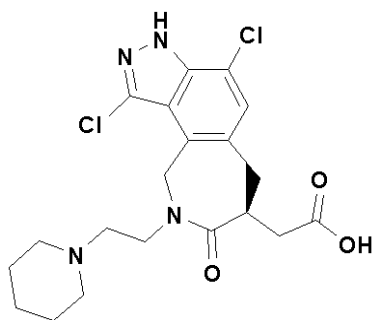
(S)-2-(1,4-dichloro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid methyl ester (230 mg, 0.542 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5.0 mL) and methanol (5.0 mL). Water (5.0 mL) was added to the mixture, followed by lithium hydroxide monohydrate (66 mg, 1.573 mmol). The reaction mixture was heated to 50 °C and stirred for 4.5 hours. The mixture was cooled to room temperature. The organic solvent was removed by rotary evaporation. The residue was acidified with 1 N HCl (1.6 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a white solid in 94% yield.

MS (M-H)⁻ = 407.9, 409.9.

【0194】

中間体 158

【化181】



(S)-2-(1,4-dichloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid

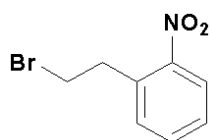
(S)-2-(1,4-dichloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid methyl ester (260 mg, 0.573 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5.0 mL, 61.6 mmol) and methanol (5.0 mL, 123 mmol). Water (5.0 mL, 278 mmol) was added to the mixture, followed by lithium hydroxide monohydrate (65 mg, 1.549 mmol). The reaction mixture was heated to 50 °C and stirred for 4.5 hours. The mixture was cooled to room temperature. The organic solvent was removed by rotary evaporation. The residue was acidified with 1 N HCl (1.6 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to give the title compound as a white solid in 50% yield.

MS (M-H)⁻ = 437.1, 439.2

【0195】

中間体 159

【化182】



1-(2-bromoethyl)-2-nitrobenzene

Triphenylphosphine (6.60 g, 25.2 mmol) was dissolved in dichloromethane (75 mL). The mixture was cooled to 0 °C. 2-nitrophenethyl alcohol (3.0 mL, 25.2 mmol) was added to the mixture.

10

20

30

40

50

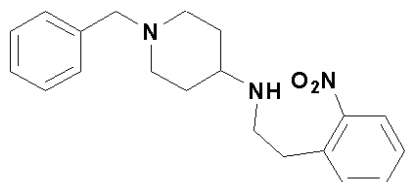
L、21.36 mmol) を混合物に滴下して加えた。四臭化炭素 (8.50 g、25.6 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 mL) を、反応混合物に滴下して加えた。反応液を 0 °C で 45 分間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジエチルエーテル (100 mL) で処理した。固形物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、廃棄した。濾液を濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離する残渣についてのシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を黄色油として収率 81 % で得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 7.97 (d, $J=8.05$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.68 (m, 1 H) 7.41 (t, $J=7.68$ Hz, 2 H) 3.66 (t, $J=6.77$ Hz, 2 H) 3.43 (t, $J=7.14$ Hz, 2 H)

【0196】

中間体 160

【化183】



N-(2-ニトロフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン

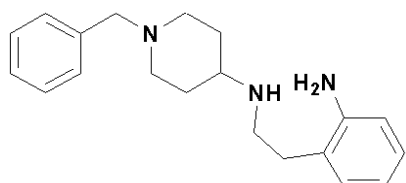
1-(2-ブロモエチル)-2-ニトロベンゼン (1.5 g、6.52 mmol) と 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (3.0 mL、14.71 mmol) を合わせた。混合物を無溶媒で 100 °C で加熱し、17 時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。残渣をジエチルエーテル (30 mL) 中でトリチュレートした。固形物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、廃棄した。濾液を濃縮した。アンモニアのメタノール-ジクロロメタン溶液 (2 M) で溶離する残渣についてのシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を茶色油として収率 81 % で得た。

MS (M+H)⁺ = 340.4.

【0197】

中間体 161

【化184】



N-(2-アミノフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン

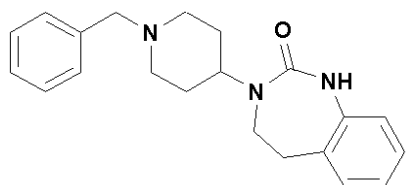
N-(2-ニトロフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン (1.98 g、5.83 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解した。酸化白金 (IV) (55 mg、0.242 mmol) を混合物に加えた。反応容器をパール装置 (Parr apparatus) 上に置き、水素ガス (50 psi) で満たした。反応液を室温で 75 分間振とうした。混合物を装置から取り除き、次いでセライトで濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を茶色油として定量的収率で得た。

MS (M+H)⁺ = 310.4.

【0198】

中間体 162

【化185】



10

20

30

40

50

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン

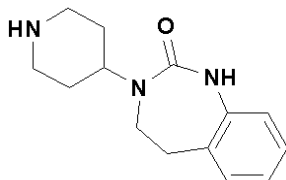
N-(2-アミノフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン(1.90g、6.14mmol)をアセトニトリル(200mL)に溶解した。N,N'-カルボニルジイミダゾール(1.08g、6.66mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で1.5時間攪拌した。固形物を濾去し、アセトニトリルで洗浄した。固形物を減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率63%で得た。

MS (M+H)⁺ = 336.3.

【0199】

中間体163

【化186】



10

3-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン

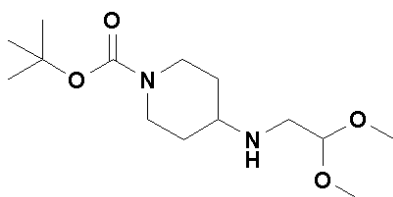
3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(1.30g、3.88mmol)をメタノール(50mL)に溶解した。10%パラジウム炭素(650mg)を混合物に加えた。反応容器をパール装置上に置き、水素ガス(60psi)で満たした。反応液を室温で15時間振とうした。反応液を装置から取り除いた。混合物をPVDF膜(0.45μm)を通して濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率82%で得た。

MS (M+H)⁺ = 246.4.

【0200】

中間体164

【化187】



30

4-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10.56g、53.0mmol)を1,2-ジクロロエタン(100mL)に溶解した。4Åモレキュラーシーブスを混合物に加え、続いてアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(8.0mL、73.4mmol)を加えた。混合物を還流するまで加熱し、攪拌しながら2時間保持した。混合物を室温に冷却した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(12.05g、56.9mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で3時間攪拌した。別のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.22g)を混合物に加えた。反応液を室温で17時間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。固形物をジクロロメタン(50mL)で洗浄した。物質を濾液から塩酸(1N)で3回抽出し、有機相を廃棄した。水相を炭酸ナトリウムで塩基性にした。物質をジクロロメタンで3回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を琥珀油として収率74%で得た。

MS (M+H)⁺ = 289.1.

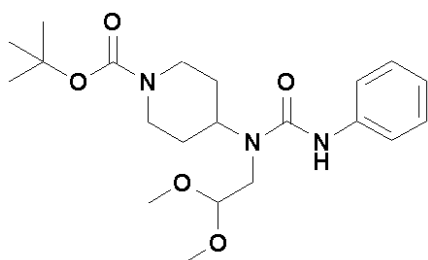
【0201】

40

50

中間体 165

【化 188】



4-((1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-フェニルウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 10

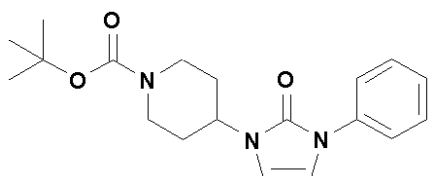
4-((2,2-ジメトキシエチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.10 g、3.81 mmol) をジクロロメタン (15 mL) に溶解した。N,N'-カルボニルジイミダゾール (650 mg、4.01 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。アニリン (400 μ l、4.38 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。混合物を塩酸 (1 N) で2回洗浄し、水相を廃棄した。混合物を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 83% で得た。

^1H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.36 (s, 1 H) 7.14 - 7.40 (m, 4 H) 6.96 (t, $J=7.14$ Hz, 1 H) 4.25 - 4.45 (m, 2 H) 4.18 (d, $J=12.81$ Hz, 2 H) 3.46 - 3.55 (m, 6 H) 3.32 (d, $J=5.12$ Hz, 2 H) 2.46 - 2.97 (m, 2 H) 1.61 - 1.83 (m, 2 H) 1.47 - 1.64 (m, 2 H) 1.37 - 1.47 (m, 9 H). 20

【0202】

中間体 166

【化 189】



4-((2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル 30

4-((1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-フェニルウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.29 g、3.17 mmol) を、水 (5 mL) とメタンスルホン酸 (5 mL、77 mmol) の混合物に溶解した。反応液を 100 $^{\circ}C$ に加熱し、攪拌しながら 20 分間保持した。混合物を室温に冷却した。炭酸ナトリウム (3.75 g、35.4 mmol) をゆっくり混合物に加えた。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。1,4-ジオキサン (20 mL) を混合物に加え、続いて二炭酸ジ tert-ブチル (1.0 g、4.58 mmol) を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を白色固形物として収率 59% で得た。

MS ($M-C_5H_8O_2+H$) $^+$ = 244.2.

【0203】

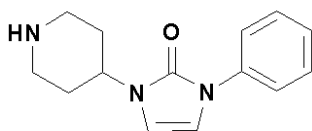
中間体 167

30

40

【化 1 9 0】

HCl



3-フェニル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン塩酸塩

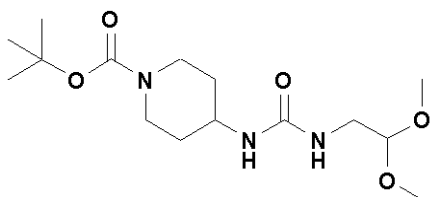
4-(2-オキソ-3-フェニル-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(290mg、844 μ mol)を酢酸エチル(3.0mL)に溶解した。4M 塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(3.0mL、12mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。物質をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジエチルエーテル中でトリチュレートした。固形物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。乾燥するまで濾過ケーキを通して空気を吸引した。標題の化合物を黄褐色固形物として収率91%で得た。

MS (M+H)⁺ = 244.1.

【0204】

中間体 168

【化 1 9 1】



4-(3-(2,2-ジメトキシエチル)ウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-アミノ-1-Boc-ピペリジン(1.02g、5.09mmol)をジクロロメタン(25mL)に溶解した。炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加え、続いて20%ホスゲンのトルエン溶液(3.2mL、6.08mmol)を加えた。混合物を室温で45分間勢いよく攪拌した。アミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(760 μ l、6.98mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で30分間勢いよく攪拌した。反応層を分液した。水層をジクロロメタンで逆抽出し、水相を廃棄した。有機相を合わせた。混合物をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を淡黄色油として収率96%で得た。

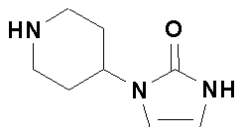
MS (M-H)⁻ = 330.2.

【0205】

中間体 169

【化 1 9 2】

HCl



1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン塩酸塩

4-(3-(2,2-ジメトキシエチル)ウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.62g、4.89mmol)を水(15mL)中で懸濁した。濃塩酸(15mL、183mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で20分間保持した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をエタノールで処理し、次いで混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を酢酸エチルで処理し、次いで乾燥するま

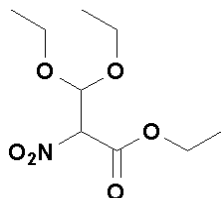
で濃縮した。生じた黄色油を 80% アセトン-ジエチルエーテル中でトリチュレートした。10 分後、均一な(consistent)固形物が形成された。固形物を濾去し、アセトンで洗浄した。固形物を減圧乾燥した。標題の化合物を灰色がかった白色固形物として収率 99% で得た。

MS (M+H)⁺ = 168.1.

【0206】

中間体 170

【化193】



10

3,3-ジエトキシ-2-ニトロプロパン酸エチル

ニトロ酢酸エチル (1.70 mL、15.31 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解した。混合物を -10 °C に冷却した。塩化チタン (IV) (1.90 mL、17.23 mmol) を混合物に滴下して加えた。混合物を 15 分間攪拌しながら -10 °C で保持した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.0 mL、17.22 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 mL) を、25 分かけて混合物に滴下して加えた。混合物を 1.25 時間攪拌しながら -10 °C で保持した。オルトギ酸トリエチル (6.4 mL、38.5 mmol) を混合物に滴下して加えた。反応液を 2 時間攪拌しながら -10 °C で保持した。反応混合物を、エタノール (40 mL) と炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) の混合物に注いで、クエンチした。混合物を 10 分間勢いよく攪拌した。有機溶媒を混合物からロータリーエバポレーターで除去した。残渣を酢酸エチルおよびセライトで処理した。スラリーをセライトで濾過した。濾液層を分液した。水相を酢酸エチルで 2 回逆抽出した。有機相を合わせた。物質を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を黄色油として収率 68% で得た。

20

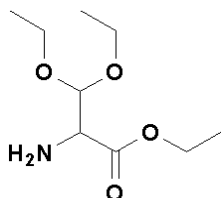
¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 5.19 - 5.26 (m, 1 H) 5.10 - 5.17 (m, 1 H) 4.26 (q, J=6.95 Hz, 2 H) 3.68 - 3.85 (m, 2 H) 3.52 - 3.68 (m, 2 H) 1.28 (t, J=7.14 Hz, 3 H) 1.12 - 1.21 (m, 6 H).

30

【0207】

中間体 171

【化194】



40

2-アミノ-3,3-ジエトキシプロパン酸エチル

3,3-ジエトキシ-2-ニトロプロパン酸エチル (2.45 g、10.42 mmol) をエタノール (70 mL、1240 mmol) に溶解した。混合物を通して窒素ガスを 5 分間泡立てた。ラネー (登録商標) ニッケルを混合物に加えた。反応容器をパール装置上に置き、水素ガス (13 psi) で満たした。反応液を室温で 1 時間振とうした。混合物を装置から取り除き、セライトで濾過した。濾過ケーキをエタノール (150 mL) で洗浄し、続いて熱エタノール (250 mL) で洗浄した。濾液を乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を赤色油として収率 92% で得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 4.59 (d, J=4.39 Hz, 1 H) 4.05 - 4.30 (m, 2 H) 3.65 - 3.81 (m, 2 H) 3.38 - 3.63 (m, 3 H) 1.87 (s, 2 H) 1.20 - 1.29 (m, 3

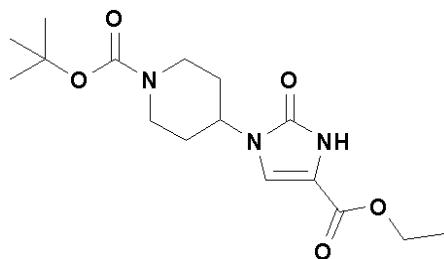
50

H) 1.12 - 1.20 (m, 6 H).

【0208】

中間体 172

【化195】



10

4-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1H-imidazol-2-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (1.60 g、7.99 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) と炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) の混合物に溶解した。勢いよく攪拌しながら 20% ホスゲンのトルエン溶液 (4.8 mL、9.12 mmol) を混合物に 1 回で加えた。反応液を室温で 15 分間勢いよく攪拌した。2-アミノ-3,3-ジエトキシプロパン酸エチル (1.95 g、9.50 mmol) のジクロロメタン溶液 (20 mL) を混合物に加えた。反応液を室温で 30 分間勢いよく攪拌した。反応層を分液し、水相をジクロロメタンで逆抽出した。有機層を合わせた。物質を塩酸 (1 N) で 2 回洗浄し、水相を廃棄した。物質を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣 (2.70 g、6.26 mmol) を水 (25 mL) 中で懸濁させた。濃塩酸 (25 mL、304 mmol) を混合物に加えた。反応液を 80 °C に加温し、5 分間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。反応混合物を、炭酸ナトリウム (16.19 g、153 mmol) の攪拌した水溶液 (50 mL) に注意して注いだ。1,4-ジオキサン (50 mL) を混合物に加え、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (1.60 g、7.33 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで 2 回抽出し、水相を廃棄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を黄褐色泡として収率 19% で得た。

20

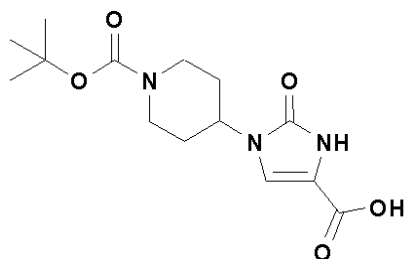
30

MS (M-H)⁻ = 338.2.

【0209】

中間体 173

【化196】



40

1-((1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazol-4-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid

4-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1H-imidazol-2-yl)amino)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (400 mg、1.179 mmol) を、テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した。水 (10 mL) を混合物に加え、続いて水酸化リチウム水和物 (180 mg、4.29 mmol) を加えた。混合物を 70 °C に加温し、攪拌しながら 16 時間保持した。混合物を室温に冷却した。反応液を塩酸 (1 N、4.5 mL) でクエンチした。物質を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を MgS

50

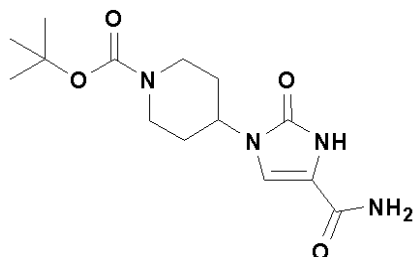
O₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 98% で得た。

MS (M-H)⁻ = 310.2.

【0210】

中間体 174

【化197】



10

4-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-dihydroimidazol-1-yl) piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

1-(1-(tert-butoxycarbonyl) piperidine-4-yl)-2,3-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylic acid (355 mg, 1.140 mmol) を、テトラヒドロフラン (20 mL) と N,N-ジメチルホルムアミド (15 μl, 0.194 mmol) の混合物に溶解した。混合物を -10 °C に冷却した。シュウ酸クロリド (150 μl, 1.714 mmol) を混合物に滴下して加えた。反応混合物を室温に加温し、1 時間攪拌しながら保持した。別のシュウ酸クロリド (60 μL) を混合物に加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌した。混合物を -10 °C に冷却した。混合物を通して 5 分間アンモニアガスを泡立てた。反応液を 30 分間攪拌しながら -10 °C で保持した。混合物を室温に加温し、次いで水で希釈した。物質を酢酸エチルで 3 回抽出し、水相を廃棄した。物質を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を灰色がかった白色固形物として収率 79% で得た。

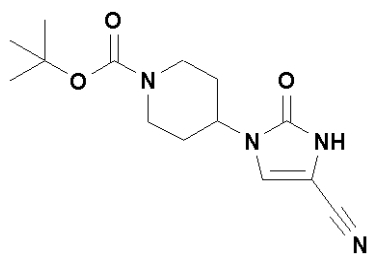
20

MS (M-H)⁻ = 309.2.

【0211】

中間体 175

【化198】



30

4-(4-cyano-2,3-dihydroimidazol-1-yl) piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

4-(4-(tert-butoxycarbonyl)-2,3-dihydroimidazol-1-yl) piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (175 mg, 0.564 mmol) を、ピペリジン (3.0 mL) 中で懸濁した。オキシ塩化リン (53 μl, 0.569 mmol) を混合物に滴下して加えた。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。反応液を水の滴下によってクエンチした。物質を酢酸エチルで 2 回抽出し、水相を廃棄した。物質を、塩酸 (1 N)、食塩水で連続して洗浄し、水相を廃棄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を白色固形物として収率 29% で得た。

40

MS (M-H)⁻ = 291.1.

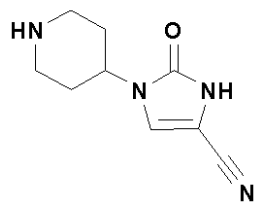
【0212】

50

中間体 176

【化199】

HCl



2-オキソ-1-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル塩酸塩 10

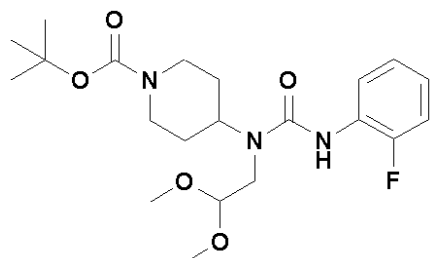
4-(4-シアノ-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(45mg、0.154mmol)を、酢酸エチル(5.0mL)に溶解した。4M塩化水素の1,4-ジオキサン溶液(10mL、40mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。液体をデカントした。残存する固形物をメタノールに溶解し、次いでより小さなフラスコに移した。物質をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジクロロメタンで処理し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を黄色固形物として定量的収率で得た。

MS (M+H)⁺ = 193.0.

【0213】

中間体 177

【化200】



4-(1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレイド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル 30

20%ホスゲンのトルエン溶液(4.0mL、7.6mmol)を、酢酸エチル(20mL、205mmol)で希釈した。2-フルオロアニリン(0.600mL、6.2mmol)を混合物に1回に加え、白色沈殿をもたらした。混合物を還流するまで加熱し、1時間攪拌しながら保持した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を少量のジクロロメタンに溶解した。生じた溶液を、4-(2,2-ジメトキシエチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.99g、6.9mmol)、ジクロロメタン(30mL)および炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)の混合物に勢いよく攪拌しながら加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。相を分離し、水相を廃棄した。物質を塩酸(1N)で2回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を黄色油として収率53%で得た。

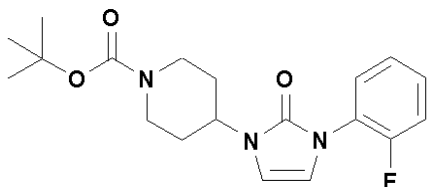
MS (M-H)⁻ = 424.1.

【0214】

中間体 178

40

【化 2 0 1】



4-(3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

4-(1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレイド) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.39 g、3267 μmol) を、水 (8.0 mL) とメタンスルホン酸 (8.0 mL、123281 μmol) の混合物に溶解した。混合物を 100°C に加熱し、15 分間保持した。混合物を室温に冷却した。反応液を炭酸ナトリウム (6.15 g、58025 μmol) で中和した。混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。1,4-ジオキサン (10 mL) を混合物に加え、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (880 mg、4032 μmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間勢いよく攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液でクエンチした。物質を酢酸エチルで 2 回抽出し、水相を廃棄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を透明な無色油として収率 64% で得た。

20

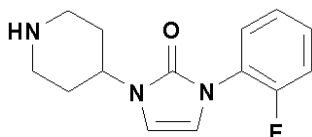
MS ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}+\text{H}$)⁺=288.1.

【0 2 1 5】

中間体 179

【化 2 0 2】

HCl



30

3-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン塩酸塩

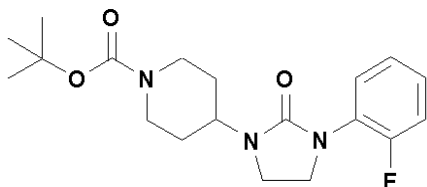
4-(3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (215 mg、594.9 μmol) を、酢酸エチル (4.0 mL) に溶解した。4 N 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (5.0 mL、20.0 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で 18 時間攪拌した。物質をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジエチルエーテル中でトリチュレートした。固形物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄した。固形物を収集し、減圧乾燥した。標題の化合物を黄褐色固形物として収率 46% で得た。

MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺= 262.0.

【0 2 1 6】

中間体 180

【化 2 0 3】



40

4-(3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

50

4-（3-（2-フルオロフェニル）-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（530 mg、1.5 mmol）を、メタノール（25 mL）に溶解した。酸化白金（IV）（28 mg、123.3 μ mol）を混合物に加えた。反応容器をパール装置上に置き、水素ガス（60 psi）で満たした。反応液を室温で4時間振とうした。さらに酸化白金（IV）（28 mg、123.3 μ mol）を混合物に加えた。反応容器をパール装置上に置き、水素ガス（60 psi）で満たした。反応液を室温で18時間振とうした。混合物を装置から取り除き、次いでセライトで濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を透明な無色油として収率45%で得た。

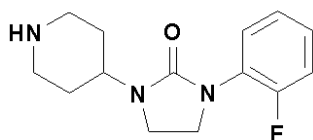
MS (M-C₄H₁₀O+H)⁺= 290.0.

【0217】

中間体181

【化204】

HCl



1-（2-フルオロフェニル）-3-（ピペリジン-4-イル）イミダゾリジン-2-オン塩酸塩

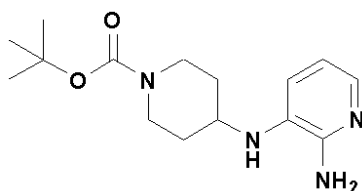
4-（3-（2-フルオロフェニル）-2-オキソイミダゾリジン-1-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（235 mg、0.647 mmol）を、酢酸エチル（3.0 mL）に溶解した。2N 塩化水素のジエチルエーテル溶液（5.0 mL、10.00 mmol）を混合物に加えた。反応液を室温で22時間攪拌した。固形物を濾去し、ジエチルエーテルで洗浄し、次いで減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率52%で得た。

MS (M+H)⁺= 264.1.

【0218】

中間体182

【化205】



4-（2-アミノピリジン-3-イルアミノ）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（9.59 g、48.1 mmol）とピリジン-2,3-ジアミン（5.0 g、45.8 mmol）を合わせて、1,2-ジクロロエタン（75 mL）に溶解した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（14.5 g、68.4 mmol）を混合物に加えた。反応液を室温で7時間攪拌した。追加のトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.60 g、16.99 mmol）を混合物に加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム（1N）でクエンチした。物質をジクロロメタンで2回抽出し、水相を廃棄した。物質を、水酸化ナトリウム（1N）、水、および食塩水で連続して洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。メタノール-ジクロロメタンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を黄褐色泡として収率48%で得た。

10

20

30

40

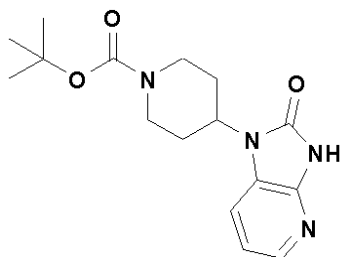
50

MS (M-H)⁻ = 291.2.

【0219】

中間体 183

【化206】



10

4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-((2-アミノピリジン-3-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (6.45 g、22.06 mmol) を、アセトニトリル (750 mL) に溶解した。N,N'-カルボニルジイミダゾール (4.2 g、25.9 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で23時間攪拌した。追加のN,N'-カルボニルジイミダゾール (4.2 g、25.9 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で66時間かけて攪拌した。物質をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解した。物質を水で2回洗浄し、水相を廃棄した。物質を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を白色泡として収率85%で得た。

20

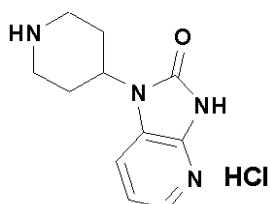
MS (M-H)⁻ = 317.2.

【0220】

中間体 184

【化207】

HCl



30

1-((ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン二塩酸塩

4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.97 g、18.75 mmol) を、メタノール (180 mL) に溶解した。4M 塩化水素の1,4-ジオキサン溶液 (50 mL、200 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。固形物を濾去し、メタノールで洗浄した。固形物を収集し、減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率87%で得た。

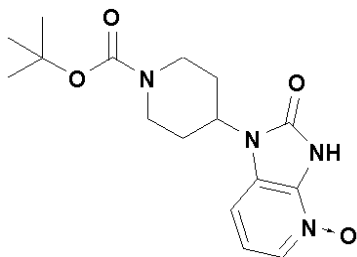
40

MS (M+H)⁺ = 219.1.

【0221】

中間体 185

【化 2 0 8】



4-(4-オキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

10

4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g、3.14 mmol) を、1,2-ジクロロエタン (50 mL) に溶解した。混合物を 0 °C に冷却した。3-クロロペルオキシ安息香酸 (1.67 g、9.68 mmol) を混合物に 1 回で加えた。氷浴を取り除き、混合物を室温に加温した。反応液を室温で 4 時間攪拌した。反応液をチオ硫酸ナトリウム (1 N) でクエンチした。炭酸水素ナトリウム水溶液を混合物に加えた。物質をジクロロメタンで 3 回抽出し、水相を廃棄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 70 % で得た。

MS (M-H)⁻ = 333.3.

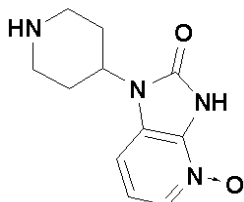
【0 2 2 2】

20

中間体 1 8 6

【化 2 0 9】

HCl



4-オキシ-1-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩

30

4-(4-オキシ-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (730 mg、2.183 mmol) を、メタノール (30 mL) および 4 M 塩化水素の 1,4-ジオキサン混合溶液 (15 mL、60.0 mmol) に溶解した。反応液を室温で 18 時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣を、熱イソプロパノール (25 mL) 中でトリチュレートした。混合物を室温に冷却した。固形物を濾去し、イソプロピルアルコールおよびジエチルエーテルで連続して洗浄した。固形物を減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率 77 % で得た。

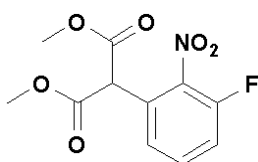
MS (M+H)⁺ = 235.3.

40

【0 2 2 3】

中間体 1 8 7

【化 2 1 0】



2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル

1,3-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (2.83 g、17.79 mmol) を、N

50

、N-ジメチルホルムアミド（25 mL）に溶解した。炭酸カリウム（2.49 g、18.02 mmol）を混合物に加え、続いてマロン酸ジメチル（2.033 mL、17.79 mmol）を加えた。混合物を65℃に加熱し、24時間保持した。混合物を室温に冷却した。反応液を塩酸（1N）でクエンチした。物質をジエチルエーテルで3回抽出し、水相を廃棄した。物質を水で2回洗浄し、水相を廃棄した。物質を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣をヘキサンで結晶化した。固形物を濾去し、ヘキサンで洗浄した。標題の化合物を黄色結晶として収率52%で得た。

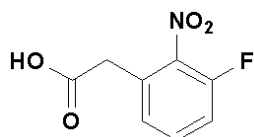
MS (M-H)⁻ = 270.1.

【0224】

10

中間体188

【化211】



2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)酢酸

2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル（2.53 g、9.33 mmol）を水（20 mL）中で懸濁した。濃塩酸（20 mL、653 mmol）を混合物に加えた。反応液を還流するまで加熱し、5時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。物質をジエチルエーテルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣を、5:1 ヘキサン:酢酸エチルから結晶化した。固形物を濾去し、ヘキサンで洗浄し、次いで減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率90%で得た。

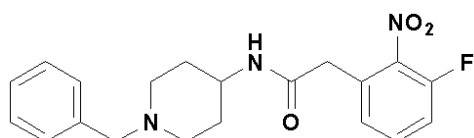
20

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 3.85 (s, 2 H) 7.08 - 7.19 (m, 1 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.38 - 7.55 (m, 1 H).

【0225】

中間体189

【化212】



30

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アセトアミド

2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)酢酸（1.17 g、5.88 mmol）を、テトラヒドロフラン（50 mL）に溶解した。N,N'-カルボニルジイミダゾール（1.06 g、6.54 mmol）を混合物に1回で加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。1-ベンジルピペリジン-4-アミン（1.15 mL、6.09 mmol）を混合物に1回で加えた。反応液を室温で1.25時間攪拌した。反応液を水でクエンチした。物質をジエチルエーテルで2回抽出し、水相を廃棄した。物質を水で1回洗浄し、食塩水で1回洗浄し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を琥珀油として収率99%で得た。

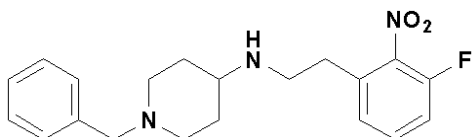
40

MS (M+H)⁺ = 372.4.

【0226】

中間体190

【化 2 1 3】



N-(3-フルオロ-2-ニトロフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン

N-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-2-(3-フルオロ-2-ニトロフェニル)アセトアミド(2.19g、5.90mmol)を、テトラヒドロフラン(40mL)に溶解した。混合物を60℃に加熱した。クロロトリメチルシラン(2.7mL、21.27mmol)を混合物に加え、続いて水素化ホウ素リチウム(7.2mL、14.40mmol)を加えた。混合物を2時間攪拌しながら60℃で保持した。反応液をメタノール(2mL)でクエンチした。水(4.0mL、222mmol)を混合物に加え、続いて濃塩酸(4.0mL、47.4mmol)を加えた。混合物を還流するまで加熱し、3時間攪拌しながら保持した。混合物を室温に冷却した。反応液を水酸化ナトリウム(10N、5mL)で塩基性にした。混合物を室温で15分間攪拌した。反応層を分液し、水相を廃棄した。有機相をロータリーエバポレーターで濃縮した。アンモニアのメタノール-ジクロロメタン溶液(2M)で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を灰色油として収率38%で得た。

10

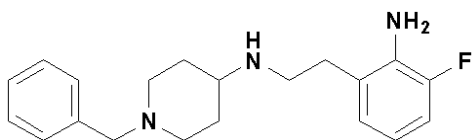
MS (M+H)⁺= 358.4.

【0 2 2 7】

20

中間体 1 9 1

【化 2 1 4】



N-(2-アミノ-3-フルオロフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン

N-(3-フルオロ-2-ニトロフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン(800mg、2.238mmol)を、メタノール(30mL)に溶解した。酸化白金(IV)(18.5mg、0.081mmol)を混合物に加えた。反応容器をパール装置上に置き、水素ガス(60psi)で満たした。反応液を室温で1時間20分振とうした。反応液を装置から取り除いた。混合物をPVDF膜(0.45μm)を通して濾過した。濾液を乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を灰色油として収率97%で得た。

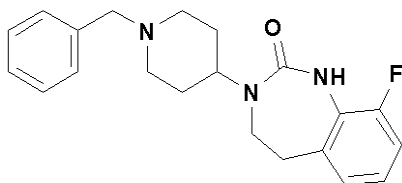
30

MS (M+H)⁺= 328.5.

【0 2 2 8】

中間体 1 9 2

【化 2 1 5】



40

3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-9-フルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン

N-(2-アミノ-3-フルオロフェネチル)-1-ベンジルピペリジン-4-アミン(700mg、2.138mmol)を、アセトニトリル(50mL)に溶解した。N,N'-カルボニルジイミダゾール(380mg、2.344mmol)を混合物に1回で加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。別のN,N'-カルボニルジイミダゾール(50mg)を混合物に加えた。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解した。混合物を水で2回洗浄し、水

50

相を廃棄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。残渣をテトラヒドロフランに溶解した。濃塩酸（数滴）を混合物に加えた。固形物をトリチュレートし、濾過し、次いでテトラヒドロフランで洗浄した。濾過ケーキを通して15分間空気を吸引した。固形物を水に溶解した。混合物を水酸化ナトリウム（1N）で塩基性にした。物質をジクロロメタンで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を紫色がかった泡として収率72%で得た。

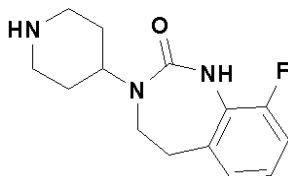
MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 354.4$.

【0229】

中間体193

【化216】

HCl



9-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン塩酸塩

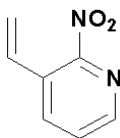
3-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-9-フルオロ-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(530mg、1.500mmol)を、1,2-ジクロロエタン(10mL)中で懸濁した。混合物を0℃に冷却した。クロロギ酸1-クロロエチル(175μl、1.603mmol)を混合物に滴下して加えた。次いで反応液を還流するまで加温し、45分間保持した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をメタノール(10mL)に溶解した。反応液を還流するまで加温し、3時間攪拌しながら保持した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。残渣をアセトン(20mL)で処理し、還流するまで20分間加温した。生じた固形物を濾去し、アセトンで洗浄した。標題の化合物を黄褐色固形物として収率67%で得た。

MS $(\text{M}+\text{H})^+ = 264.4$.

【0230】

中間体194

【化217】



2-ニトロ-3-ビニルピリジン

3-ブromo-2-ニトロピリジン(1.015g、5.0mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム(1.390g、5.00mmol)、および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.351g、0.500mmol)を合わせた。混合物をアセトニトリル(10mL)中で懸濁させた。窒素のフローによって脱気しながら、混合物を室温で30分間攪拌した。トリブチル(ビニル)スズ(1.754mL、6.00mmol)を加え、混合物をさらに5分間脱気した。バイアルをキャップし、90℃で4時間加熱した。溶媒を混合物から除去した。残渣をジクロロメタンに溶かした。物質を食塩水で洗浄し、水相を廃棄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。シリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を黄褐色固形物として収率68%で得た。

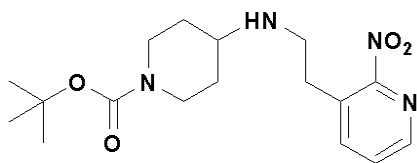
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.39 (dd, $J=4.58, 1.53$ Hz, 1H) 8.06 (dd

, J=7.94, 1.53 Hz, 1 H) 7.55 (dd, J=7.93, 4.58 Hz, 1 H) 6.90 (dd, J=17.24, 11.14 Hz, 1 H) 5.82 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 5.55 (d, J=10.99 Hz, 1 H).

【0231】

中間体 195

【化218】



10

4-(2-(2-(2-nitro-3-vinylpyridin-3-yl)ethylamino)pyperidine-1-carboxylate) tert-butyl ester

2-nitro-3-vinylpyridine (0.300 g, 2 mmol), 4-aminopyperidine-1-carboxylate tert-butyl ester (0.601 g, 3.00 mmol), and ethanol (5 mL) were combined. Triethylamine (0.836 mL, 6.00 mmol) was added. The mixture was capped and heated at 90 °C for 62 hours. Then, 4-aminopyperidine-1-carboxylate tert-butyl ester (0.601 g, 3.00 mmol) and triethylamine (0.836 mL, 6.00 mmol) were added, and the mixture was heated at 90 °C for 20 hours. The mixture was concentrated on a rotary evaporator. The residue was purified by silica gel chromatography to give the title compound as a yellow solid in 48% yield.

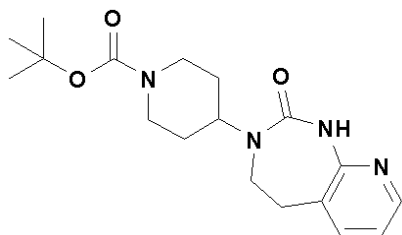
20

¹H NMR (500 MHz, chloroform-d) δ ppm 8.38 (dd, J=4.58, 1.53 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=7.63, 1.53 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=7.63, 4.58 Hz, 1 H) 3.92 (s, 2 H) 2.85 - 2.98 (m, 3 H) 2.75 (t, J=11.75 Hz, 2 H) 2.50 - 2.62 (m, 1 H) 1.75 (d, J=12.51 Hz, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.00 - 1.27 (m, 4 H).

【0232】

中間体 196

【化219】



30

4-(2-(2-(2-(2-(2-(2-nitro-3-vinylpyridin-3-yl)ethylamino)pyperidine-1-carboxylate)tert-butyl ester)pyperidine-1-carboxylate)tert-butyl ester

4-(2-(2-(2-nitro-3-vinylpyridin-3-yl)ethylamino)pyperidine-1-carboxylate) tert-butyl ester (0.561 g, 1.601 mmol) was dissolved in methanol (60 mL). A 10% w/v suspension of activated carbon in the mixture was added. The reaction vessel was filled with hydrogen gas (2 atm). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The reaction mixture was filtered and concentrated. The residue was dissolved in acetonitrile (100 mL). Triethylamine (0.672 mL, 4.82 mmol) was added to the mixture, followed by N,N'-carbonyldiimidazole (0.32 g, 1.97 mmol, 1.2 equiv). After 1.5 hours, another 0.32 g (1.97 mmol, 1.2 equiv) of N,N'-carbonyldiimidazole was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Then, another 0.32 g (1.97 mmol) of N,N'-carbonyldiimidazole and 0.672 mL (4.82 mmol) of triethylamine were added, and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. Finally, 0.32 g (1.97 mmol) of N,N'-carbonyldiimidazole and 350 μL (2.51 mmol) of triethylamine were added to the reaction mixture. The mixture was stirred at room temperature for 20 hours.

40

50

液を室温で 6 8 時間攪拌した。すべての溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。アンモニアのメタノール-ジクロロメタン溶液 (2 M) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を灰色がかった白色の固形物として収率 92 % で得た。

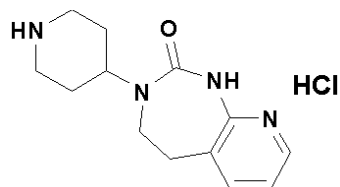
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- D) δ ppm 8.20 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.33 (d, $J=7.63$ Hz, 1 H) 6.82 (dd, $J=7.48, 4.73$ Hz, 1 H) 4.35 - 4.50 (m, 1 H) 4.19 (bs, 2 H) 3.37 - 3.48 (m, 2 H) 2.87 - 2.92 (m, 2 H) 2.71 - 2.83 (m, 2 H) 1.72 (d, $J=10.38$ Hz, 2 H) 1.50 - 1.63 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H).

【0233】

中間体 197

【化220】

HCl



3-((ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-イル)-オンニ塩酸塩

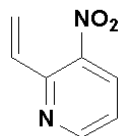
4-((2-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピリド[2,3-d][1,3]ジアゼピン-3(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.51 g、1.472 mmol) をジクロロメタン (8 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (2 mL、26.0 mmol) を溶液に加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。すべての揮発物をロータリーエバポレーターで除去した。残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。2 M 塩化水素のジエチルエーテル溶液 (2.58 mL、5.15 mmol) を混合物に加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌し、次いですべての揮発物を除去した。生じた灰色がかった白色の固形物を無水ジエチルエーテルで 4 回洗浄して、標題の化合物を白色固形物として収率 99 % で得た。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm 8.01 - 8.29 (m, 2 H) 7.38 (t, $J=6.71$ Hz, 1 H) 4.63 - 4.88 (m, 2 H) 4.29 - 4.53 (m, 1 H) 3.61 - 3.71 (m, 2 H) 3.45 - 3.62 (m, 2 H) 3.01 - 3.27 (m, 4 H) 1.93 - 2.21 (m, 4 H).

【0234】

中間体 198

【化221】



3-ニトロ-2-ビニルピリジン

オープン乾燥した (oven dried) バイアル (20 mL) に、2-クロロ-3-ニトロピリジン (0.793 g、5 mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム (1.390 g、5.00 mmol)、および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.351 g、0.500 mmol) を加えた。バイアルの底に挿入した針を通して窒素のフローによって脱気しながら、アセトニトリル (10 mL) の添加後、生じた混合物を室温で 30 分間攪拌した。トリブチル(ビニル)スズ (1.754 mL、6.00 mmol) を加え、混合物をさらに 5 分間脱気した。バイアルをキャップし、2 時間 90 °C で加熱した。すべての溶媒を除去した。残渣をジクロロメタンに溶解し、食塩水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過した。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を暗褐色油として収率 67 % で得た。

10

20

30

40

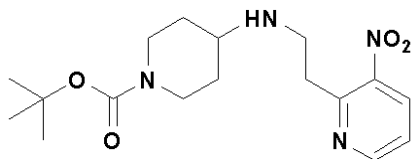
50

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.77 (dd, $J=4.58, 1.53$ Hz, 1 H) 8.18 (dd, $J=8.24, 1.53$ Hz, 1 H) 7.06 - 7.57 (m, 2 H) 6.63 (dd, $J=16.79, 1.83$ Hz, 1 H) 5.74 (dd, $J=10.68, 1.83$ Hz, 1 H).

【0235】

中間体 199

【化222】



10

4-((2-((3-ニトロピリジン-2-イル)エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

オープン乾燥したバイアル (10 mL) に、3-ニトロ-2-ビニルピリジン (0.300 g、2 mmol)、4-アミノ-1-Boc-ピペリジン (0.601 g、3.00 mmol)、およびエタノール (5 mL) を加えた。トリエチルアミン (0.843 mL、6.00 mmol) を加え、バイアルをキャップし、24 時間 90 °C で加熱した。溶媒をロータリーエバポレーターで混合物から除去した。アンモニアのメタノール-ジクロロメタン溶液 (2 M) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を収率 74 % で得た。

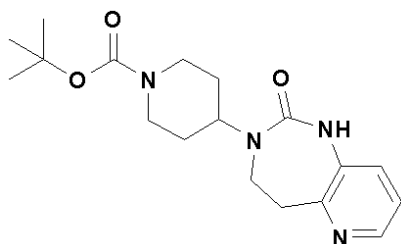
20

^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.73 (dd, $J=4.58, 1.53$ Hz, 1 H) 8.19 (dd, $J=8.24, 1.22$ Hz, 1 H) 7.33 (dd, $J=8.24, 4.58$ Hz, 1 H) 3.95 (bs, 2 H) 3.30 (t, $J=6.87$ Hz, 2 H) 3.10 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H) 2.78 (t, $J=11.60$ Hz, 2 H) 2.56 - 2.69 (m, 1 H) 1.76 - 1.84 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H) 1.13 - 1.27 (m, 2 H).

【0236】

中間体 200

【化223】



30

4-((2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロピリド [3,2-d] [1,3] ジアゼピン-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-((2-((3-ニトロピリジン-2-イル)エチルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.864 g、2.466 mmol) をメタノール (50 mL) に溶解した。10 % パラジウム炭素 (0.3 g、0.28 mmol) を混合物に加えた。反応容器をパール装置上に置き、水素ガス (2 atm) で満たした。反応液を室温で 16 時間振とうした。反応混合物をセライトパッドを通して 2 回濾過した。濾液を濃縮して、黄褐色固形物を生じた。残渣 (808 mg、2.52 mmol) をアセトニトリル (200 mL) に溶解した。トリエチルアミンを混合物 (1.05 mL、7.56 mmol) に加え、続いて N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.50 g、3.08 mmol) を加えた。反応液を室温で 5 時間攪拌した。さらに N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.50 g、3.08 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で 16 時間攪拌した。さらに N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.50 g、3.08 mmol) を反応混合物に加え、続いてトリエチルアミン (1.05 mL、7.56 mmol) を加えた。反応液を室温で 20 時間攪拌した。さらに N, N'-カルボニルジイミダゾール (0.50 g、3.08 mmol) を混合物に加え、続いてトリエチルアミン (0.50 mL、3

40

50

． 58 mmol) を加えた。反応液を室温で 68 時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。アンモニアのメタノール-ジクロロメタン溶液 (2 M) で溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を灰色がかった白色固形物として収率 93 % で得た。

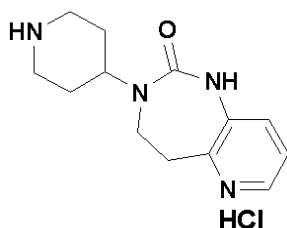
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 8.05 - 8.13 (m, 2 H) 7.21 (d, $J=7.94$ Hz, 1 H) 7.01 (dd, $J=8.24, 4.58$ Hz, 1 H) 4.29 - 4.44 (m, 1 H) 4.19 (bs, 2 H) 3.44 - 3.51 (m, 2 H) 3.08 - 3.17 (m, 2 H) 2.76 (m, 2 H) 1.71 (d, $J=10.99$ Hz, 2 H) 1.53 - 1.65 (m, 2 H) 1.42 (s, 9 H).

【0237】

中間体 201

【化224】

HCl



3 - (ピペリジン-4-イル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 2-d] [1, 3] ジアゼピン-2 (3 H) - オンニ塩酸塩

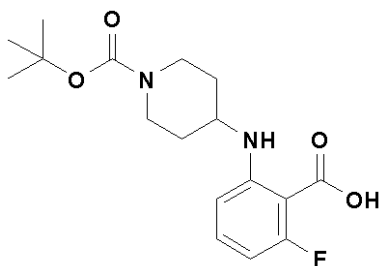
4 - (2-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 2-d] [1, 3] ジアゼピン-3 (2 H) - イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.814 g, 2.350 mmol) をジクロロメタン (8.0 mL) に溶解した。トリフルオロ酢酸 (2.0 mL, 26.0 mmol) を室温で混合物に加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌した。すべての揮発物を除去し、残渣をジクロロメタン (10 mL) に溶解した。2 M 塩化水素のジエチルエーテル溶液 (4.11 mL, 8.22 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で 15 分間攪拌し、すべての揮発物を除去した。生じた灰色がかった白色の固形物を無水ジエチルエーテルで 4 回洗浄した。標題の化合物を白色固形物として収率 88 % で得た。

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm 8.28 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 1 H) 4.30 - 4.41 (m, 1 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.51 - 3.62 (m, 2 H) 3.34 - 3.41 (m, 2 H) 3.09 - 3.20 (m, 2 H) 1.98 - 2.14 (m, 4 H).

【0238】

中間体 202

【化225】



2 - (1 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イルアミノ) - 6-フルオロ安息香酸

2-アミノ-6-フルオロ安息香酸 (2.01 g, 12.93 mmol) と 4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.15 g, 25.9 mmol) を合わせて、メタノール (50 mL) に溶解した。シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (1.625 g, 25.9 mmol) を室温で 1 回で加えた。反応液を室温で 1 時間攪拌した。溶

10

20

30

40

50

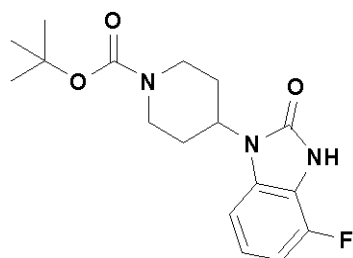
媒を減圧留去した。生じた泡をジクロロメタン（170 mL）と水酸化ナトリウム（1 N、65 mL）の間で分液した。層を分離した。ジクロロメタン層を水（2×65 mL）で抽出した。水層を合わせて、クエン酸でおよそ pH 3 に酸性化した。水層を酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。酢酸エチル層を合わせて、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、濾過し、乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を灰色がかった白色固形物として収率 92% で得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.18 - 7.28 (m, 1 H) 6.57 (d, $J=8.56$ Hz, 1 H) 6.27 (dd, $J=11.58, 8.06$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.95 (m, 2 H) 3.56 - 3.67 (m, 1 H) 3.00 - 3.15 (m, 2 H) 1.93 - 2.04 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.31 - 1.43 (m, 2 H).

【0239】

中間体 203

【化226】



4-(4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルアミノ)-6-フルオロ安息香酸 (1.081 g、3.19 mmol) とトリエチルアミン (0.534 mL、3.83 mmol) を合わせて、トルエン (20 mL) 中で懸濁させた。アジドリン酸ジフェニル (0.826 mL、3.83 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で 35 分間攪拌した。反応液を 1 時間 80 °C に加熱した。溶媒を減圧留去した。酢酸エチル-ヘキサンで溶離するシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題の化合物を白色固形物として収率 97% で得た。

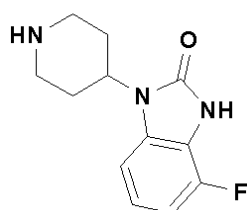
^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 9.64 (s, 1 H) 6.94 - 7.02 (m, 1 H) 6.91 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H) 6.82 (t, $J=9.15$ Hz, 1 H) 4.42 - 4.54 (m, 1 H) 4.31 (d, $J=10.07$ Hz, 2 H) 2.86 (t, $J=12.67$ Hz, 2 H) 2.21 - 2.35 (m, 2 H) 1.78 - 1.87 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H).

【0240】

中間体 204

【化227】

HCl



4-フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン塩酸塩

4-(4-フルオロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.03 g、3.07 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解した。4 N 塩化水素の 1,4-ジオキサン溶液 (8 mL、32 mmol) を室温で反応液に加えた。反応液を室温で 5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した。標題の化合物を白色固形物として定量的収率で得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 7.14 (d, $J=8.81$ Hz, 1 H) 7.00 - 7.10 (m, 1 H) 6.80

10

20

30

40

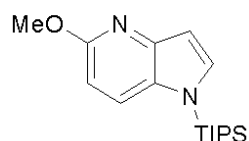
50

- 6.92 (m, 1 H) 4.48 - 4.63 (m, 1 H) 3.52 - 3.60 (m, 2 H) 3.16 - 3.26 (m, 2 H) 2.64 - 2.82 (m, 2 H) 2.04 (dd, J=12.46, 1.89 Hz, 2 H).

【0241】

中間体205

【化228】



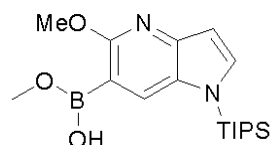
5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン 10
 5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (4.0 g、27.0 mmol) の THF 溶液 (50 mL) に、NaH (60%、1.30 g、32.4 mmol) を、小さく分けて 0℃ で 10 分かけて加えた。生じた混合物を N₂ 下で 1 時間攪拌し、続いて TIPS-Cl (6.86 mL、32.4 mmol) を、無溶媒でシリンジを通して、0℃ で 2 分かけて滴下して加え、さらに 1 時間攪拌した。反応液を飽和 NH₄Cl (50 mL) でクエンチし、Et₂O (500 mL) で抽出した。抽出物を食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ロータリー減圧器 (rotary vacuo) で濃縮し、残渣を、20~75% EtOAc/ヘキサン (1600 mL) で溶離するバイオタージフラッシュコレクター (Flash Collector) で精製して、予想される生成物、5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (8.25 g、100%) 20
 を得た。

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.11 (d, J=7.55 Hz, 19 H) 1.57 - 1.67 (m, J=7.55, 7.55, 7.55, 7.55 Hz, 3 H) 3.98 (s, 3 H) 6.54 (d, J=9.06 Hz, 1 H) 6.67 (d, J=3.02 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=3.27 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=9.06 Hz, 1 H); 質量分析 305.1 (MH⁺) C₁₇H₂₈N₂O Si についての計算値 304.2.

【0242】

中間体206

【化229】



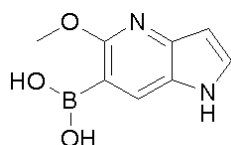
5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン 30
 -6-イルボロン酸水素メチル
 5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン (5.01 g、16.45 mmol) の THF 無色溶液 (100 mL) に、第二 BuLi (21.15 mL、29.6 mmol) を -78℃ で N₂ 下、5 分かけて滴下して加えて、橙色溶液を得、混合物を 30 分間攪拌し、続いてトリメチルホウ酸 (3.31 mL、29.6 mmol) を、シリンジを通して 1 分かけて滴下して加えた。生じた明橙色溶液を -78℃ で 1 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl (30 mL) でクエンチし、H₂O/Et₂O 40
 (100 mL/150 mL) の間で分液した。分離後、有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、ロータリー減圧器で濃縮し、10~50% EtOAc/ヘキサン (1300 mL) で溶離するバイオタージフラッシュコレクターで精製して、予想される生成物、5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸水素メチル (2.5 g、42%) を無色で高粘度のゴム (thick gum) として得た。

質量分析 363.24 (MH⁺) C₁₈H₃₁BN₂O₃ Si についての計算値 362.22.

【0243】

中間体207

【化 2 3 0】



5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸

5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸水素メチル(1.5 g、4.14 mmol)(65236-015より)のTHF溶液(10 mL)を、HCl(4 M, 4-ジオキサン溶液)で0℃で1時間処理し、LC/MSでチェックし(〜50% 変換率)、それゆえ追加の1.3 mL HCl(4 M, 4-ジオキサン溶液)を加え、終夜室温で攪拌した。大部分の溶媒をロータリー減圧器で除去し、白色固形物としての残渣をEt₂O(3 mL)でトリチュレートし、濾過およびEt₂O(2×3 mL)で洗浄して、予想される生成物、5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(0.78 g、98%)を白色固形物として得た。

10

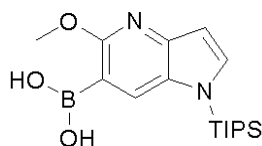
¹H-NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.04 - 1.12 (m, 1 H) 1.18 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 4.28 - 4.33 (m, 4 H) 6.74 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=3.05 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H); 質量分析 193.20 C₈H₉BN₂O₃についての計算値 192.07.

【0 2 4 4】

中間体 2 0 8

20

【化 2 3 1】



5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸

5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(500 mg、2.60 mmol)のテトラヒドロフラン白色懸濁液(25 mL)に、水素化ナトリウム(281 mg、11.72 mmol)を何回かに分けて0℃で加え、生じた薄灰色懸濁液を30分間攪拌し、続いてクロロトリイソプロピルシラン(2260 mg、11.72 mmol)を、シリンジを通して30秒かけて、N₂下で滴下して加えた。懸濁液としての混合物を0℃で2時間攪拌し続け、LC/MSで決定されるように変換を完了した。反応液を飽和NH₄Cl(10 mL)で注意してクエンチし、Et₂O(2×50 mL)で抽出し、有機溶液を合わせて、食塩水(20 mL)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ロータリー減圧器で濃縮して、予想される生成物、5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(900 mg、99%)を灰色ゴムとして得た。

30

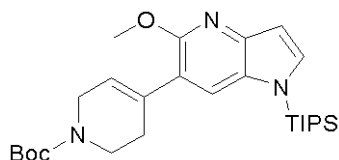
¹H-NMR (500 MHz, クロロホルム-D) s ppm 1.11 (d, J=7.63 Hz, 21 H) 1.62 - 1.72 (m, 3 H) 4.03 - 4.10 (m, 2 H) 6.67 (d, J=3.36 Hz, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 7.43 (d, J=3.05 Hz, 1 H); 質量分析 349.21 (MH⁺) C₁₇H₂₉BN₂O₃Siについての計算値 348.2.

40

【0 2 4 5】

中間体 2 0 9

【化 2 3 2】



4-(5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピ

50

リジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸tert-ブチル

5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(900mg、2.58mmol)に、炭酸ナトリウム(548mg、5.17mmol)、塩化リチウム(219mg、5.17mmol)、4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸tert-ブチル(856mg、2.58mmol)および脱気1, 4-ジオキサン(deairared 1,4-dioxane)(15mL)を室温に加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(149mg、0.1297mol)、およびH₂O(1mL)を加えた。生じた薄茶色混合物を80℃で2時間攪拌し、LC/MSで決定されるように変換を完了した。室温に冷却した後、混合物をH₂O/EtOAc(50mL/100mL)の間で分液した。分離後、有機相を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、ロータリー減圧器で濃縮し、30~80% EtOAc/ヘキサン(1200mL)で溶離するバイオタージフラッシュコレクターで精製して、予想される生成物、4-(5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸tert-ブチル(998mg、80%)を白色固形物として得た。

10

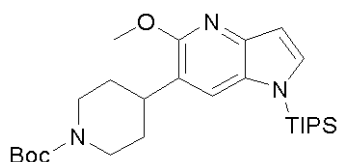
¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.12 (s, 18 H) 1.49 (s, 9 H) 2.52 (s, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 4.00 (s, 3 H) 4.09 (s, 2 H) 5.78 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H). 質量分析 486.28 (MH⁺) C₂₇H₄₃N₃O₃Siについての計算値 485.31.

20

【0246】

中間体210

【化233】



4-(5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

30

4-(5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸tert-ブチル(998mg、2.055mmol)のMeOH無色溶液(30mL)に、酸化白金(IV)(98mg、0.432mmol)を室温に加えた。混合物を、H₂下(55psi)で3時間、パールシェーカー(Par Shaker)で振とうした。混合物をMeOH(20mL)で濾過し、ロータリー減圧器で濃縮して、予想される生成物、4-(5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(995mg、100%)を薄灰色固形物として得た。

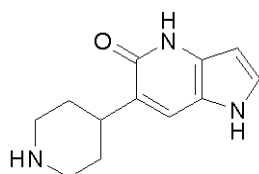
40

質量分析 488.27 C₂₇H₄₅N₃O₃Siについての計算値 487.32 (これは次の反応で用いられるのに十分な純度であった)。

【0247】

中間体211

【化234】



50

6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

4-(5-メトキシ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(130mg、0.267mmol)のCH₂Cl₂溶液(3mL)に、TMS-I(163μl、1.20mmol)を室温に加えた。生じた茶色溶液を60℃で終夜攪拌した。溶媒の一部をロータリー減圧器で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、予想される生成物、6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン(49.3mg、85%)を得た。

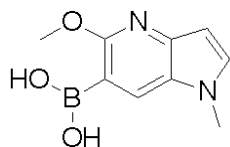
¹H-NMR(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.85(dd, J=12.84, 3.53 Hz, 2 H) 2.12(d, J=14.10 Hz, 3 H) 3.06 - 3.18(m, 4 H) 3.42 - 3.52(m, 3 H) 6.14(t, J=2.14 Hz, 1 H) 7.20(dt, J=2.96, 1.42 Hz, 1 H) 7.62(s, 1 H); 質量分析 218.14(MH⁺), C₁₂H₁₅N₃Oについての計算値 217.12.

10

【0248】

中間体212

【化235】



20

5-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸

5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(500mg、2.60mmol)のテトラヒドロフラン白色懸濁液(25mL)に、水素化ナトリウム(281mg、11.72mmol)を何回かに分けて0℃に加え、生じた薄灰色懸濁液を30分間攪拌し、続いてヨードメタン(1664mg、11.72mmol)をシリンジで滴下して加えた。混合物を0℃で2時間攪拌し続け、反応液を0℃で濃HClを用いて~pH6までクエンチし、MeOH(20mL)を加え、2分間攪拌し、生じた懸濁液をMeOH(10mL)を用いて薄層シリカゲルに通過させた。収集した溶液をロータリー減圧器で濃縮し、分取HPLCで精製して、予想される生成物、5-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(398mg、74%)を灰色ゴムとして得た。

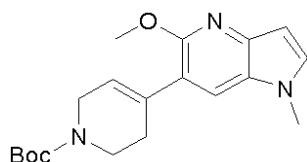
30

¹H-NMR(500 MHz, MeOD) δ ppm 3.33(ddd, J=3.20, 1.83, 1.68 Hz, 3 H) 4.24(s, 3 H) 6.62(d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.71(d, J=3.36 Hz, 1 H) 8.39(s, 1 H); 質量分析 207.16(MH⁺) C₉H₁₁BN₂O₃についての計算値 206.09.

【0249】

中間体213

【化236】



40

4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

5-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イルボロン酸(398mg、1.932mmol)に、炭酸ナトリウム(410mg、3.86mmol)、塩化リチウム(164mg、3.86mmol)、4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(640mg、1.932mmol)および脱気1,4-ジオキサン(15mL)を室温に加え、続いてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(112mg、

50

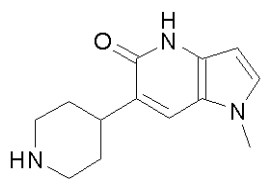
0.097 mol)、およびH₂O (1 mL)を加えた。生じた薄茶色混合物を80℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をH₂O/EtOAc (30 mL/50 mL)の間で分液し、分離した。有機層を食塩水 (10 mL)で洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄)、ロータリー減圧器で濃縮し、30~80% EtOAc/ヘキサン (1200 mL)で溶離するバイオタージ フラッシュコレクターで精製して、予想される生成物、4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (207 mg、32%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.44 - 1.51 (m, 9 H) 2.51 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 3.78 (s, 3 H) 3.93 (s, 3 H) 4.04 (s, 2 H) 4.86 (s, 1 H) 5.82 (s, 1 H) 6.39 (d, J=2.52 Hz, 1 H) 7.27 (d, J=3.27 Hz, 1 H) 7.58 (s, 1 H); 質量分析 344.18 (MH⁺) C₁₉H₂₅N₃O₃についての計算値 343.19.

【0250】

中間体 214

【化237】



1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

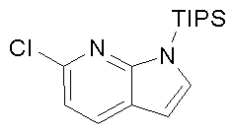
4-(5-メトキシ-1-メチル-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (104 mg、.301 mmol)のCH₂Cl₂溶液 (3 mL)に、TMS-I (123 μl、0.903 mmol)を室温に加えた。生じた茶色溶液を60℃で終夜攪拌した。溶媒の一部をロータリー減圧器で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、予想される生成物、1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン (65 mg、94%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.05 (s, 3 H) 2.13 (s, 3 H) 3.20 (s, 4 H) 3.55 (s, 3 H) 6.25 (s, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 8.01 (s, 1 H); 質量分析 232.19 C₁₃H₁₇N₃Oについての計算値 231.14.

【0251】

中間体 215

【化238】



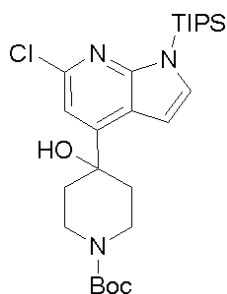
6-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.00 g、6.55 mmol)のTHF溶液 (1 mL)に、NaH (60%、0.315 g、7.86 mmol)を0℃で何回かに分けて加えた。生じた混合物を1時間攪拌し、続いて塩化トリイソプロピルシリル (1.67 mL、7.86 mmol)を無溶媒で0℃に加えた。混合物を0℃でN₂下、2時間攪拌し続け、H₂O (40 mL)でクエンチし、Et₂O (100 mL)で抽出した。分離後、有機相を食塩水 (30 mL)で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、ロータリー減圧器で濃縮し、15~30% EtOAc/ヘキサン (600 mL)で溶離するバイオタージ フラッシュコレクターで精製して、予想される生成物、6-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.51 g、75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.09 - 1.13 (m, 18 H) 1.80 (dt, $J=14.92$, 7.52 Hz, 3 H) 6.52 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=8.06$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H); 質量分析 309.19 $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{Si}$ についての計算値 308.15.

【0252】

中間体 216

【化239】



10

4-(6-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

6-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (500 mg、1.63 mmol) の THF 無色溶液 (16 mL) に、sec-BuLi を -78°C で N_2 下、6 分かけて滴下して加え、生じた黄褐色溶液を 2 時間攪拌した。4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.13 g、5.70 mmol) の THF 溶液 (3 mL) を 10 分かけて滴下して加えて、 -78°C 、 N_2 下で淡黄褐色溶液を得て、2 時間攪拌し続けた。反応液を飽和 NH_4Cl (30 mL) でクエンチし、 Et_2O (2×50 mL) で抽出した。有機相を合わせて、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、ロータリー減圧器で濃縮し、20~50% EtOAc/ヘキサン (800 mL) で溶離するバイオタージフラッシュコレクターで精製して、予想される生成物、4-(6-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (400 mg、48%) を淡黄色として得た。

20

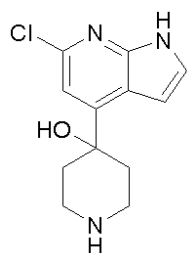
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.25 (t, $J=7.68$ Hz, 18 H) 1.64 (s, 9 H) 1.94 (dt, $J=15.17$, 7.65 Hz, 5 H) 2.33 - 2.44 (m, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 4.24 (d, $J=7.05$ Hz, 2 H) 6.88 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.41 (m, 3 H); 質量分析 508.25 (MH $^+$) $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{Si}$ についての計算値 507.27.

30

【0253】

中間体 217

【化240】



40

4-(6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール

4-(6-クロロ-1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (510 mg、1.00 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (6 mL) に、室温で TMS-I (0.43 mL、3.01 mmol) をゆっくり滴下して加え、 60°C で終夜攪拌した。溶媒の一部をロータリー減圧器で除去し、残渣を逆相分取 HPLC で精製して、予想される生成

50

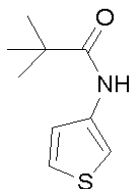
物, 4-(6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール(310mg、63%)を暗褐色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 2.02 (d, $J=14.35$ Hz, 2 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 3.42 (d, $J=11.33$ Hz, 2 H) 3.58 (d, $J=11.83$ Hz, 2 H) 4.61 (s, 2 H) 6.91 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.28 (d, $J=3.53$ Hz, 1 H); 質量分析 252.05 (MH $^+$) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}$ についての計算値 251.08.

【0254】

中間体 218

【化241】



10

N-(チオフェン-3-イル)ピバルアミド

オープン乾燥したフラスコに、3-アミノチオフェン-2-カルボン酸メチル(30g、191mmol)およびピリジン(300mL)を入れ、続いて塩化ピバロイル(25.3g、210mmol)を室温に加えた。穏和な発熱が生じ、固形物が形成された。10分後、反応混合物を N_2 下で終夜(〜20時間)還流し、週末に室温で攪拌した。大部分の溶媒をロータリー減圧器で除去した。茶色残渣を、 HCl (1N)と CH_2Cl_2 (100mL/150mL)の間で分液した。分離後、水溶液を CH_2Cl_2 (100mL)で抽出し、有機層を合わせて、食塩水(70mL)で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ロータリー減圧器で濃縮し、茶色固形物としての残渣を Et_2O (30mL)でトリチュレートし、濾過し、 Et_2O (2×10mL)で洗浄して、予想される生成物、N-(チオフェン-3-イル)ピバルアミド(15.4g、50%)を灰色がかった白色の固形物として得た。

20

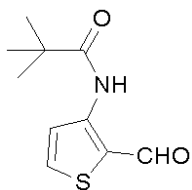
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.28 (s, 9 H) 6.98 (dd, $J=5.16, 1.39$ Hz, 1 H) 7.20 (dd, $J=5.29, 3.27$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.66 (m, 2 H); 質量分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NOS}$ についての計算値 183.07.

30

【0255】

中間体 219

【化242】



N-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)ピバルアミド

40

オープン乾燥したフラスコに、室温でN-(チオフェン-3-イル)ピバルアミド(2.0g、10.91mmol)およびTHF(50mL)を入れ、次いで淡黄褐色溶液を-78℃に冷却し、続いてn-BuLi(2.4Mヘキサン溶液、9.60mL、24.01mmol)を N_2 下で5分かけて、滴下して加えた。生じた灰色がかった白色懸濁液を1時間攪拌し、続いてDMF(3.21mL、41.5mmol)をシリンジを通して2分かけて加えた。20分で懸濁液が黄褐色溶液になり、反応混合物を室温に加温し、30分間攪拌し続けた。TLCで決定されるように変換を完了し、それゆえ反応液を飽和 NH_4Cl でクエンチし、 $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ (150mL/50mL)の間で分液し、分離後、有機溶液を食塩水で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、濃縮し、10〜40% EtOAc /ヘキサンで溶離するバイオタージフレッシュコレクターで精製して、予想される

50

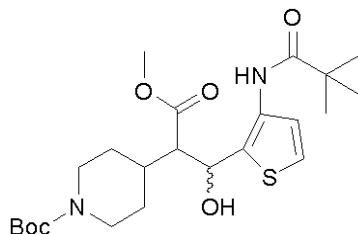
生成物、N-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)ピバルアミド(1.85g、80%)を黄褐色油として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 1.32 (s, 9 H) 7.68 (d, $J=5.19$ Hz, 1 H) 8.19 (d, $J=5.19$ Hz, 1 H) 9.71 (s, 1 H) 10.97 (s, 1 H); 質量分析 212.09(MH⁺) $\text{C}_{10}\text{H}_13\text{NO}_2\text{S}$ についての計算値 211.07.

【0256】

中間体 220

【化243】



10

4-(1-ヒドロキシ-3-メトキシ-3-オキソ-1-(3-ピバルアミドチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ジイソプロピルアミン(5.84g、8.16mL、57.7mmol)のTHF溶液(100mL)に、n-BuLi(23.10mL、57.7mmol)を-78℃でN₂下、5分かけて滴下して加え、生じた無色溶液を20分間攪拌し、続いて4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(14.62g、56.8mmol)のTHF溶液(20mL)を8分かけて滴下して加え、30分間攪拌した。他方では、N-(2-ホルミルチオフェン-3-イル)ピバルアミドのTHF淡黄色溶液に、NaH(1.99g、49.7mmol)を何回かに分けて0℃で加え、生じた赤橙色溶液を30分間攪拌した。次いでそれを4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの陰イオンに、滴下ロートを通して-78℃で、N₂下、15分かけて滴下して加えた。生じた赤橙色溶液を1時間攪拌し、TLCでチェックした。変換を完了し、反応液を飽和NH₄Cl(100mL)でクエンチし、H₂O/Et₂O(150mL/300mL)の間で分液し、分離後、有機相を食塩水(100mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、ロータリー減圧器で濃縮し、残渣を、15~60% EtOAc/ヘキサン(1400mL)、60% EtOAc/ヘキサン(600mL)で溶離するバイオタージフラッシュコレクターで精製して、4-(1-ヒドロキシ-3-メトキシ-3-オキソ-1-(3-ピバルアミドチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(21.1g、95%)の予想されるジアステレオ混合物を黄褐色泡として得た。

20

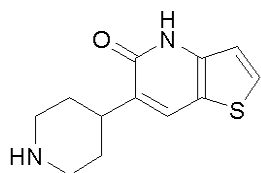
30

質量分析 469.20 (MH⁺) $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ についての計算値 468.23.

【0257】

中間体 221

【化244】



40

6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

4-(1-ヒドロキシ-3-メトキシ-3-オキソ-1-(3-ピバルアミドチオフェン-2-イル)プロパン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(10g、21.34mmol)を、MeOH(20mL)、水(20.00mL)、塩酸(濃塩酸、20mL、244mmol)に溶解し、生じた赤桃色溶液を加熱し、色が暗黄褐色に変化し、混合物を油浴中、N₂下で終夜還流し、LC/MSで決定されるように変換

50

を完了した。大部分の溶媒をロータリー減圧器で除去し、生じたゴム状の残渣を EtOAc / MeOH (10 mL / 2 mL) でトリチュレートし、濾過し、EtOAc / MeOH (10 mL / 1 mL) で洗浄して、予想される生成物、6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン(4.85 g、97%)を茶色固形物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.83 - 1.94 (m, $J=13.41, 13.13, 13.13, 3.90$ Hz, 2 H) 2.13 (d, $J=13.85$ Hz, 2 H) 3.08 - 3.19 (m, 4 H) 3.50 (dd, $J=10.58, 2.01$ Hz, 2 H) 7.08 (d, $J=6.04$ Hz, 1 H) 7.78 (d, $J=5.54$ Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H); 質量分析 235.16 (MH^+), $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$ についての計算値 234.08.

【0258】

中間体 222 および 223

【化245】



3-ブロモ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび2-ブロモ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン(250 mg、1.067 mmol)の MeOH 懸濁液(10 mL)に、シリカゲル(750 mg)および NBS (220 mg、1.236 mmol)を室温で1回で加えた。生じた黄色懸濁液を2時間攪拌して、LC/MSで決定されるように~85% 変換率を得、それゆえ反応混合物を MeOH (10 mL)で濾過し、ロータリー減圧器で濃縮した。クルードの化合物を逆相分取 HPLC で精製して、予想される生成物である位置異性体、3-ブロモ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび2-ブロモ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン(68 mg、21.6%)の分離できない混合物を得た。

質量分析 312.98 (MH^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{OS}$ についての計算値 311.99.

【0259】

中間体 224 および 225

【化246】



3-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび2-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

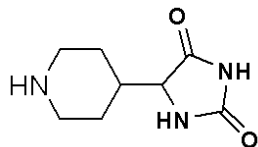
6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン(25 mg、0.107 mmol)の MeOH (5 mL) および THF (10 mL) 懸濁液に、シリカゲル(750 mg)、および NCS を室温で1回で加えた。生じた混合物を 60 °C で終夜攪拌した。懸濁液を MeOH (10 mL) で濾過し、濃縮し、逆相分取 HPLC で精製して、予想される生成物(13 mg、45.3%)である位置異性体、2-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび3-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンの分離できない混合物を黄褐色ゴムとして得た。

質量分析 253.06 (MH⁺) C₁₂H₁₃ClN₂Sについての計算値 252.05.

【0260】

中間体 226

【化247】



5-(ピペリジン-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

10

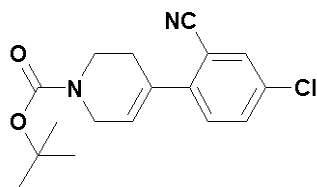
4-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g、4.7 mmol) の水 (5 mL) およびメタノール (10 mL) 混合溶液に、シアン化ナトリウム (345 mg、7 mmol) および炭酸アンモニウム (902 mg、9.4 mmol) を加え、6時間還流で加熱した。反応混合物を冷却し、大部分の溶媒を除去した。粗生成物をジクロロメタンで抽出し、乾燥し (Na₂SO₄)、溶媒を除去した。粗生成物をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) で2時間処理した。溶媒を除去し、乾燥した。

MS (ESI) 184 (M+H)⁺; R_f = 1.83.

【0261】

中間体 227

【化248】



20

4-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

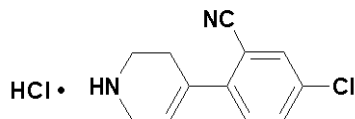
4-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを、Tetrahedron 2004, 60, 11367-11374においてボイス(Boice)らによって記載されるように製造した。

30

【0262】

中間体 228

【化249】



40

4-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン塩酸塩

丸底フラスコ中で、4-(4-クロロ-2-シアノフェニル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (160 mg、0.502 mmol) を、CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL、26.0 mmol) を加え、反応混合物は鮮黄色になった。反応液を室温で3時間攪拌した。溶媒を高真空下で蒸発させて、粘着性の緑色/灰色の残渣を得た。2N HClのエーテル溶液 (2.0 mL) で処理した。溶媒を蒸発させ、次いでEt₂Oでトリチュレートした。真空下で乾燥し、5-クロロ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾニトリル, HCl塩 (135 mg、0.529 mmol、収率105%) を薄黄色固形物として得た。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 2.81 (d, J=1.53 Hz, 2 H) 3.51 (t, J=5.95 Hz, 2 H)

50

3.92 (d, $J=2.44$ Hz, 2 H) 6.11 (s, 1 H) 7.51 (d, $J=8.55$ Hz, 1 H) 7.73 (dd, $J=8.55$, 2.14 Hz, 1 H) 7.88 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H); MS (ESI): 219 ($M+1H$); R_f = 1.01 (4分実行).

N-アルキル化エステル誘導体の製造についての一般法。ハロゲン化アルキル (Me I、Et I、n-Pr I、または臭化ベンジル、3~10当量) を、インダゾール1 (0.5 mmol) および炭酸セシウム (3.0 mmol) の攪拌した乾燥アセトニトリル懸濁液 (15 mL) に加えた。生じた懸濁液を室温で、24時間、またはTLC分析によって判断された完了まで攪拌した。次いで反応混合物を減圧濃縮し、生じた残渣を CH_2Cl_2 と H_2O の間で分液した。相を分離し、有機画分を H_2O 、食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮して、N-アルキル化付加体2および3の粗混合物を得た。これらを、EtOAcおよびヘキサン溶媒の混合物を溶離液として用いたバイオタージ@SP-1クロマトグラフィー装置の使用によって精製した。精製された化合物を、示された溶媒中で、NMR (ブルカー AC 300またはブルカー Advance 500 分光計) によって評価した。3.0×50 mm S10 カラム フェノメネックス (Phenomenex) - Lunaを備えた島津 LCを用いてLC/MSデータを得た: 10~90% B 流速 4 mL/分で3分間かけて行う。移動相A = (10% MeOH、90% H_2O 、0.1% TFA); 移動相B = (90% MeOH、10% H_2O 、0.1% TFA)。ピーク検出については220 nmでの島津 SPD-10^a検出器を用い、質量決定についてはマイクロマス (Micromass) ZMD分光計を用いた。以下の生成物を、この方法を用いて単離および評価した:

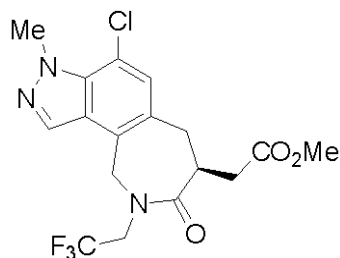
10

20

【0263】

中間体229

【化250】



30

(S)-2-(4-クロロ-3-メチル-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル) 酢酸メチル

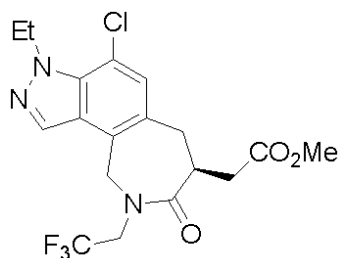
この化合物を無色固形物として収率54%で得た:

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.91 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.36 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.52 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.35 (s, 3H), 4.20 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.04 (m, 4H), 2.46 (m, 1H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.28分, ($M+H$) = 404.

【0264】

中間体230

【化251】



40

(S)-2-(4-クロロ-3-エチル-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール

50

ルー７－イル) 酢酸メチル

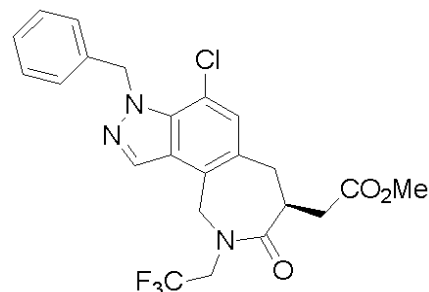
この化合物を透明油として収率４７％で得た：

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.94 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.69 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.78 (q, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.11 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). LC/MS: 単一ピーク @ 2.41分, $(\text{M}+\text{H}) = 418$.

【０２６５】

中間体２３１

【化２５２】



(S)－２－（３－ベンジル－４－クロロ－８－オキソ－９－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロアゼピノ〔３，４－ｅ〕インダゾール－７－イル) 酢酸メチル

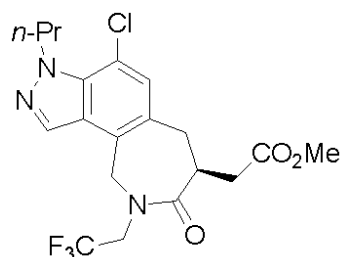
この化合物を無色油として収率４２％で得た：

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.03 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.94 (m, 2H), 5.38 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.56 (d, $J = 17\text{Hz}$), 4.10 (m, 3H), 3.89 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.46 (m, 1H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.65分, $(\text{M}+\text{H}) = 480$.

【０２６６】

中間体２３２

【化２５３】



(S)－２－（４－クロロ－８－オキソ－３－プロピル－９－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロアゼピノ〔３，４－ｅ〕インダゾール－７－イル) 酢酸メチル

この化合物を無色油として収率２５％で得た：

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.35 (d, 1H, $J = 17.0$ Hz), 4.65 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 17\text{Hz}$), 4.08 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 1.24 1.90 (h, 2H), 0.89 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz). LC/MS: 単一ピーク @ 2.73分, $(\text{M}+\text{H}) = 432$.

【０２６７】

中間体２３３

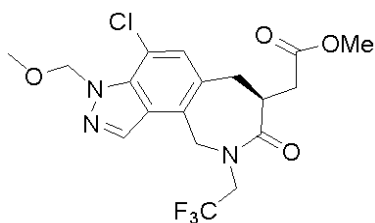
10

20

30

40

【化 2 5 4】



(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (メトキシメチル) - 8 - オキソ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) 酢酸メチル

10

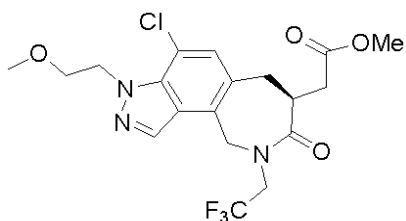
化合物を白色固形物として収率 58% で単離した:

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 2.47 (dd, $J=17.00, 5.41$ Hz, 1 H), 2.99 - 3.11 (m, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.87 - 4.07 (m, 3 H), 4.14 - 4.25 (m, 2 H), 4.38 (s, 3 H), 4.48 - 4.58 (d, $J=17.2$ Hz, 1 H), 5.38 (d, $J=17.12$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H); 質量分析 434.02 (M+H) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ についての計算値 433.1

【0 2 6 8】

中間体 2 3 4

【化 2 5 5】



20

2 - (S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - オキソ - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 3, 6, 7, 8, 9, 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 7 - イル) 酢酸メチル

この化合物を白色固形物として収率 30.9% で単離した。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 2.46 (dd, $J=16.87, 5.54$ Hz, 1 H), 2.96 - 3.07 (m, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.81 - 3.92 (m, 3 H), 4.04 - 4.15 (m, 2 H), 4.34 (d, $J=17.12$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=6.04, 3.78$ Hz, 2 H), 5.38 (d, $J=17.12$ Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H); 質量分析 448.07 (M+H) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ についての計算値 447.12.

30

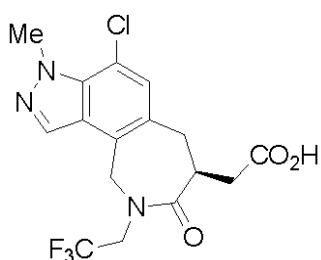
N-アルキル化酸誘導体の加水分解についての一般法。エステル (0.3 mmol) の THF 溶液 (15 mL) に、LiOH (3.0 mmol) の H_2O 溶液 (10 mL) を加えた。生じた溶液を室温で 1 時間、または TLC 分析によって判断された完了まで攪拌した。次いで溶液を最小量の HCl (0.1 N) の添加によって酸性にし、 H_2O (50 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を合わせて、 H_2O および食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥した。濾過後、揮発物を減圧留去して、通常は遊離酸を得て、それをさらに精製することなく用いた。上記のものに類似する方法で、酸を評価した。

40

【0 2 6 9】

中間体 2 3 5

【化 2 5 6】



50

(S)-2-(4-クロロ-3-メチル-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸

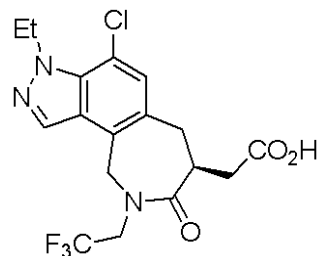
この物質を無色白色固形物として収率98%で得た：

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.2 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.41 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.12 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.12分, (M+H) = 390.

【0270】

中間体236

【化257】



(S)-2-(4-クロロ-3-エチル-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸

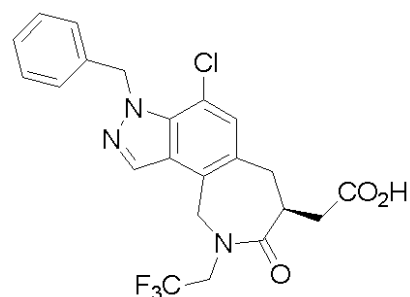
この物質を白色固形物として収率97%で単離した：

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.2 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.14 (d, J = 17.5 Hz), 2.81 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.40 (m, 3H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.30分, (M+H) = 404.

【0271】

中間体237

【化258】



(S)-2-(4-クロロ-3-ベンジル-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸

酸を無色白色固形物として収率89%で単離した：

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.2 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 5.96 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.12 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.44 (m, 1H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.51分, (M+H) = 466.

【0272】

中間体238

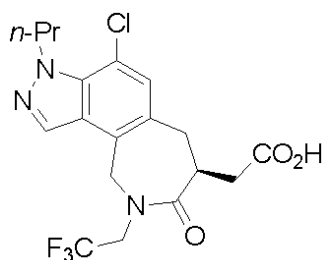
10

20

30

40

【化 2 5 9】



(S) - 2 - (4 - クロロ - 8 - オキソ - 3 - プロピル - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル) 酢酸

10

この化合物を無色固形物として収率 7 6 % で単離した :

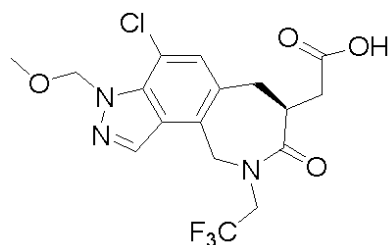
^1H NMR (500 Mhz, DMSO- d_6) δ ppm 12.2 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.42 (d, J = 17.0 Hz), 4.83 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.14 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.46分, (M+H) = 418.

【 0 2 7 3 】

中間体 2 3 9

【化 2 6 0】

20



(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (メトキシメチル) - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル) 酢酸

30

この化合物を無色のクルードの白色固形物として収率 1 0 0 % で得た。

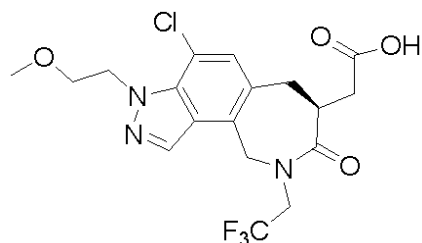
質量分析 420.26 (M+H) $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ についての計算値 419.09.

【 0 2 7 4 】

中間体 2 4 0

【化 2 6 1】

40



(S) - 2 - (4 - クロロ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 1 0 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル) 酢酸

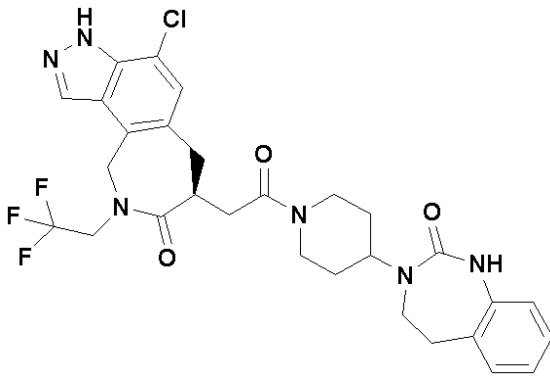
この化合物を無色のクルードの白色固形物として収率 1 0 0 % で得た。

質量分析 434.12 (M+H) $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$ についての計算値 433.1.

【 0 2 7 5 】

実施例 1

【化 2 6 2】



10

(S)-4-chloro-7-((2-oxo-2-((4-((2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d][1,3]diazepin-3-yl) piperidin-1-yl) ethyl)-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,4-e]indazole-8(3H)-one

[4-chloro-3,6,7,8,9,10-hexahydro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,9-triazepan-(S)-cyclohepta[e]indene-7-yl] acetic acid (170 mg, 0.452 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (4.0 mL) に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン (300 μ l、1.722 mmol) を混合物に加え、続いて TBTU (152 mg、0.473 mmol) を加えた。次いで 3-(piperidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-benzo[d][1,3]diazepin-2(3H)-one (155 mg、0.632 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で 45 分間攪拌した。反応液を 50% アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸) によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウムで塩基性にした。物質を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 60% で得た。

20

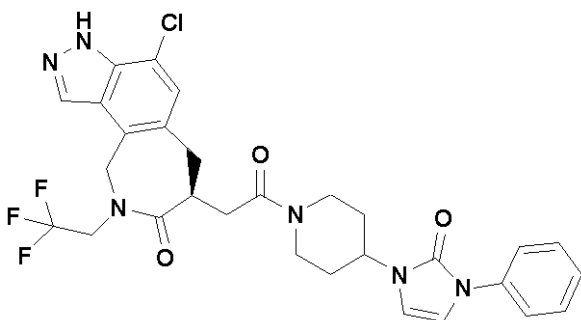
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.57 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 3 H) 6.73 - 6.84 (m, 1 H) 5.43 (d, J=16.79 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 4.41 - 4.52 (m, 1 H) 4.23 - 4.36 (m, 1 H) 4.00 - 4.14 (m, 2 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 3.34 - 3.39 (m, 2 H) 3.06 - 3.19 (m, 2 H) 2.94 - 3.04 (m, 1 H) 2.80 - 2.92 (m, 3 H) 2.53 - 2.62 (m, 1 H) 2.33 - 2.45 (m, 1 H) 1.58 - 1.84 (m, 3 H) 1.37 - 1.56 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 603.2108.

30

【0 2 7 6】

実施例 2

【化 2 6 3】



40

(S)-4-chloro-7-((2-oxo-2-((4-((2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridine-1-yl) piperidin-1-yl) ethyl)-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,4-e]

50

インダゾール-8 (3H)-オン

[4-クロロ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 9-トリアザー (S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル] 酢酸 (97 mg、258 μmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (45 μl 、258 μmol) を混合物に加え、続いて3-フェニル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2 (3H)-オン塩酸塩 (86 mg、307 μmol) を加えた。反応液を室温で3.5時間攪拌した。混合物を50% 水-アセトニトリルで希釈した。混合物を逆相分取HPLC (アセトニトリル-水-酢酸アンモニウム) によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を水で希釈した。固形物を濾去し、水で洗浄した。固形物を収集し、減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率24%で得た。

10

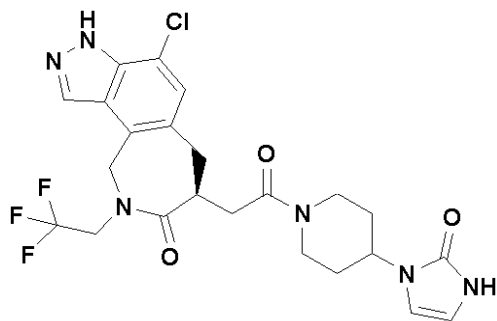
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13.56 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.72 (d, $J=7.93$ Hz, 2 H) 7.44 (t, $J=8.09$ Hz, 2 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.05 (t, $J=2.75$ Hz, 1 H) 6.86 (dd, $J=8.55, 3.05$ Hz, 1 H) 5.44 (d, $J=17.09$ Hz, 1 H) 4.86 (d, $J=17.40$ Hz, 1 H) 4.46 - 4.64 (m, 2 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 4.01 - 4.14 (m, 2 H) 3.88 - 4.00 (m, 1 H) 3.10 - 3.26 (m, 2 H) 3.02 (dd, $J=16.33, 8.70$ Hz, 1 H) 2.79 - 2.95 (m, 1 H) 2.61 - 2.73 (m, 1 H) 2.43 (dd, $J=16.48, 4.27$ Hz, 1 H) 1.73 - 1.95 (m, 3 H) 1.56 - 1.68 (m, 1 H). MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 600.8.

【0277】

20

実施例3

【化264】



30

(S)-4-クロロ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-8 (3H)-オン

1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2 (3H)-オン塩酸塩 (80 mg、0.393 mmol) を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (33.5 μl 、0.192 mmol) およびN, N-ジメチルホルムアミド (2.0 mL) の混合物中で懸濁した。次いで[4-クロロ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 9-トリアザー (S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル] 酢酸 (72 mg、0.192 mmol) を混合物に溶解した。TBTU (61.5 mg、0.192 mmol) を混合物に加え、それは急速に均一となった。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を50% アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取HPLC (アセトニトリル-水-酢酸アンモニウム) によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残渣を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率42%で得た。

40

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13.56 (s, 1 H) 9.91 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 6.48 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H) 6.33 (d, $J=2.44$ Hz, 1 H) 5.43 (d, $J=16.79$ Hz, 1 H) 4.84 (d, $J=16.79$ Hz, 1 H) 4.52 - 4.63 (m, 1 H) 4.48 (d, $J=12.51$ Hz, 1 H) 3

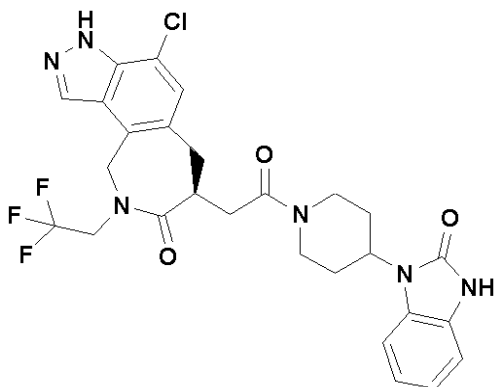
50

.99 - 4.15 (m, 3 H) 3.86 - 3.98 (m, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 2 H) 3.00 (dd, J=16.33, 8.70 Hz, 1 H) 2.79 - 2.91 (m, 1 H) 2.55 - 2.72 (m, 1 H) 2.32 - 2.48 (m, 1 H) 1.59 - 1.86 (m, 3 H) 1.43 - 1.60 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 525.1629.

【0278】

実施例 4

【化265】



10

(S)-4-クロロ-7-((2-オキソ-2-((4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

20

[4-クロロ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸(115mg、0.306mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(150μl、0.861mmol)を混合物に加え、続いて連続してTBTU(103mg、0.321mmol)および4-(2-ケト-1-ベンズイミダゾリニル)ピペリジン(74mg、0.341mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル-水-酢酸アンモニウム)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率57%で得た。

30

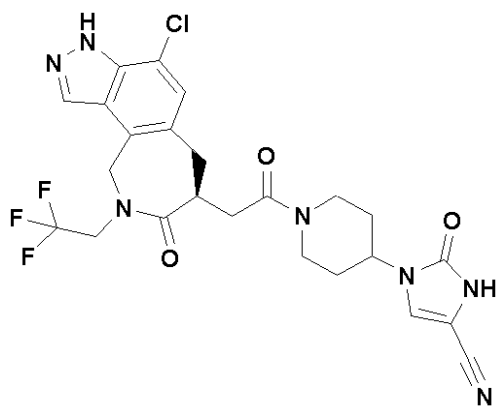
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.56 (s, 1 H) 10.84 (s, 1 H) 8.34 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 7.40 (d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.97 (s, 2 H) 6.82 - 6.96 (m, 1 H) 5.45 (d, J=17.09 Hz, 1 H) 4.86 (dd, J=16.94, 5.95 Hz, 1 H) 4.34 - 4.71 (m, 3 H) 4.09 - 4.24 (m, 1 H) 3.91 - 4.10 (m, 1 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 2.96 - 3.13 (m, 1 H) 2.83 - 2.95 (m, 1 H) 2.62 - 2.78 (m, 1 H) 2.52 - 2.59 (m, 1 H) 2.26 - 2.46 (m, 1 H) 2.01 - 2.21 (m, 1 H) 1.58 - 1.85 (m, 2 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 575.1785.

40

【0279】

実施例 5

【化 2 6 6】



10

(S)-1-(1-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル

[4-クロロ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザー(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸(62mg、0.165mmol)および2-オキソ-1-(ピペリジン-4-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-4-カルボニトリル塩酸塩(35mg、0.182mmol)を合わせて、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(28.7μl、0.165mmol)の混合物に溶解した。TBTU(53.0mg、0.165mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率10%で得た。

20

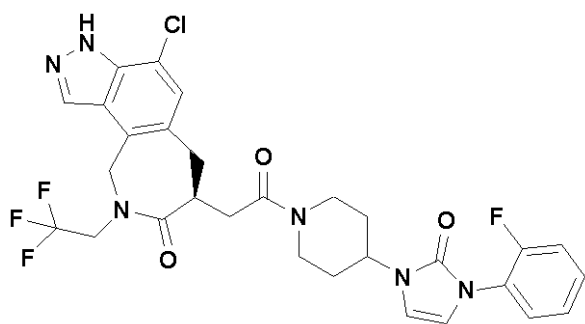
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.55 (s, 1 H) 11.13 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.81 (d, J=2.44 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 5.43 (d, J=16.79 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=17.09 Hz, 1 H) 4.52 - 4.62 (m, 1 H) 4.48 (d, J=13.12 Hz, 1 H) 4.03 - 4.18 (m, 3 H) 3.87 - 3.99 (m, 1 H) 3.08 - 3.22 (m, 2 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 2.80 - 2.92 (m, 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 2.37 - 2.45 (m, 1 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 1.64 - 1.75 (m, 1 H) 1.49 - 1.61 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 550.1603.

30

【0280】

実施例 6

【化 2 6 7】



40

(S)-4-クロロ-7-(2-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

50

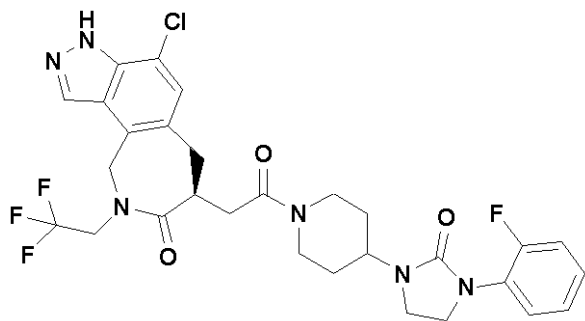
[4-クロロ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 9-トリアザー(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル] 酢酸 (84 mg、0.224 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (200 μ l、1.1 mmol) を混合物に加え、続いて TBTU (75 mg、0.224 mmol) を加えた。3-(2-フルオロフェニル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2(3H)-オン塩酸塩 (75 mg、0.252 mmol) を攪拌しながら容器に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル-水-酢酸アンモニウム) によって精製した。大きなピーク (Major peak) を単離した。アセトニトリルを画分から減圧留去した。混合物を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。物質を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 59% で得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13.56 (d, $J=1.53$ Hz, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 7.55 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.29 (t, $J=7.32$ Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.83 (d, $J=5.49$ Hz, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 5.43 (d, $J=17.09$ Hz, 1 H) 4.85 (d, $J=17.70$ Hz, 1 H) 4.41 - 4.67 (m, 2 H) 3.88 - 4.26 (m, 4 H) 3.09 - 3.26 (m, 2 H) 3.02 (dd, $J=16.33, 8.70$ Hz, 1 H) 2.80 - 2.93 (m, 1 H) 2.67 (t, $J=11.90$ Hz, 1 H) 2.38 - 2.47 (m, 1 H) 1.72 - 1.94 (m, 3 H) 1.54 - 1.70 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 619.1844.

【0281】

実施例 7

【化268】



(S)-4-クロロ-7-(2-(4-(3-(2-フルオロフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-8(3H)-オン

[4-クロロ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 9-トリアザー(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル] 酢酸 (90 mg、0.24 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (150 μ l、0.86 mmol) を混合物に加え、続いて TBTU (82 mg、0.26 mmol) を加えた。1-(2-フルオロフェニル)-3-(ピペリジン-4-イル) イミダゾリジン-2-オン塩酸塩 (80.5 mg、0.27 mmol) を攪拌しながら容器に加えた。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を50% アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル-水-酢酸アンモニウム) によって精製した。大きなピークを単離した。アセトニトリルを画分から減圧留去した。残存する水性混合物から酢酸エチルで物質を2回抽出し、水相を廃棄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 44% で得た。

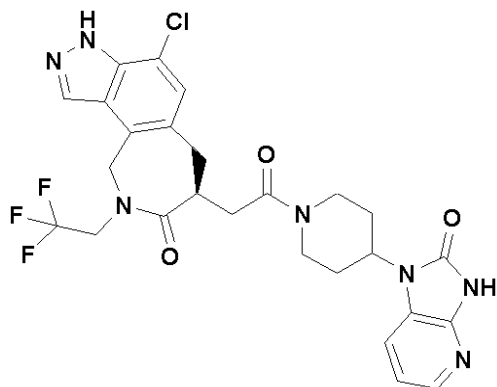
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13.56 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.49 (t, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.02 - 7.37 (m, 4 H) 5.43 (d, $J=17.09$ Hz, 1 H) 4.85 (d, $J=17.40$ Hz, 1 H) 4.53 - 4.64 (m, 1 H) 4.49 (d, $J=12.51$ Hz, 1 H) 4.03 - 4.19 (m, 2 H) 3.82 - 4.00

(m, 2 H) 3.76 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 3.44 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 3.14 (d, J=14.34 Hz, 2 H) 2.94 - 3.06 (m, 1 H) 2.74 - 2.93 (m, 1 H) 2.57 - 2.71 (m, 1 H) 2.32 - 2.45 (m, 1 H) 1.60 - 1.83 (m, 3 H) 1.39 - 1.55 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 621.2000.

【0282】

実施例 8

【化269】



10

(S)-4-クロロ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ペピリジン-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

20

[4-クロロ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸(110mg、0.293mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(200μl、1.148mmol)を混合物に加え、続いてTBTU(104mg、0.324mmol)を加えた。次いで1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン二塩酸塩(101mg、0.347mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で5時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで混合物から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率41%で得た。

30

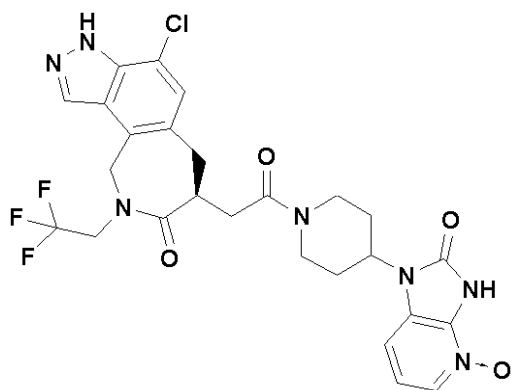
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.56 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H) 8.34 (d, J=9.77 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=82.25, 8.09 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 6.81 - 7.05 (m, 1 H) 5.45 (dd, J=17.85, 5.34 Hz, 1 H) 4.87 (dd, J=17.09, 5.49 Hz, 1 H) 4.36 - 4.65 (m, 3 H) 3.86 - 4.26 (m, 3 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 2.97 - 3.13 (m, 1 H) 2.83 - 2.96 (m, 1 H) 2.61 - 2.76 (m, 1 H) 2.51 - 2.58 (m, 1 H) 2.34 - 2.48 (m, 1 H) 2.00 - 2.32 (m, 1 H) 1.63 - 1.87 (m, 2 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 576.1738.

40

【0283】

実施例 9

【化 2 7 0】



10

(S)-4-クロロ-7-((2-オキソ-2-((4-オキシ(2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

[4-クロロ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザー(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸(87.3mg、0.232mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(120μl、0.689mmol)を混合物に加え、続いてTBTU(79.3mg、0.247mmol)を加えた。4-オキシ-1-ピペリジン-4-イル-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン塩酸塩(70.5mg、0.260mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取HPLC(水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水相から固形物を濾過した。濾過ケーキを通して空気を1.5時間吸引した。固形物を収集し、次いで高真空下で乾燥した。標題の化合物を白色固形物として得た。

20

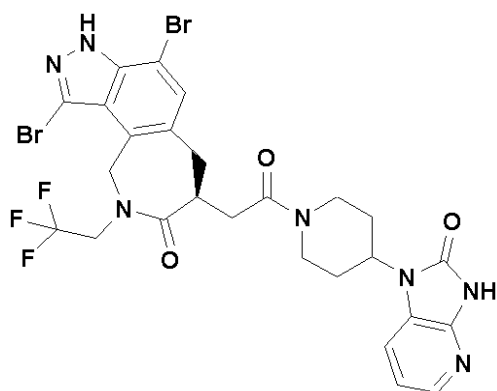
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.55 (s, 1 H) 8.34 (d, J=9.46 Hz, 1 H) 7.90 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=75.84, 8.09 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.90 - 7.07 (m, 1 H) 5.45 (dd, J=16.94, 5.95 Hz, 1 H) 4.86 (dd, J=17.55, 6.26 Hz, 1 H) 4.36 - 4.63 (m, 3 H) 3.86 - 4.24 (m, 3 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 2.96 - 3.11 (m, 1 H) 2.82 - 2.95 (m, 1 H) 2.59 - 2.76 (m, 1 H) 2.17 - 2.44 (m, 2 H) 1.91 - 2.10 (m, 1 H) 1.64 - 1.88 (m, 2 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 592.1707.

30

【0 2 8 4】

実施例 10

【化 2 7 1】



40

(S)-1,4-ジブromo-7-((2-オキソ-2-((4-((2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9

50

ー(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-8(3H)-オン

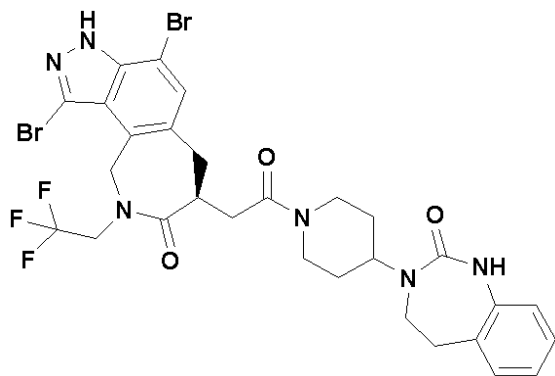
(S)-2-(1, 4-ジブロモ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(51mg、0.102mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(90 μ l、0.517mmol)を混合物に加え、続いてTBTU(36.1mg、0.112mmol)を加えた。1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-2(3H)-オン二塩酸塩(36.5mg、0.125mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で2.5時間攪拌した。反応液を50% アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率34%で得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.92 (s, 1 H) 11.56 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=6.98, 7.93 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 6.81 - 7.06 (m, 1 H) 5.54 - 5.68 (m, 1 H) 5.35 - 5.50 (m, 1 H) 4.49 - 4.63 (m, 1 H) 4.32 - 4.42 (m, 1 H) 4.20 - 4.49 (m, 1 H) 4.13 - 4.20 (m, 1 H) 3.93 - 4.14 (m, 1 H) 3.22 (d, J=16.17 Hz, 2 H) 2.97 - 3.12 (m, 1 H) 2.86 - 2.97 (m, 1 H) 2.67 - 2.79 (m, 1 H) 2.52 - 2.66 (m, 1 H) 2.42 - 2.48 (m, J=17.09 Hz, 1 H) 2.34 - 2.42 (m, 1 H) 1.93 - 2.32 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 1.65 - 1.74 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 698.0314.

【0285】

実施例 11

【化272】



(S)-1, 4-ジブロモ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[d][1, 3]ジアゼピン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-8(3H)-オン

(S)-2-(1, 4-ジブロモ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(52mg、0.104mmol)を、N, N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(70 μ l、0.402mmol)を混合物に加え、続いてTBTU(34.8mg、0.108mmol)を加えた。次いで3-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1, 3]ジアゼピン-2(3H)-オン(35.4mg、0.144mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を50% アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取HPLC(アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水

層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率67%で得た。

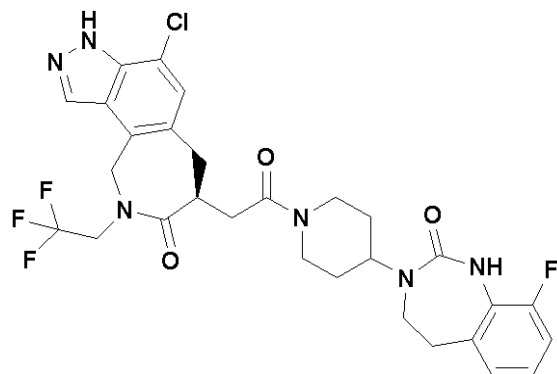
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.92 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 7.48 (s, 1 H) 6.98 - 7.08 (m, 3 H) 6.76 - 6.86 (m, 1 H) 5.58 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 5.39 (d, J=17.09 Hz, 1 H) 4.49 (d, J=13.12 Hz, 1 H) 4.26 - 4.42 (m, 2 H) 4.10 - 4.24 (m, 1 H) 3.90 - 4.09 (m, 2 H) 3.33 - 3.41 (m, 2 H) 3.19 (d, J=16.79 Hz, 1 H) 3.05 - 3.15 (m, 1 H) 2.95 - 3.02 (m, 1 H) 2.83 - 2.94 (m, 3 H) 2.53 - 2.65 (m, 1 H) 2.33 - 2.46 (m, 1 H) 1.58 - 1.85 (m, 3 H) 1.40 - 1.57 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 725.0720.

10

【0286】

実施例12

【化273】



20

(S)-4-クロロ-7-(2-(4-(9-フルオロ-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-3-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

[4-クロロ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3,9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ[e]インデン-7-イル]酢酸(76mg、0.202mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(4.0mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.035mL、0.202mmol)を混合物に加え、続いてTBTU(64.9mg、0.202mmol)を加えた。次いで9-フルオロ-3-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン塩酸塩(60.6mg、0.202mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル-水-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を黄褐色固形物として収率47%で得た。

30

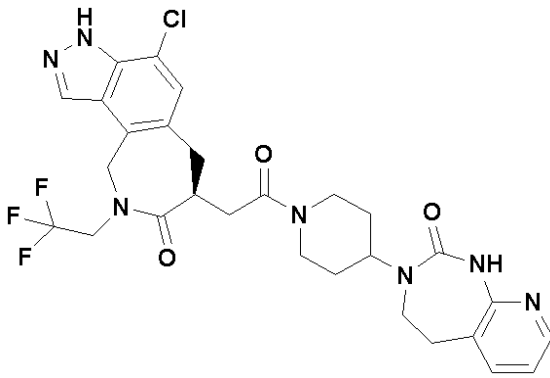
40

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.56 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 7.37 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.00 - 7.10 (m, 1 H) 6.90 - 6.97 (m, 1 H) 6.82 - 6.90 (m, 1 H) 5.43 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=17.09 Hz, 1 H) 4.52 - 4.66 (m, 1 H) 4.41 - 4.52 (m, 1 H) 4.19 - 4.32 (m, 1 H) 4.00 - 4.15 (m, 2 H) 3.86 - 3.99 (m, 1 H) 3.39 - 3.48 (m, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 2.92 - 3.05 (m, 3 H) 2.79 - 2.92 (m, 1 H) 2.53 - 2.66 (m, 1 H) 2.34 - 2.46 (m, 1 H) 1.61 - 1.87 (m, 3 H) 1.44 - 1.59 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 621.2015.

【0287】

実施例13

【化 2 7 4】



10

(S)-4-chloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydropyridin-3-yl)ethyl)-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,4-e]indazole-8(3H)-yl)ethyl

[4-chloro-3,6,7,8,9,10-hexahydro-8-oxo-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-2,3,9-triazolo(S)-cyclohepta[e]indene-7-yl]acetic acid (78.3 mg, 0.208 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (1.5 mL). N,N-diisopropylethylamine (120 μl, 0.689 mmol) was added to the mixture, followed by TBUT (70.3 mg, 0.219 mmol) was added. 3-(piperidin-4-yl)-4,5-dihydro-1H-pyridin-2(3H)-ylidene dihydrochloride (71.0 mg, 0.222 mmol) was added to the mixture. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was quenched with 50% acetonitrile-water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by HPLC (water-acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid) to give the compound as a white solid. Yield: 49%.

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.54 (s, 1 H) 8.32 (s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.07 (d, J=4.58 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=5.80 Hz, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 6.90 (dd, J=7.32, 4.88 Hz, 1 H) 5.43 (d, J=18.01 Hz, 1 H) 4.85 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 4.41 - 4.66 (m, 2 H) 4.22 - 4.39 (m, 1 H) 3.99 - 4.16 (m, 2 H) 3.83 - 3.98 (m, 1 H) 3.42 (d, J=3.66 Hz, 2 H) 3.06 - 3.17 (m, 2 H) 2.93 - 3.05 (m, 1 H) 2.77 - 2.93 (m, 3 H) 2.53 - 2.67 (m, 1 H) 2.31 - 2.44 (m, 1 H) 1.57 - 1.87 (m, 3 H) 1.39 - 1.57 (m, 1 H).

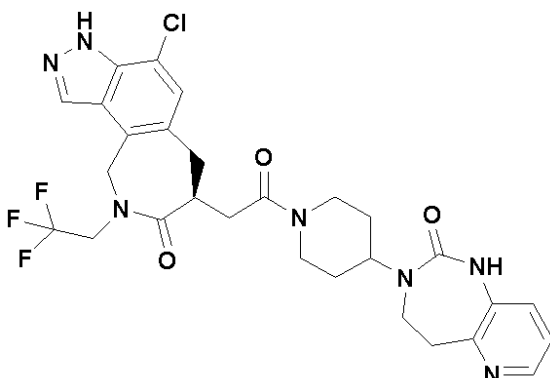
30

High-resolution MS m/e (M+H)⁺ = 604.2070.

【0 2 8 8】

実施例 1 4

【化 2 7 5】



40

(S)-4-chloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2,4,5-tetrahydropyridin-3-yl)ethyl)-9-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,2-d]indazole-8(3H)-yl)ethyl

50

ル) エチル) - 9 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン

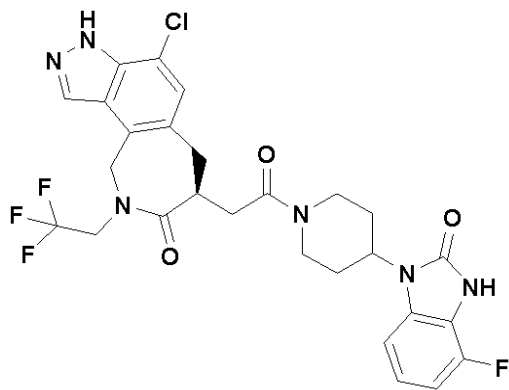
[4-クロロ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ [e] インデン-7-イル] 酢酸 (63.2 mg、0.168 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (120 μ l、0.689 mmol) を混合物に加え、続いて TBTU (57.5 mg、0.179 mmol) を加えた。3-(ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピリド [3, 2-d] [1, 3] ジアゼピン-2 (3H) - オン二塩酸塩 (59.6 mg、0.187 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を50% アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取 HPLC (水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸) によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率39%で得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13.54 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.03 (d, $J=4.27$ Hz, 1H) 7.42 (d, $J=8.24$ Hz, 1H) 7.23 (s, 1H) 7.11 (dd, $J=8.24$, 4.58 Hz, 1H) 5.43 (d, $J=17.40$ Hz, 1H) 4.85 (d, $J=17.09$ Hz, 1H) 4.42 - 4.63 (m, 2H) 4.25 - 4.38 (m, 1H) 3.84 - 4.19 (m, 3H) 3.39 - 3.49 (m, 2H) 3.06 - 3.21 (m, 2H) 2.94 - 3.06 (m, 3H) 2.80 - 2.93 (m, 1H) 2.52 - 2.67 (m, 1H) 2.32 - 2.48 (m, 1H) 1.60 - 1.87 (m, 3H) 1.41 - 1.60 (m, 1H). 高分解能 MS m/e ($\text{M}+\text{H}$) $^+=$ 604.2064.

【0289】

実施例 15

【化276】



(S)-4-クロロ-7-(2-(4-(4-フルオロ-2-オキソ-2, 3-ジヒドロベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-6, 7, 9, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-e] インダゾール-8 (3H) - オン

[4-クロロ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-8-オキソ-9-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2, 3, 9-トリアザ-(S)-シクロヘプタ [e] インデン-7-イル] 酢酸 (65.7 mg、0.175 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) に溶解した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (120 μ l、0.689 mmol) を混合物に加え、続いて TBTU (59.1 mg、0.184 mmol) を加えた。フルオロ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2 (3H) - オン塩酸塩 (54.3 mg、0.200 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を50% アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取 HPLC (水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸) によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を

炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率61%で得た。

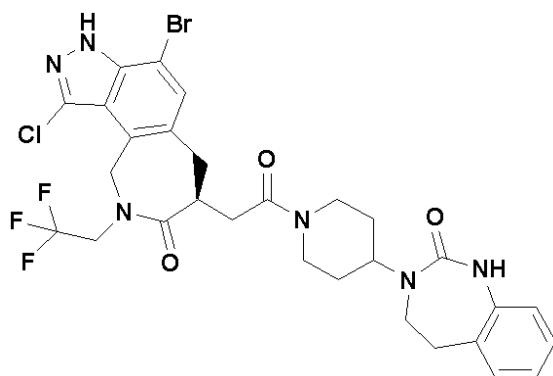
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.54 (s, 1 H) 11.41 (s, 1 H) 8.33 (d, J=7.02 Hz, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.20 (dd, J=81.18, 7.63 Hz, 1 H) 6.80 - 7.05 (m, 2 H) 5.45 (d, J=17.09 Hz, 1 H) 4.86 (dd, J=17.24, 4.12 Hz, 1 H) 4.37 - 4.69 (m, 3 H) 3.85 - 4.28 (m, 3 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 2.96 - 3.13 (m, 1 H) 2.81 - 2.95 (m, 1 H) 2.69 (q, J=12.31 Hz, 1 H) 2.51 - 2.58 (m, 1 H) 2.24 - 2.44 (m, 1 H) 2.01 - 2.21 (m, 1 H) 1.59 - 1.88 (m, 2 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 593.1716.

【0290】

10

実施例16

【化277】



20

(S)-4-ブromo-1-クロロ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

(S)-2-(4-ブromo-1-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(73 mg、0.161 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(100 μl、0.574 mmol)を混合物に加え、続いてTBTU(54.7 mg、0.170 mmol)を加えた。3-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(50.0 mg、0.204 mmol)を混合物に加えた。反応液を室温で2.5時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取HPLC(水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。物質を酢酸エチルで2回抽出し、有機相を廃棄した。混合物を室温で保持し、終夜空気に曝した。固形物を濾去し、酢酸エチルで洗浄し、次いで減圧乾燥した。標題の化合物を白色固形物として収率23%で得た。

30

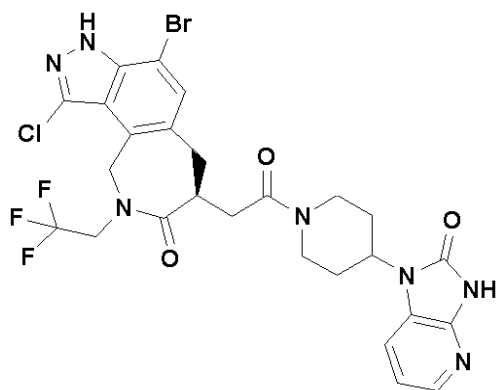
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.76 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 6.99 - 7.07 (m, 3 H) 6.76 - 6.84 (m, 1 H) 5.33 - 5.49 (m, 2 H) 4.49 (d, J=12.21 Hz, 1 H) 4.33 - 4.43 (m, 1 H) 4.26 - 4.33 (m, 1 H) 4.11 - 4.23 (m, 1 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 3.92 - 4.00 (m, 1 H) 3.34 - 3.40 (m, 2 H) 3.19 (d, J=17.70 Hz, 1 H) 3.06 - 3.15 (m, 1 H) 2.94 - 3.03 (m, 1 H) 2.82 - 2.93 (m, 3 H) 2.53 - 2.66 (m, 1 H) 2.33 - 2.46 (m, 1 H) 1.58 - 1.85 (m, 3 H) 1.44 - 1.57 (m, 1 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 681.1219.

40

【0291】

実施例17

【化 2 7 8】



10

(S) - 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン

(S) - 2 - (4 - ブロモ - 1 - クロロ - 9 - ネオペンチル - 8 - オキソ - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル) 酢酸 (125 mg、0.275 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 mL) に溶解した。N, N - ジイソプロピルエチルアミン (150 μ l、0.861 mmol) を混合物に加え、続いて TBTU (93.4 mg、0.291 mmol) を加えた。1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 2 (3 H) - オン二塩酸塩 (93.8 mg、0.322 mmol) を混合物に加えた。反応液を室温で 4.0 時間攪拌した。反応液を 50 % アセトニトリル - 水でクエンチした。混合物を逆相分取 HPLC (水 - アセトニトリル - トリフルオロ酢酸) によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理した。物質を酢酸エチルで 2 回抽出し、水相を廃棄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率 61 % で得た。

20

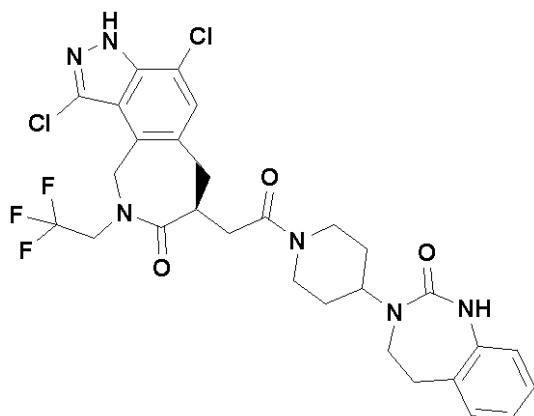
^1H NMR (500 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 13.77 (s, 1 H) 11.54 (s, 1 H) 7.90 (d, J=4.27 Hz, 1 H) 7.71 (d, J=8.24 Hz, 0.6 H) 7.57 (d, J=7.63 Hz, 0.4 H) 7.49 (s, 1 H) 6.99 (dd, J=7.63, 5.49 Hz, 0.4 H) 6.90 (dd, J=7.78, 5.34 Hz, 0.6 H) 5.43 (d, J=4.27 Hz, 2 H) 4.36 - 4.61 (m, 3 H) 3.95 - 4.32 (m, 3 H) 3.22 (dd, J=17.24, 3.51 Hz, 2 H) 2.97 - 3.12 (m, 1 H) 2.87 - 2.97 (m, 1 H) 2.61 - 2.77 (m, 1 H) 2.17 - 2.45 (m, 2 H) 1.92 - 2.14 (m, 1 H) 1.64 - 1.87 (m, 2 H). 高分解能 MS m/e (M+H) $^+$ = 654.0853.

30

【 0 2 9 2 】

実施例 18

【化 2 7 9】



40

50

(S)-1,4-ジクロロ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

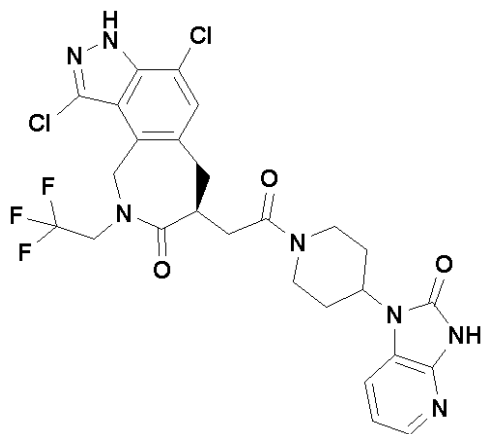
(S)-2-(1,4-ジクロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(95mg、0.232mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解した。TBTU(79mg、0.246mmol)を混合物に加え、続いて3-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(72mg、0.293mmol)を加え、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(150μl、0.861mmol)を加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取HPLC(水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率59%で得た。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.88 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.00 - 7.09 (m, 3H) 6.70 - 6.87 (m, 1H) 5.42 (s, 2H) 4.49 (d, J=12.51 Hz, 1H) 4.36 - 4.45 (m, 1H) 4.25 - 4.36 (m, 1H) 4.11 - 4.24 (m, 1H) 3.91 - 4.10 (m, 2H) 3.34 - 3.41 (m, 2H) 3.19 (d, J=18.01 Hz, 1H) 3.05 - 3.15 (m, 1H) 2.93 - 3.03 (m, 1H) 2.83 - 2.93 (m, 3H) 2.53 - 2.65 (m, 1H) 2.32 - 2.47 (m, 1H) 1.57 - 1.87 (m, 3H) 1.44 - 1.57 (m, 1H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺= 637.1735.

【0293】

実施例19

【化280】



(S)-1,4-ジクロロ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

(S)-2-(1,4-ジクロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(110mg、0.268mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(150μl、0.861mmol)を混合物に加え、続いて連続してTBTU(92mg、0.287mmol)および1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン二塩酸塩(92mg、0.316mmol)を加えた。反応液を室温で5時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。物質を分取HPLC

C（水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸）によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率70%で得た。

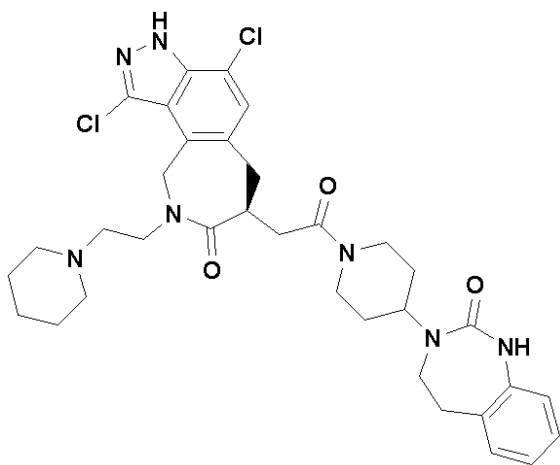
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.89 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H) 7.90 (dd, J=5.19, 1.22 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=70.19, 7.93 Hz, 1 H) 7.35 (s, 1 H) 6.99 (dd, J=7.78, 5.34 Hz, 0.4 H) 6.90 (dd, J=7.93, 5.19 Hz, 0.6 H) 5.44 (d, J=4.88 Hz, 2 H) 4.35 - 4.62 (m, 3 H) 3.95 - 4.32 (m, 3 H) 3.15 - 3.28 (m, 2 H) 2.85 - 3.12 (m, 2 H) 2.61 - 2.76 (m, 1 H) 2.20 - 2.47 (m, 2 H) 1.93 - 2.12 (m, 1 H) 1.64 - 1.87 (m, 2 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 610.1328.

10

【0294】

実施例20

【化281】



20

(S)-1,4-ジクロロ-7-(2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-3-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-9-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

30

(S)-2-(1,4-ジクロロ-8-オキソ-9-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(54mg、0.123mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5mL)に溶解した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(100μl、0.574mmol)を混合物に加え、続いて連続してTBTU(42mg、0.131mmol)を加え、次いで3-(ピペリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d][1,3]ジアゼピン-2(3H)-オン(43mg、0.175mmol)を加えた。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液を50%アセトニトリル-水でクエンチした。物質を逆相分取HPLC(水-アセトニトリル-トリフルオロ酢酸)によって精製した。アセトニトリルをロータリーエバポレーターで画分から除去した。残存する水層を炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした。物質を酢酸エチルで2回抽出し、水相を廃棄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、次いで乾燥するまで濃縮した。標題の化合物を白色固形物として収率54%で得た。

40

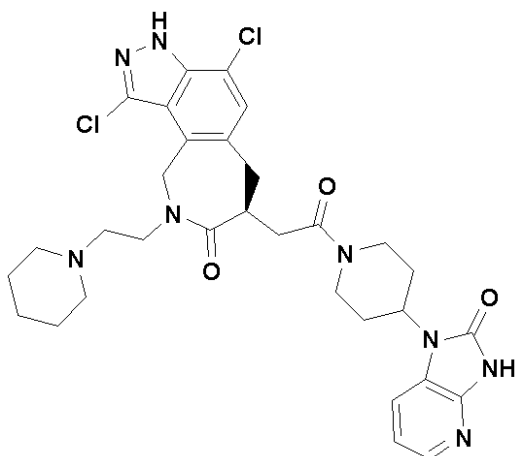
¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 13.85 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 6.96 - 7.11 (m, 3 H) 6.80 (s, 1 H) 5.26 (s, 2 H) 4.44 - 4.54 (m, 1 H) 4.27 - 4.37 (m, 1 H) 4.06 (d, J=14.04 Hz, 1 H) 3.79 - 3.96 (m, 2 H) 3.34 - 3.44 (m, 2 H) 3.05 - 3.25 (m, 3 H) 2.82 - 3.02 (m, 4 H) 2.45 - 2.66 (m, 2 H) 2.28 - 2.40 (m, 1 H) 2.04 - 2.26 (m, 4 H) 1.80 - 1.95 (m, 2 H) 1.58 - 1.73 (m, 2 H) 1.40 - 1.57 (m, 1 H) 1.18 (bs, 6 H). 高分解能 MS m/e (M+H)⁺ = 666.2756.

50

【0295】

実施例 21

【化282】



10

(S)-1,4-dichloro-7-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-2,3-dihydroimidazo[4,5-b]pyridin-1-yl)piperidin-1-yl)ethyl)-9-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-6,7,9,10-tetrahydroazepino[3,4-e]indazole-8(3H)-one

(S)-2-(1,4-dichloro-8-oxo-9-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)ethyl)-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid (74 mg, 0.168 mmol) was dissolved in N,N-dimethylformamide (2.0 mL). N,N-diisopropylethylamine (120 μ L, 0.689 mmol) was added to the mixture, and then TBUTU (58 mg, 0.181 mmol) and 1-(piperidin-4-yl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2(3H)-one dihydrochloride (58 mg, 0.199 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was quenched with 50% acetonitrile-water. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography (ethyl acetate/hexane) to give the compound as a white solid. Yield: 71%.

20

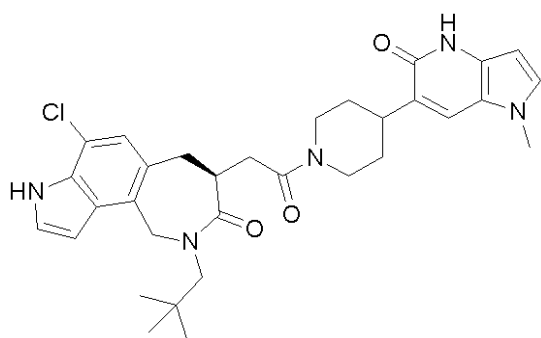
30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.86 (s, 1H) 11.55 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.84 (d, J =7.63 Hz, 0.6H) 7.59 (d, J =8.24 Hz, 0.4H) 7.33 (s, 1H) 6.84 - 7.06 (m, 1H) 5.22 - 5.36 (m, 2H) 4.40 - 4.64 (m, 2H) 4.16 (t, J =14.65 Hz, 1H) 3.80 - 4.02 (m, 2H) 3.12 - 3.29 (m, 3H) 2.95 - 3.09 (m, 1H) 2.84 - 2.96 (m, 1H) 2.62 - 2.78 (m, 1H) 2.53 - 2.60 (m, 1H) 2.39 - 2.49 (m, 1H) 2.01 - 2.33 (m, 5H) 1.62 - 1.98 (m, 4H) 1.09 - 1.22 (m, 6H). High-resolution MS m/e ($M+H$) $^+$ = 639.2393.

【0296】

実施例 22

【化283】



40

50

(S)-7-クロロ-4-(2-(4-(1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-ネオペンチル-1,2,4,5-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インドール-3(8H)-オン

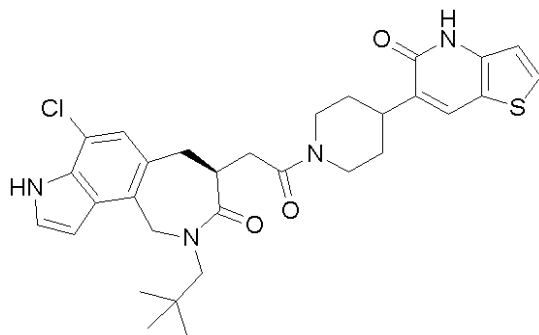
1-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン(41mg、0.177mmol)、(S)-2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(64.5mg、0.177mmol)、HOBT(26.3mg、0.195mmol)およびEDC(37.4mg、0.195mmol)のDMF混合溶液(2mL)に、ジイソプロピルエチルアミン(108μl、0.620mmol)を室温に加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌し、大部分の溶媒をN₂下で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、灰色ゴムを得て、それをEt₂O(2mL)でトリチュレートし、濾過し、Et₂O(2×0.5mL)で洗浄して、予想される生成物、(S)-7-クロロ-4-(2-(4-(1-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-ネオペンチル-1,2,4,5-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インドール-3(8H)-オン(32mg、灰色固形物)を得た。

質量分析: 577.30 (MH⁺) C₃₁H₃₇ClN₆O₃についての計算値 576.26.

【0297】

実施例23

【化284】



(S)-6-(1-(2-(7-クロロ-2-ネオペンチル-3-オキソ-1,2,3,4,5,8-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インドール-4-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン

(S)-2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(123mg、0.338mmol)、6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン(79mg、0.338mmol)、HOBT(56.9mg、0.372mmol)、EDC(71.3mg、0.372mmol)のDMF溶液(5mL)に、DIEA(0.295mL、1.690mmol)を室温に加え、混合物を終夜攪拌した。溶媒の一部をN₂下、60℃で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、予想される生成物、(S)-6-(1-(2-(7-クロロ-2-ネオペンチル-3-オキソ-1,2,3,4,5,8-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インドール-4-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-5(4H)-オン(113mg、57.6%)を白色固形物として得た。

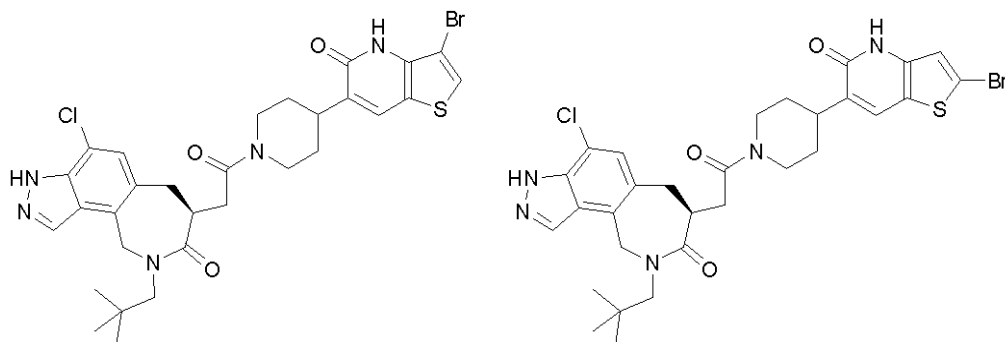
¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-D) δ ppm 0.80 (d, J=6.80 Hz, 11 H) 1.52 (ddd, J=12.46, 8.06, 4.41 Hz, 1 H) 1.87 - 1.96 (m, 1 H) 2.00 (s, 1 H) 2.38 - 2.49 (m, 1 H) 2.75 (td, J=12.84, 2.01 Hz, 1 H) 2.94 - 3.04 (m, 1 H) 3.07 - 3.18 (m, 4 H) 3.66 (dd, J=13.60, 2.77 Hz, 1 H) 3.96 - 4.06 (m, 1 H) 4.23 (s, 1 H) 4.61 - 4.72 (m, 2 H) 5.51 (d, J=17.37 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=5.29, 2.01 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.70 (dd, J=5.41, 2.14 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=18.38 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H); 質量分析

580.25 (MH⁺), C₃₀H₃₄ClN₅O₃Sについての計算値 579.21.

【0298】

実施例24および25

【化285】



10

(S)-3-bromo-6-(1-(2-(4-chloro-9-neopentyl-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetyl)piperidin-4-yl)thieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-one

20

バイアル(10 mL)に、(S)-2-(4-chloro-9-neopentyl-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetic acid (43.4 mg, 0.119 mmol)、2-bromo-6-(piperidin-4-yl)thieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-oneおよび3-bromo-6-(piperidin-4-yl)thieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-one (37.4 mg, 0.119 mmol)を入れ、EDC (25.2 mg, 0.131 mmol)、HOBt (20.11 mg, 0.131 mmol)およびDMF (2 mL)をそれぞれ室温で入れ、続いてDIEA (0.083 mL, 0.478 mmol)を入れた。生じた混合物を室温で終夜攪拌し、大部分の溶媒をN₂下で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、予想される生成物、(S)-3-bromo-6-(1-(2-(4-chloro-9-neopentyl-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetyl)piperidin-4-yl)thieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-oneおよび(S)-2-bromo-6-(1-(2-(4-chloro-9-neopentyl-8-oxo-3,6,7,8,9,10-hexahydroazepino[3,4-e]indazole-7-yl)acetyl)piperidin-4-yl)thieno[3,2-b]pyridin-5(4H)-one (31.2 mg, 39%)の分離できない混合物を得た。

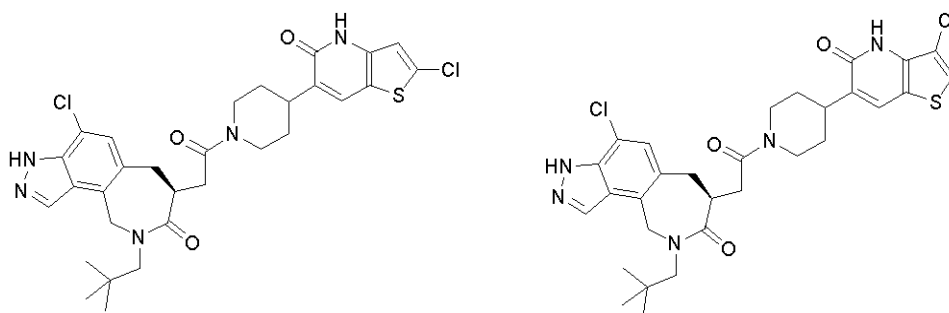
30

質量分析 658.11 (MH⁺), C₃₀H₃₃BrClN₅O₃Sについての計算値 657.12.

【0299】

実施例26および27

【化286】



40

50

(S)-2-クロロ-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび(S)-3-クロロ-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン

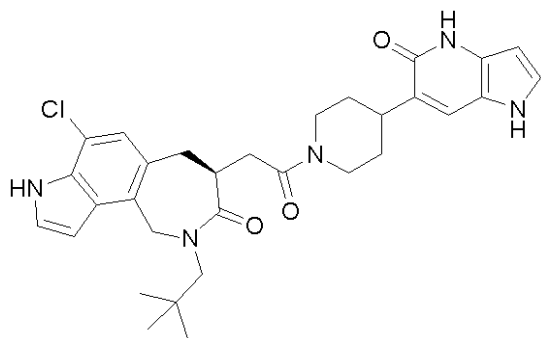
2-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび3-クロロ-6-(ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン(3.0mg、0.011mmol)に、(S)-2-(7-クロロ-2-ネオペンチル-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-4-イル)酢酸(4.6mg、0.011mmol)、EDC(2.247mg、0.012mmol)、HOBT(1.795mg、0.012mmol)、DMF(1.5mL)を室温に加え、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.012mL、0.067mmol)を加えた。生じた混合物を室温で6時間攪拌し、LC/MSでチェックし：変換は完了した。溶媒の一部をN₂下で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、予想される生成物(2.3mg)、(S)-2-クロロ-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンおよび(S)-3-クロロ-6-(1-(2-(4-クロロ-9-ネオペンチル-8-オキソ-3, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オンの分離できない混合物を白色固形物として得た。

質量分析 614.27(MH⁺) C₃₀H₃₃Cl₂N₅O₃Sについての計算値 613.17.

【0300】

実施例28

【化287】



(S)-7-クロロ-2-ネオペンチル-4-(2-オキソ-2-(4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル)ピペリジン-1-イル)エチル)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-3(8H)-オン

6-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-5(4H)-オン(60.0mg、0.276mmol)に、(S)-2-(7-クロロ-2-ネオペンチル-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-4-イル)酢酸(100mg、0.276mmol)、EDC(58.3mg、0.304mmol)、HOBT(41.0mg、0.304mmol)、DMF(2.0mL)を室温に加え、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.192mL、1.10mmol)を加えた。生じた混合物を室温で終夜攪拌し、溶媒の一部をN₂下で除去し、残渣を逆相分取HPLCで精製して、予想される生成物(25.2mg、16%)、(S)-7-クロロ-2-ネオペンチル-4-(2-オキソ-2-(4-(5-オキソ-4

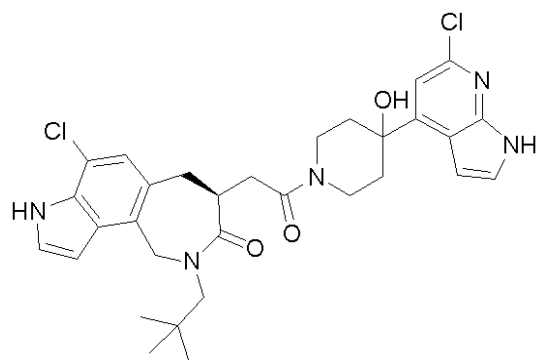
， 5-ジヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-6-イル) ピペリジン-1-イル) エチル) -1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-3 (8 H) -オンを黄褐色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.79 (d, J=5.29 Hz, 11 H) 1.52 - 1.62 (m, 1 H) 1.81 (s, 1 H) 2.38 - 2.49 (m, 1 H) 2.75 (s, 1 H) 3.01 (d, J=13.35 Hz, 1 H) 3.09 - 3.21 (m, 4 H) 3.66 (d, J=13.85 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.24 (s, 1 H) 4.65 (d, J=17.37 Hz, 2 H) 5.46 - 5.55 (m, 1 H) 6.27 (dd, J=5.29, 3.02 Hz, 1 H) 7.22 (s, 1 H) 7.36 (dd, J=7.81, 3.02 Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H); 質量分析 562.48 (MH⁺) C₃₁H₃₆ClN₅O₃ についての計算値 561.25.

【0301】

実施例 29

【化288】



(S)-7-クロロ-4-(2-(4-(6-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-ネオペンチル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-3 (8 H) -オン

4-(6-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル) ピペリジン-4-オール (69 mg、0.304 mmol) の DMF 溶液 (2 mL) に、(S)-2-(7-クロロ-2-ネオペンチル-3-オキソ-1, 2, 3, 4, 5, 8-ヘキサヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-4-イル) 酢酸 (100 mg、0.276 mmol)、EDC (58.3 mg、0.304 mmol)、HOBt (41.0 mg、0.304 mmol) を室温に加え、続いてジイソプロピルエチルアミン (0.192 mL、1.10 mmol) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、溶媒の一部を N₂ 下で除去し、残渣を逆相分取 HPLC で精製して、予想される生成物、(S)-7-クロロ-4-(2-(4-(6-クロロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-ネオペンチル-1, 2, 4, 5-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-e]インドール-3 (8 H) -オン (126 mg、57%) を黄褐色固形物として得た。

¹H-NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.78 - 0.84 (m, 11 H) 1.73 (s, 1 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 2.25 - 2.36 (m, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 1 H) 3.03 (d, J=13.35 Hz, 1 H) 3.09 - 3.20 (m, 4 H) 3.62 - 3.73 (m, 2 H) 4.08 (d, J=12.84 Hz, 2 H) 4.51 (d, J=10.83 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=17.12 Hz, 1 H) 5.51 (d, J=17.12 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=3.53 Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.26 - 7.29 (m, 2 H) 8.24 (s, 1 H); 質量分析 596.47 (MH⁺) C₃₁H₃₅Cl₂N₅O₃ についての計算値 595.21.

【0302】

実施例 30

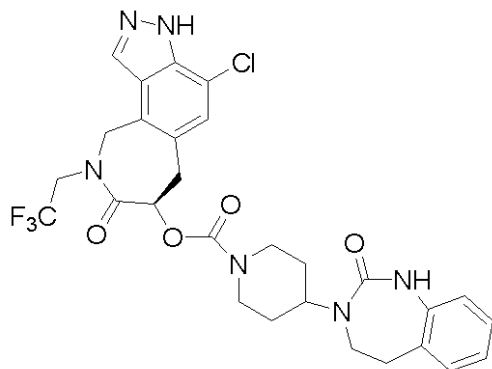
10

20

30

40

【化 2 8 9】



10

(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル 4 - (2 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル 4 - ニトロフェニルカルボキシレート (60 mg , 0.120 mmol) のジクロロメタン溶液 (15 mL) に、3 - (ピペリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] ジアゼピン - 2 (3 H) - オン (32.5 mg , 0.132 mmol) を加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した。LC-MS 分析によって、生成物の形成が示唆された ($R_f = 2.473$ 、605.22 (M+H))。反応混合物を NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、続いて HCl (1.0 M) で洗浄した。粗生成物を、5% MeOH のジクロロメタン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル 4 - (2 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (29.00 mg , 0.048 mmol 、収率 40%) を得た。¹H NMR (500 MHz , CD₃OD) : δ 8.30 (s , 1H) , 7.32 (s , 1H) , 7.09 (m , 3H) , 6.93 - 6.87 (m , 3H) , 6.09 - 6.05 (m , 1H) , 5.50 (s , 2H) , 5.44 (m , 1H) , 4.68 - 4.54 (m , 1H) , 4.39 - 4.35 (m , 2H) , 4.32 - 4.19 (m , 1H) , 4.16 - 4.05 (m , 3H) , 3.55 - 3.50 (m , 3H) , 3.12 - 2.92 (m , 2H) , 1.87 - 1.74 (m , 4H) ; MS (ESI) 605 (M+H) ; $R_f = 2.47$.

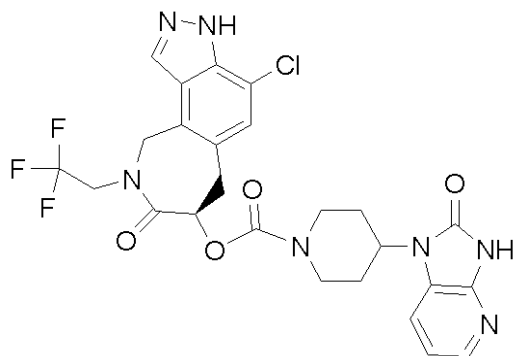
20

30

【 0 3 0 3 】

実施例 3 1

【化 2 9 0】



40

(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 7 - イル 4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

(R) - 4 - クロロ - 8 - オキソ - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 3 , 6

50

、7、8、9、10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル 4-ニトロフェニルカーボネート(115mg、0.23mmol)のDMF溶液(10.00mL、129mmol)に、トリエチルアミン(0.128mL、0.920mmol)を加え、続いて1-(ピペリジン-4-イル)-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2(3H)-オン、1.00HCl(70.3mg、0.276mmol)を加えた。12時間後、溶媒を除去し、生成物を、5%メタノールのジクロロメタン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(R)-4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル 4-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(106mg、0.183mmol、収率80%)を得た。

10

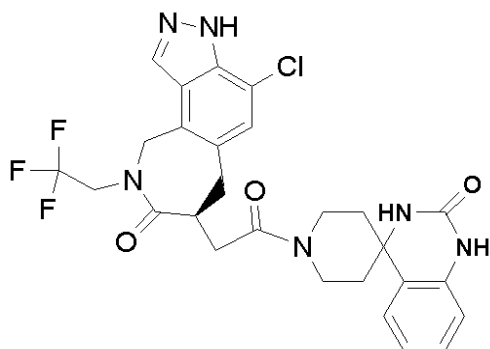
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 - 7.12 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.72 - 4.60 (m, 2H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.38 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.02 (m, 1H), 3.40 - 3.40 (m, 1H), 3.39 - 3.27 (m, 2H), 3.23 - 2.97 (m, 2H), 2.71 - 2.23 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 2H); MS (ESI) 578 (M^+H); $R_f = 2.15$.

【0304】

実施例 32

【化291】

20



30

(S)-4-クロロ-7-(2-オキソ-2-(2'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-キナゾリン]-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン

(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(50mg、0.133mmol)のジクロロメタン溶液(25mL)に、1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-キナゾリン]-2'(3'H)-オン(31mg、0.14mmol)を加え、続いてテトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(47mg、0.15mmol)およびトリエチルアミン(1.0mL)を加えた。12時間後、反応混合物を NaHCO_3 水溶液で洗浄し、続いてHCl(1.0M)で洗浄し、乾燥した(Na_2SO_4)。溶媒を除去し、粗生成物を、7%MeOHのジクロロメタン溶液を用いたフラッシュクロマトグラフィーで精製して、(S)-4-クロロ-7-(2-オキソ-2-(2'-オキソ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[ピペリジン-4,4'-キナゾリン]-1-イル)エチル)-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-6,7,9,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-8(3H)-オン(61mg、79%)を白色粉末として得た。

40

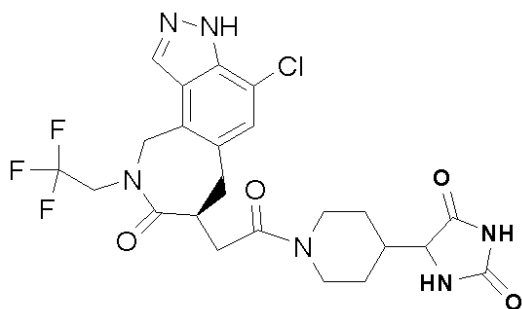
MS (ESI) 575 (M^+H); $R_f = 2.133$.

【0305】

50

実施例 3 3

【化 2 9 2】



10

5-(1-(2-((S)-4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン

(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(50 mg、0.133 mmol)のDMF溶液(2.0 mL)に、5-(ピペリジン-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(37 mg、0.2 mmol)を加え、続いてテトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(47 mg、0.15 mmol)およびトリエチルアミン(1.0 mL)を加えた。2時間後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を分取HPLCによって精製して、5-(1-(2-((S)-4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン(30 mg)を収率42%で得た。

20

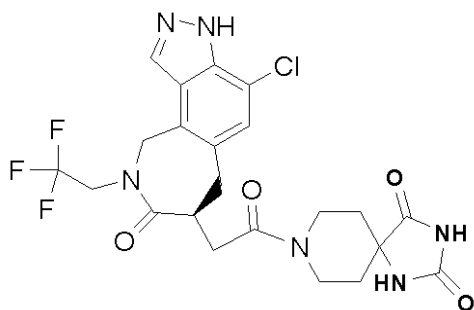
^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 8.27 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.69 - 4.54 (m, 2H), 4.18 - 3.95 (m, 4H), 3.30 - 2.96 (m, 4H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.31 (m, 2H); MS (ESI) 541 (M+H); $R_f = 2.05$.

【0306】

30

実施例 3 4

【化 2 9 3】



40

(S)-8-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン

(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸(50 mg、0.133 mmol)のDMF溶液(2.0 mL)に、1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン(34 mg、0.2 mmol)を加え、続いてテトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム(47 mg、0.15 mmol)およびトリエチルア

50

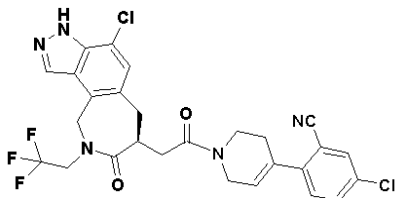
ミン (1.0 mL) を加えた。2 時間後、溶媒を減圧留去し、粗生成物を分取 HPLC によって精製して、(S)-8-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)-1,3,8-トリアザスピロ[4.5]デカン-2,4-ジオン (32 mg) を収率 46% で得た。

MS (ESI) 527 (M+H); R_f = 1.66.

【0307】

実施例 35

【化294】



10

(S)-5-クロロ-2-(1-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾニトリル

オーブン乾燥した丸底フラスコ中で、(S)-2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)酢酸 (50 mg、0.133 mmol) および 5-クロロ-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾニトリル (44.1 mg、0.173 mmol) を、DMF (2 mL) に溶解した。この溶液に、DIEA (0.093 mL、0.532 mmol) を加え、続いて PyBOP (69.3 mg、0.133 mmol) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌し、その間に、それは暗赤色となった。DMF を高真空下で蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ、20:1 CH₂Cl₂/2 M NH₃ の MeOH 溶液) に供した。大部分の純粋な画分を収集し、蒸発させ、再びカラムクロマトグラフィー (シリカ、40:1 CH₂Cl₂/2 M NH₃ の MeOH 溶液) に供した。画分を収集し、蒸発させ、真空下で終夜乾燥して、(S)-5-クロロ-2-(1-(2-(4-クロロ-8-オキソ-9-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,6,7,8,9,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-e]インダゾール-7-イル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾニトリル (40 mg、0.069 mmol、収率 52.1%) を淡黄褐色固形物として得た。

20

30

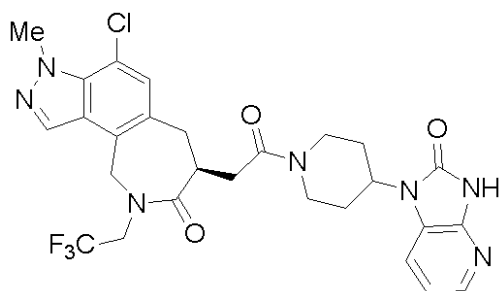
¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.24 - 1.34 (m, 1 H) 2.50 - 2.60 (m, 3 H) 2.60 - 2.76 (m, 2 H) 2.95 - 3.05 (m, 1 H) 3.14 - 3.23 (m, 2 H) 3.82 - 3.91 (m, 1 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 4.05 - 4.14 (m, 1 H) 4.53 - 4.62 (m, 2 H) 5.54 (d, J=17.4 Hz, 1 H) 6.07 (d, J=13.7 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H) 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 8.24 (s, 1 H); MS (ESI): 575 (M-1H); R_f = 1.90 (4分実行).

40

【0308】

実施例 36

【化 2 9 5】



(S) - 4 - クロロ - 3 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン

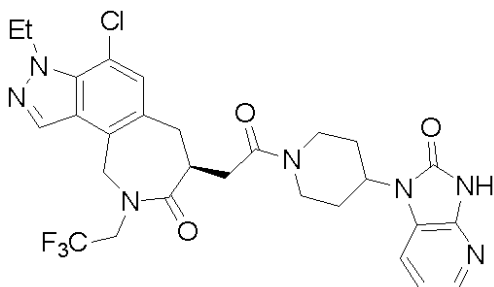
この物質を白色固形物として収率 4 7 % で単離した :

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.6 (br s, 1H), 8.29 (s, 0.6H), 8.27 (s, 0.4H), 5.43 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.47 (m, 0.6H), 4.30 (s, 3H), 4.13 (m, 2H), 4.04 (2H), 4.00 (m, 0.4H), 3.15 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.28 (m, 0.6H), 2.05 (m, 0.4H), 1.79 (m, 1H), 1.70 (m, 1H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.35 分, (M+H) = 590.

【 0 3 0 9 】

実施例 3 7

【化 2 9 6】



(S) - 4 - クロロ - 3 - エチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 9 , 1 0 - テトラヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン

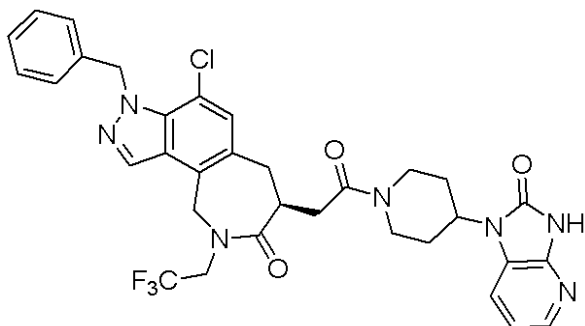
この化合物をクリーム状の白色固形物として収率 3 2 % で単離した :

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.6 (br s, 1H), 8.35 (s, 0.6H), 8.33 (s, 0.4H), 7.90 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 0.6H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 0.4H), 7.27 (s, 1H), 6.99 (m, 0.4H), 6.87 (m, 0.6H), 5.45 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.57 (m, 3H), 4.49 (m, 0.6H), 4.12 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.99 (m, 0.4H), 3.15 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.29 (m, 0.6H), 2.10 (m, 0.4H), 1.75 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.45 分, (M+H) = 604.

【 0 3 1 0 】

実施例 3 8

【化 2 9 7】



10

(S) - 3 - ベンジル - 4 - クロロ - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - b] ピリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン

この化合物を白色固形物として収率 2 4 % で単離した :

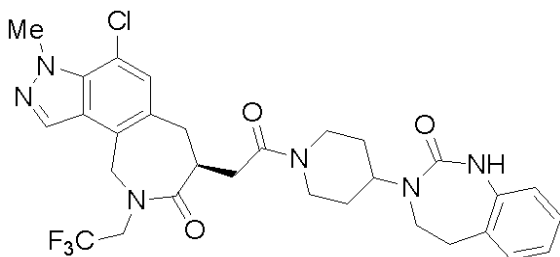
¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.6 (br s, 1H), 8.45 (s, 0.6H), 8.43 (s, 0.4H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (m, 0.6H), 7.31 (m, 0.4H), 7.25 (m, 3H), 7.09 (m, 2H), 6.77 (m, 0.4H), 6.70 (m, 0.6H), 5.96 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.55 (m, 3H), 4.45 (m, 0.6H), 4.16 (m, 2H), 4.05 (m, 1.4H), 3.35 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.25 (m, 0.6H), 2.00 (m, 1.4H), 1.70 (m, 2H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.62分, (M+H) = 666.

20

【 0 3 1 1 】

実施例 3 9

【化 2 9 8】



30

(S) - 4 - クロロ - 3 - メチル - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1 , 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 6 , 7 , 9 , 10 - テトラヒドロアゼピノ [3 , 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン

この化合物を無色固形物として収率 7 2 % で単離した :

¹HNMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.40 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.50 (m, 1H). LC/MS: 単一ピーク @ 2.44分, (M+H) = 617.

40

【 0 3 1 2 】

実施例 4 0

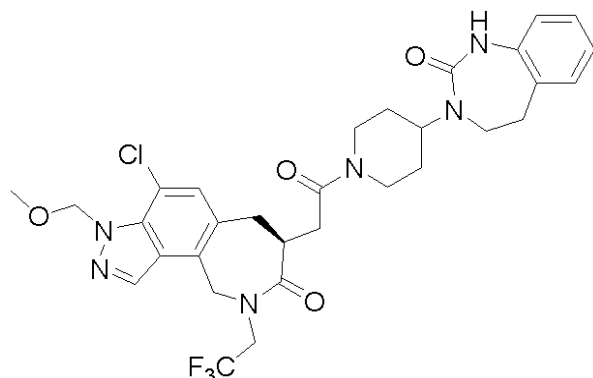
CN1C=NC2=C1C(=C(C=C2)Cl)C3CC(=O)N(C3CC(F)(F)F)C(=O)N4CCN(CC4)C5=ONC6=CC=CC=C6C5

10

20

30

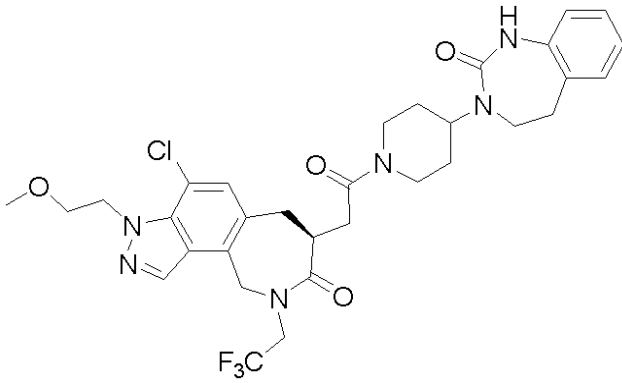
【化 3 0 0】



40

实施例 42

【化 3 0 1】



10

(S) - 4 - クロロ - 3 - (2 - メトキシエチル) - 7 - (2 - オキソ - 2 - (4 - (2 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] [1, 3] ジアゼピン - 3 (2 H) - イル) ピペリジン - 1 - イル) エチル) - 9 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 6, 7, 9, 10 - テトラヒドロアゼピノ [3, 4 - e] インダゾール - 8 (3 H) - オン
この化合物を白色固形物として収率 64.4% で単離した。

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.70 (d, $J=14.86$ Hz, 2 H) 1.81 (s, 2 H) 1.94 - 2.05 (m, 1 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.67 (s, 1 H) 2.97 (d, $J=9.57$ Hz, 4 H) 3.10 - 3.22 (m, 4 H) 3.45 - 3.55 (m, 3 H) 3.80 (t, $J=5.79$ Hz, 2 H) 4.01 (d, $J=6.30$ Hz, 2 H) 4.18 (s, 1 H) 4.43 (s, 1 H) 4.56 (dd, $J=15.36, 9.57$ Hz, 2 H) 4.88 - 4.94 (m, 2 H) 5.49 (s, 1 H) 6.83 - 6.91 (m, 2 H) 7.06 (t, $J=8.18$ Hz, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 1 H) 8.23 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H); 質量分析 661.14 (M+H) $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClF}_3\text{N}_6\text{O}_4$ についての計算値 660.24.

20

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/067998

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D487/04	C07D519/00	A61K31/55 A61P25/06
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) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/082602 A (MERCK & CO INC [US]; BELL IAN M [US]; GALLICCHIO STEVEN N [US]; STUMP) 30 September 2004 (2004-09-30) abstract; claim 1; examples 10,11,13,32	1-5,7-9
A	WO 2004/092168 A (MERCK & CO INC [US]; BURGEY CHRISTOPHER S [US]; DENG ZHENGWU J [US]; N) 28 October 2004 (2004-10-28) abstract; claim 2	1-9
P,X	PRASAD, C. V. C. ET AL: "Enantioselective synthesis of aminobenzazepinones" TETRAHEDRON LETTERS, 48(15), 2661-2665 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 2007, XP005924239 the whole document	1-26
----- -/-		
☒ 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 document 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 October 2007		Date of mailing of the international search report 19/10/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer MATES VALDIVIELSO, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/067998

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2006/052378 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]; CHATURVEDULA PRASAD V [US]; MERCER STEPH) 18 May 2006 (2006-05-18) the whole document	1-26
P,X	US 2006/229447 A1 (CHATURVEDULA, PRASAD V. ET AL) 12 October 2006 (2006-10-12) the whole document	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/067998

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 9 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/067998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004082602 A	30-09-2004	AU 2004222378 A1	30-09-2004
		CA 2518830 A1	30-09-2004
		EP 1613368 A2	11-01-2006
		JP 2006520381 T	07-09-2006
WO 2004092168 A	28-10-2004	AU 2004230926 A1	28-10-2004
		BR PI0409601 A	18-04-2006
		CA 2522220 A1	28-10-2004
		EP 1638969 A2	29-03-2006
		IS 8055 A	29-09-2005
		JP 3967766 B2	29-08-2007
		JP 2006523697 T	19-10-2006
		KR 20050121734 A	27-12-2005
		MA 27728 A1	02-01-2006
		MX PA05011166 A	14-12-2005
WO 2006052378 A	18-05-2006	WO 2004092166 A2	28-10-2004
		AR 051755 A1	07-02-2007
		AU 2005305245 A1	18-05-2006
		CA 2586370 A1	18-05-2006
		EP 1809633 A1	25-07-2007
		US 2006094707 A1	04-05-2006
US 2006229447 A1	12-10-2006	US 2006229447 A1	12-10-2006
		AR 051755 A1	07-02-2007
		AU 2005305245 A1	18-05-2006
		CA 2586370 A1	18-05-2006
		EP 1809633 A1	25-07-2007
		US 2006094707 A1	04-05-2006
		WO 2006052378 A1	18-05-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 37/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 プラサド・ブイ・チャトゥルヴェドゥラ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 スティーブン・イー・マーサー
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ファン・ハイクアン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ハン・シャオジュン
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 グアンリン・ルオ
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 ジーン・エム・ドゥボーチック
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 グレアム・エス・ポインデクスター
アメリカ合衆国06492コネチカット州ウォーリングフォード、リサーチ・パークウェイ5番、
ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA08 BB05 CC10 EE03 FF02 GG03 HH04
4C072 MM02 MM06 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 CB29 MA01 MA04 MA16 MA17 MA23
MA34 MA35 MA37 MA43 MA52 MA57 MA59 MA63 NA14 ZA08
ZA36 ZA59 ZA89 ZB07 ZB11 ZB26 ZC35