

(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2020-520924

(P2020-520924A)

(43) 公表日 令和2年7月16日(2020.7.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 267/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 267/14 C S P	4 C O 5 6
<b>A61K 31/553 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/553	4 C O 6 3
<b>C07D 223/16 (2006.01)</b>	C O 7 D 223/16 B	4 C O 7 2
<b>A61K 31/55 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/55	4 C O 8 6
<b>C07D 413/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 413/14	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 200 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-563596 (P2019-563596)	(71) 出願人	518086619
(86) (22) 出願日	平成30年5月17日 (2018. 5. 17)		デナリ セラピューティクス インコーポ レイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月14日 (2020. 1. 14)		Denali Therapeutics Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/033266		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, オ イスター ポイント ブールバード 16 1
(87) 国際公開番号	W02018/213632	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開日	平成30年11月22日 (2018. 11. 22)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	62/507, 698	(74) 代理人	100140132
(32) 優先日	平成29年5月17日 (2017. 5. 17)		弁理士 竹林 則幸
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/664, 895		
(32) 優先日	平成30年4月30日 (2018. 4. 30)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 キナーゼ阻害剤およびその使用

(57) 【要約】

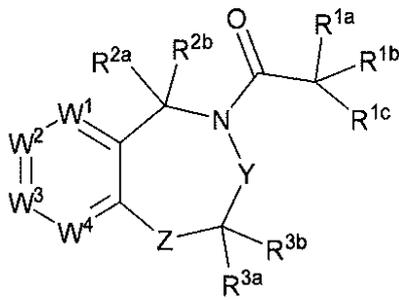
本開示は、一般に、キナーゼ阻害剤としての化合物および組成物、中間体、それらの製造方法、ならびにそれらの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I による化合物：

## 【化 1】



(I),

10

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、同位体類似体もしくは異性体（式中、

$W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、 $CR^7$  であり、

$W^2$  は、N または  $CR^7$  であり、

ただし  $W^2$  が、 $CR^7$  である場合、

a)  $W^4$  は、 $C-CN$  であるか、または

b)  $R^{1a}$  は、水素ではなく、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は一緒になって、 $(R^5)_n$  により置換されているピペリジニル環を形成し、 $n$  は、0 ~ 9 であり、

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリール、 $-N(R^{1d})_2$ 、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$ 、 $-C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)OR^{1d}$ 、 $-OC(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-OC(O)OR^{1d}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-S(O)R^{1e}$ 、 $-S(O)_2R^{1e}$ 、 $-S(O)_3R^{1d}$ 、 $-S(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}S(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)_2R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})_2$  または  $-NR^{1d}S(O)_2N(R^{1d})_2$  であり、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  はそれぞれ、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により独立に置換されており、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  のうちの少なくとも1つは、水素以外であるか；または

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されているか；または

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{5-10}$  シクロアルキルまたは 6 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されているか；または

$R^{1a}$  は存在せず、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、一緒になって、 $C_{6-10}$  アリールまたは 5 ~ 12 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されており；

$R^{1d}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の 2 個の  $R^{1d}$  は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは  $C_{1-6}$  アルキルによって場合により置換されている 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されており；

$R^{1e}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シク

20

30

40

50

ロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり；

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニルまたは  $C_{2-8}$  アルキニルであるか、または

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは4～6員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されており；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは4～6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、場合により一緒になって、オキソ、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは4～6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されており；

Y は、O、C(O)、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup> または NR<sup>4c</sup> であり；

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは4～6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは4～6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{1b}$  は、場合により一緒になって、4～12員のヘテロシクリルを形成し、これは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4c}$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり；

$R^5$  はそれぞれ、独立に、ハロゲン、-CN、-OH、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5～12員のヘテロアリール、(4～12員のヘテロシクリル)( $C_{1-8}$  ヘテロアルキル)、( $C_{6-10}$  アリール)( $C_{1-8}$  ヘテロアルキル)、(5～12員のヘテロアリール)( $C_{1-8}$  ヘテロアルキル)、-N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>5b</sup>、-C(O)OR<sup>5a</sup>、-C(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>C(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)OR<sup>5a</sup>、-OC(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-OC(O)OR<sup>5a</sup>、-SR<sup>5a</sup>、-S(O)R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>5a</sup>、-S(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>S(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub> または -NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub> であり、これらのそれぞれは、1～8個の  $R^{5c}$  により場合により置換されているか、または

2個の  $R^5$  は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{5a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり、

$R^{5b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、4～12員のヘテロシクリルまたは5～12員のヘテロアリールであり；

$R^{5c}$  はそれぞれ、独立に、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、( $C_{1-8}$  アルコキシ)( $C_{1-8}$  アルコキシ)、ヒドロキシル、SR<sup>5d</sup>、N( $R^{5d}$ )<sub>2</sub>、N( $R^{5d}$ )<sub>2</sub>( $C_{1-8}$  ア

10

20

30

40

50

ルコキシ)、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであるか、または

2個の $R^{5c}$ は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{5d}$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであり；

$R^6$ はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-N(R^{6a})_2$ 、 $-C(O)R^{6b}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})_2$ または $-C(O)OR^{6a}$ であるか、または

2個の $R^6$ は、一緒になって、オキソを形成し；

$R^{6a}$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであるか、または

同一原子上の2個の $R^{6a}$ は、場合により一緒になって、4~6員のヘテロシクリルを形成し；

$R^{6b}$ はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであり；

$R^7$ はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ または $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$ であり、これらのそれぞれは、1~8個の $R^8$ により場合により独立に置換されており；

$R^{7a}$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の2個の $R^{7a}$ は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは $C_{1-6}$ アルキルによって場合により置換されている4~8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1~8個の $R^8$ により場合により置換されており；

$R^{7b}$ はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

$R^8$ はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ または $-C(O)OR^{8a}$ であるか、または

2個の $R^8$ は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{8a}$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであり；

$R^{8b}$ はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであり；

Zは、 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ または $NR^9$ であり；

ただしZがNである場合、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はオキソではないことを条件とし；

$R^9$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、4~8員のヘテロシクリルまたは $-C(O)R^{9a}$ であり；

$R^{9a}$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは4

10

20

30

40

50

~ 12員のヘテロシクリルであるか、または  
 $R^9$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは4~12  
 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8個の  $R^6$  により場合により置  
 換されている)。

【請求項2】

$W^2$  は、Nである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Zは、Oであり；

Yは、 $CR^{4a}R^{4b}$  であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、Hであり；

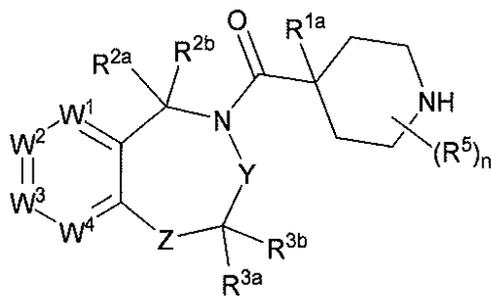
$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^5$ 、 $R^7$  および  $R^8$  は、式Iに関して定義されている通り  
 である、請求項2に記載の化合物。

10

【請求項4】

式I a：

【化2】



20

による請求項1に記載の化合物

(式中、

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、Yお  
 よびZは、式Iに定義されている通りであり；

nは、0~9であり；

ただし  $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  である場合、 $R^{1a}$  は水素でないことを条件  
 とする)。

30

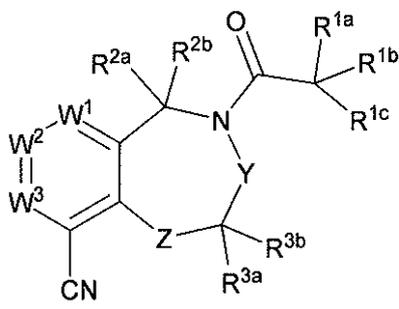
【請求項5】

$R^5$  の少なくとも1つは、ピペリジン窒素原子に結合している、請求項4に記載の化  
 合物。

【請求項6】

式I b：

【化3】



40

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$   
 、YおよびZは、式Iに関して定義されている通りである)

50

による請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

$W^2$  は、N であり、 $W^1$ 、 $W^3$ 、 $W^4$  は、 $CR^7$  である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

$W^2$  は、N であり、 $W^3$  は、CH である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

$W^2$  は、N であり、 $R^7$  は、それぞれ、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルまたは  $C_{1-8}$  アルコキシである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 10】

$W^2$  は、 $CR^7$  である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

$R^7$  は、それぞれ、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルまたは  $C_{1-8}$  アルコキシである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

少なくとも 1 個の  $R^7$  は、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシまたはシアノである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 13】

少なくとも 1 個の  $R^7$  は、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノまたはプロモである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

$R^7$  の 1 または 2 個は、7 - クロロ、7 - メチル、8 - メトキシ、9 - フルオロ、6 - フルオロ、6 - フルオロ - 9 - シアノ、7 - フルオロ - 9 - シアノ、9 - シアノ、6 - シアノ、8 - シアノ、7 - フルオロ - または 9 - プロモ - 7 - フルオロ - である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

$W^1$  は、CH、CF または CCN である、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 16】

$W^2$  は、CH、CCl、CF または  $CH_3$  である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

$W^3$  は、CH、 $COCH_3$ 、CCN、CF、CCl または  $CF_3$  である、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

$W^4$  は、CH、CCN、CF、Br、Cl、CCl または  $CF_3$  である、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 19】

Z は、 $CH_2$  である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 20】

Z は、O である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

Y は、 $CR^{4a}R^{4b}$  である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 22】

Y は、O である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 23】

$R^{1a}$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアル

50

キルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび - CN により場合により置換されている、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび - CN により場合により置換されている、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 25】

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  のうちの少なくとも 1 つは、クロロ、メチル、 $-CD_3$ 、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 1 - ジフルオロエチル、2 - フルオロエチル、トリフルオロメトキシ、1 - シアノエチル、フルオロメチル、1 - ヒドロキシシクロプロピル、ジフルオロメチルシクロプロピル、シアノシクロプロピル、3, 3 - ジフルオロシクロプロピル、1, 1, 2, 2, 2 - ペンタフルオロエチル、1 - メチルエチル、メチルスルファニル、メトキシメチル、5 - フルオロピリミジン - 2 - イルスルファニル、アゼチジン - 3 - イル、ピロリジン - 3 - イル、シアノまたはヒドロキシルである、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 26】

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、一緒になって、4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成し、これは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されている、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 27】

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、一緒になって、窒素環原子を含有する 4、5、6 または 7 員のヘテロシクリルであって、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されている、4、5、6 または 7 員のヘテロシクリルを形成する、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

ヘテロシクリルは、1 ~ 4 個の  $R^5$  により置換されている、請求項 26 または請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

少なくとも 1 個の  $R^5$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、ハロゲン、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $-OH$  またはシアノである、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 30】

少なくとも 1 個の  $R^5$  は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ジフルオロメチル、フルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、ハロゲン、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシまたはシアノである、請求項 1 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

$R^5$  の少なくとも 1 つは、4 ~ 12 員のヘテロシクリルまたは 5 ~ 12 員のヘテロアリアルであり、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^{5c}$  により場合により置換されている、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 32】

$R^5$  の少なくとも 1 つは、1 ~ 8 個の  $R^{5c}$  により場合により置換されている、5 ~ 12 員のヘテロアリアルである、請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

5 ~ 12 員のヘテロアリアルは、ピリミジン - 2 - イル、ピリミジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - c] ピリミジン - 5 - イル、ピラゾロ [1, 5 - a] [1, 3, 5] トリアジン - 4 - イル、ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 7 - イル、ピリ

50

ダジン - 4 - イル、キナゾリン - 2 - イル、イミダゾ [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 8 - イル、ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - イル、ピロロ [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 2 - イル、イミダゾ [ 1 , 2 - b ] ピリダジン - 6 - イル、ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル、6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [ d ] ピリミジン - 2 - イル、ピリド - 2 - イル、ピリド - 3 - イル、メトキシピリダジン - 3 - イル、5 , 7 - ジヒドロフロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル、プリン - 2 - イル、キナゾリン - 2 - イル、キノキサリン - 2 - イル、イソキノリノール - 3 - イル、キノリノール - 2 - イルおよび 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イルおよびイミダゾ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - イルから選択され、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の R<sup>5c</sup> により場合により置換されている、請求項 3 2 に記載の化合物。

10

【請求項 3 4】

ヘテロシクリルは、1 ~ 3 個の R<sup>5c</sup> により置換されている、請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R<sup>5c</sup> は、独立に、フルオロ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、メチル、メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、2 , 2 - ジフルオロエトキシ、メチルスルファニル、ジメチルアミノプロポキシ、クロロ、2 - メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、エトキシ、ジフルオロメチル、シクロプロピルおよびオキソである、請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、一緒になって、2 , 2 - ジフルオロシクロブチル、3 , 3 - ジフルオロシクロブチル、( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、テトラヒドロピラン - 3 - イル、テトラヒドロフラン - 3 - イル、シクロプロピルまたはシクロブチルを形成する、請求項 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 3 7】

R<sup>1a</sup> は、水素である、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R<sup>1a</sup> は、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、シアノまたはヒドロキシルである、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 3 9】

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、一緒になって、ピシクロ [ 1 . 1 . 1 ] ペンタン、アザピシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタン、アゼパン - 4 - イル、1 , 4 - オキセパン - 7 - イル、テトラヒドロピラン - 2 - イルまたは 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 4 - イルを形成する、請求項 1 ~ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

R<sup>2a</sup> は、水素であり、R<sup>2b</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキルである、請求項 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R<sup>2a</sup> および R<sup>2b</sup> は、水素である、請求項 1 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 4 2】

R<sup>4a</sup> は、水素またはメチルである、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 3】

R<sup>3a</sup> および R<sup>3b</sup> は、独立に水素またはメチルである、請求項 1 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 4】

表 1 または実施例 2 5 8 ~ 3 0 9 から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、同位体類似体もしくは異性体。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、および薬学的に許容される添加剤を含

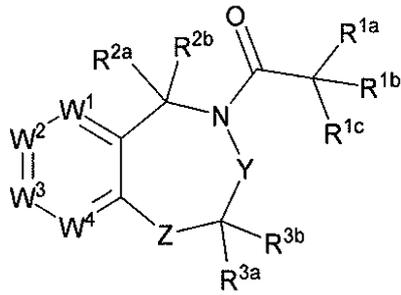
50

む、医薬組成物。

【請求項 4 6】

式 A による化合物：

【化 4】

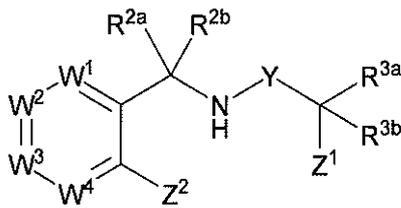


(A),

10

またはその塩を製造する方法であって、該方法は、  
式 I I c による化合物

【化 5】

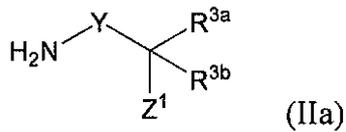


(IIc);

20

を形成するのに十分な条件下で、式 I I a による化合物

【化 6】

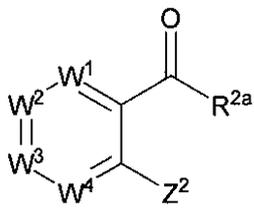


(IIa)

30

を、式 I I b による化合物

【化 7】



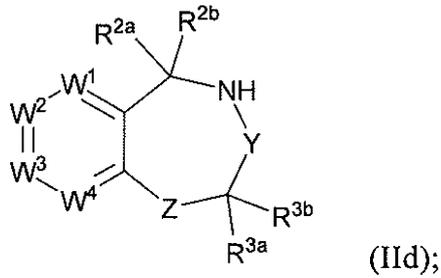
(IIb)

40

に接触させる工程、

式 I I c の化合物を式 I I d の化合物

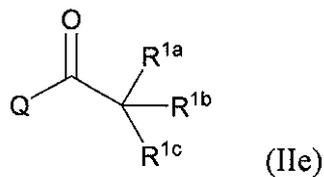
## 【化 8】



10

に変換する工程、および  
式 A の化合物を形成するのに十分な条件下で、  
式 I I d の化合物に式 I I e の化合物

## 【化 9】



20

を接触させる工程を含み、  
式中、

Z<sup>1</sup> は、場合により保護されている第 1 の反応性基であり；

Z<sup>2</sup> は、場合により保護されている第 2 の反応性基であり；

Q は、-OH または脱離基であり；

W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup> および W<sup>4</sup> は、独立に、N または CR<sup>7</sup> であり；

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、独立に、水素、ハロゲン、-CN、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、  
-OH、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-<sub>8</sub> アル  
キニル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> ハロアルキル、C  
<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> ハロアルコキシ、4~12 員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-<sub>10</sub>  
アリール、5~12 員のヘテロアリール、-N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>1e</sup>、-C(O)  
OR<sup>1d</sup>、-C(O)N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>1d</sup>C(O)R<sup>1e</sup>、-NR<sup>1d</sup>C(O)  
N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>1d</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-OC(O)N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-O  
C(O)OR<sup>1d</sup>、-SR<sup>1d</sup>、-S(O)R<sup>1e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1e</sup>、-S(O)<sub>3</sub>  
R<sup>1d</sup>、-S(O)N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>1d</sup>S(O)  
R<sup>1e</sup>、-NR<sup>1d</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1e</sup>、-NR<sup>1d</sup>S(O)N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub> または -NR<sup>1d</sup>  
S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub> であり、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> はそれぞれ、1~8  
個の R<sup>5</sup> により場合により独立に置換されており、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> のうちの  
少なくとも 1 つは、水素以外であるか；または

30

R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、場合により一緒になって、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub> シクロアルキルまたは 4~  
12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8 個の R<sup>5</sup> により場合によ  
り置換されているか、または

40

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、場合により一緒になって、C<sub>5</sub>-<sub>10</sub> シクロアルキルま  
たは 5~12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8 個の R<sup>5</sup> により  
場合により置換されているか；または

R<sup>1a</sup> は存在せず、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、一緒になって、C<sub>6</sub>-<sub>10</sub> アリールまたは 5  
~12 員のヘテロアリールまたは 5~12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞ  
れは、1~8 個の R<sup>5</sup> により場合により置換されており；

R<sup>1d</sup> はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub>-<sub>10</sub>  
シクロアルキルまたは 4~12 員のヘテロシクリルであるか、または

50

同一原子上の2個の $R^{1d}$ は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは $C_{1-6}$ アルキルにより場合により置換されている4~8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1~8個の $R^5$ により場合により置換されており；

$R^{1e}$ はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

$R^{2a}$ および $R^{2b}$ は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{2-8}$ アルケニルまたは $C_{2-8}$ アルキニルであるか、または

$R^{2a}$ および $R^{2b}$ は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されており；

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されているか、または

$R^{3a}$ および $R^{3b}$ は、場合により一緒になって、オキソ、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されており；

Yは、O、C(O)、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>またはNR<sup>4c</sup>であり；

$R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$ シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$ および $R^{1b}$ は、場合により一緒になって、4~12員のヘテロシクリルを形成し、これは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$ および $R^{3a}$ は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されているか、または

$R^{4c}$ は、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

$R^5$ はそれぞれ、独立に、ハロゲン、-CN、-OH、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ ハロアルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、5~12員のヘテロアリール、(4~12員のヘテロシクリル)( $C_{1-8}$ ヘテロアルキル)、( $C_{6-10}$ アリール)( $C_{1-8}$ ヘテロアルキル)、(5~12員のヘテロアリール)( $C_{1-8}$ ヘテロアルキル)、-N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>5b</sup>、-C(O)OR<sup>5a</sup>、-C(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>C(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)OR<sup>5a</sup>、-OC(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-OC(O)OR<sup>5a</sup>、-SR<sup>5a</sup>、-S(O)R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>5a</sup>、-S(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>S(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>または-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>であり、これらのそれぞれは、1~8個の $R^{5c}$ により場合により置換されているか、または

2個の $R^5$ は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{5a}$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-10}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり、

10

20

30

40

50

$R^{5b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、4~12員のヘテロシクリルまたは5~12員のヘテロアリールであり；  
 $R^{5c}$  はそれぞれ、独立に、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、( $C_{1-8}$  アルコキシ)( $C_{1-8}$  アルコキシ)、ヒドロキシル、 $SR^{5d}$ 、 $N(R^{5d})_2$ 、 $N(R^{5d})_2(C_{1-8}$  アルコキシ)、 $C_{3-10}$  シクロアルキルおよび4~12員のヘテロシクリルであるか、または

2個の $R^{5c}$  は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{5d}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは $C_{1-8}$  ハロアルキルであり、

$R^6$  はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、- $N(R^{6a})_2$ 、- $C(O)R^{6b}$ 、- $C(O)N(R^{6a})_2$ または- $C(O)OR^{6a}$ であるか、または

2個の $R^6$  は、一緒になって、オキソを形成し；

$R^{6a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは $C_{1-8}$  ハロアルキルであるか、または

同一原子上の2個の $R^{6a}$  は、場合により一緒になって、4~6員のヘテロシクリルを形成し、

$R^{6b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキルまたは $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

$R^7$  はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、-CN、- $N_3$ 、- $NO_2$ 、- $SF_5$ 、- $SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、- $OR^{7a}$ 、- $C(O)R^{7b}$ 、- $N(R^{7a})_2$ 、- $C(O)OR^{7a}$ 、- $C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、- $OC(O)N(R^{7a})_2$ 、- $OC(O)OR^{7a}$ 、- $SR^{7a}$ 、- $S(O)R^{7b}$ 、- $S(O)_2R^{7b}$ 、- $S(O)_3R^{7a}$ 、- $S(O)N(R^{7a})_2$ 、- $S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、- $NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、- $NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$ または- $NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$ であり、これらのそれぞれは、1~8個の $R^8$ により場合により独立に置換されており；

$R^{7a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の2個の $R^{7a}$  は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは $C_{1-6}$  アルキルにより場合により置換されている4~8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1~8個の $R^8$ により場合により置換されており；

$R^{7b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

$R^8$  はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、- $N(R^{8a})_2$ 、- $C(O)R^{8b}$ または- $C(O)OR^{8a}$ であるか、または

2個の $R^8$  は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{8a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

$R^{8b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキルまたは $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

Zは、 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ または $NR^9$ であり；

10

20

30

40

50

$R^9$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4～8員のヘテロシクリルまたは  $-C(O)R^{9a}$  であり；

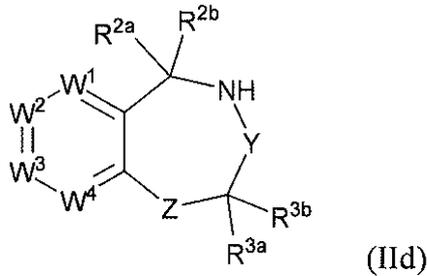
$R^{9a}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4～12員のヘテロシクリルであるか、または

$R^9$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4～12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されている、前記方法。

【請求項 47】

式 II d による化合物：

【化 10】



またはその塩（式中

$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、独立に、N または  $CR^7$  であり；

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニルまたは  $C_{2-8}$  アルキニルであるか、または

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4～6員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されており；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4～6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、場合により一緒になって、オキソ、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4～6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されており；

Y は、O、 $C(O)$ 、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $CR^{4a}R^{4b}$  または  $NR^{4c}$  であり；

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4～6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4～6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{1b}$  は、場合により一緒になって、4～12員のヘテロシクリルを形成し、これは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4～12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1～8個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4c}$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4～12員のヘテロシクリルであり；

10

20

30

40

50

R<sup>6</sup> はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>1</sub>~8 ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、C<sub>1</sub>~8 アルコキシ、4~12 員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10 アリール、5~12 員のヘテロアリール、-N(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>6b</sup>、-C(O)N(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub> または -C(O)OR<sup>6a</sup> であるか、または

2 個の R<sup>6</sup> は、一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>6a</sup> はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>~8 アルキルまたは C<sub>1</sub>~8 ハロアルキルであるか、または

同一原子上の 2 個の R<sup>6a</sup> は、場合により一緒になって、4~6 員のヘテロシクリルを形成し；

R<sup>6b</sup> はそれぞれ、独立に、C<sub>1</sub>~8 アルキルまたは C<sub>1</sub>~8 ハロアルキルであり；

R<sup>7</sup> はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、-CN、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>2</sub>~8 アルケニル、C<sub>2</sub>~8 アルキニル、C<sub>1</sub>~8 ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、4~12 員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10 アリール、5~12 員のヘテロアリール、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>7a</sup>、-C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>、-OC(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)OR<sup>7a</sup>、-SR<sup>7a</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>7a</sup>、-S(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub> または -NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub> であり、これらのそれぞれは、1~8 個の R<sup>8</sup> により場合により独立に、置換されており；

R<sup>7a</sup> はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキルまたは 4~12 員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の 2 個の R<sup>7a</sup> は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは C<sub>1</sub>~6 アルキルにより場合により置換されている 4~8 員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1~8 個の R<sup>8</sup> により場合により置換されており；

R<sup>7b</sup> はそれぞれ、独立に、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、C<sub>3</sub>~10 シクロアルキルまたは 4~12 員のヘテロシクリルであり；

R<sup>8</sup> はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>2</sub>~8 アルケニル、C<sub>2</sub>~8 アルキニル、C<sub>1</sub>~8 ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、C<sub>1</sub>~8 アルコキシ、4~12 員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>~10 アリール、5~12 員のヘテロアリール、-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>8b</sup> または -C(O)OR<sup>8a</sup> であるか、または

2 個の R<sup>8</sup> は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>8a</sup> はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>~8 アルキルまたは C<sub>1</sub>~8 ハロアルキルであり；

R<sup>8b</sup> はそれぞれ、独立に、C<sub>1</sub>~8 アルキルまたは C<sub>1</sub>~8 ハロアルキルであり；

Z は、C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、C(O)、O、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、S(O)NR<sup>9</sup> または NR<sup>9</sup> であり；

R<sup>9</sup> はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>2</sub>~8 アルケニル、C<sub>2</sub>~8 アルキニル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキル、4~8 員のヘテロシクリルまたは -C(O)R<sup>9a</sup> であり；

R<sup>9a</sup> は、C<sub>1</sub>~8 アルキル、C<sub>1</sub>~8 ハロアルキル、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキルまたは 4~12 員のヘテロシクリルであり、または

R<sup>9</sup> および R<sup>3a</sup> は、場合により一緒になって、C<sub>3</sub>~8 シクロアルキルまたは 4~12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8 個の R<sup>6</sup> により場合により置換されている)。

#### 【請求項 48】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 を阻害する方法であって、受容体相互作用タンバ

10

20

30

40

50

ク質キナーゼ 1 に有効量の請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を接触させる工程を含む、前記方法。

【請求項 4 9】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 媒介性疾患または障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に治療的有效量の請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、または請求項 4 5 に記載の医薬組成物を投与する工程を含む、前記方法。

【請求項 5 0】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 は、壊死性腸炎、結節性硬化症、タンジール病、ウォルマン症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性、黄斑変性、すい臓炎（例えば、急性すい臓炎）、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、脊椎関節炎、痛風、S o J I A、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質症候群、脈管炎、骨関節炎、非アルコール脂肪性肝炎、アルコール脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫肝胆道系疾患、原発性硬化性胆管炎、腎炎、セリアック病、自己免疫 I T P、移植拒絶、虚血、固形臓器の虚血再灌流損傷、脳虚血、敗血症、全身性炎症反応症候群、脳血管障害、心筋梗塞、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、アレルギー性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、I 型糖尿病、ウェゲナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン - 1 変換酵素関連熱症候群、慢性閉塞性肺疾患、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、歯周炎、感染、細菌感染、ブドウ球菌属感染、マイコバクテリウム属感染、インフルエンザ、移植拒絶、火傷、低酸素症、外傷、脳卒中、心筋梗塞、リソソーム蓄積症、ニーマンピック病、ゴーシェ病、クラッペ病、筋萎縮性側索硬化症（A L S / ルーゲーリッグ病）、H I V 関連認知症、脳症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性、フリードライヒ運動失調症、レビー小体病、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（ポリ Q）病、ファール病、メンケス病、ウィルソン病、プリオン病、アテローム性動脈硬化、ギラン - バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、大うつ障害、双極性障害、せん妄、術後認知障害、自閉症、統合失調症または化膿性汗腺炎である、請求項 4 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2 0 1 7 年 5 月 1 7 日に提出された米国仮出願第 6 2 / 5 0 7 , 6 9 8 号、および 2 0 1 8 年 4 月 3 0 日に提出された米国仮出願第 6 2 / 6 6 4 , 8 9 5 号に対する利益を主張するものであり、これらの出願の全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

炎症は、病原体の侵襲および組織損傷のような有害な刺激に応答する防御機構であり得るが、慢性炎症は、神経変性、関節リウマチ、自己免疫疾患および炎症性疾患、ならびにがんのような多数のヒト疾患における重要な基礎的因子である。同様に、感染細胞または損傷細胞を排除するのに有用な、壊死およびアポトーシスのような細胞死経路の活性化は、急性および慢性の神経変性疾患を含めた、ヒト疾患に対する重要な根本的機構でもある。

【0 0 0 3】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1（UniProtKB Q13546）は、炎症、アポトーシスおよびネクロトーシスの重要な制御因子である。受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 は、活性化 B 細胞の核内因子カッパ軽鎖エンハンサー（NF - B）によって媒介される炎症応答をモジュレートする際に重要な役割を有する。より最近の研究により、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 のキナーゼ活性は、壊死性細胞死の形態であるネクロトーシスを制御しており、これは、受動性で調節されていないと従来から考えられており、特有の形態を特徴としている。さらに、受容体相互作用タンパク質キナーゼ

1つは、アポトーシスを調節する際にその活性を示す、アポトーシス促進性複合体の一部である。

【0004】

受容体相互作用タンパク質キナーゼ1は、ユビキチン化、脱ユビキチン化およびリン酸化を含めた、複合体および複雑な調節機構を受ける。これらの調節事象は、細胞が生き残り炎症応答を活性化するか、またはアポトーシスもしくはネクロトーシスにより死滅するかどうかをまとめて判定する。受容体相互作用タンパク質キナーゼ1のシグナル伝達の調節異常は、過度の炎症または細胞死をもたらす恐れがあり、逆に言うと、研究によって、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害は、炎症または細胞死を含む疾患の有効な治療法となり得ることが示されている。

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

一態様では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害剤として有用な化合物が、本明細書において提供される。

【0006】

別の態様では、化合物およびその中間体を作製する方法が提供される。

【0007】

関連態様では、本明細書に記載されている化合物および薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物が、本明細書において提供される。

20

【0008】

別の態様では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1を阻害する方法が、本明細書において提供される。治療的有効量の化合物または本明細書に記載されている医薬組成物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1に媒介される疾患または障害を処置する方法がさらに提供される。本開示はまた、受容体相互作用タンパク質キナーゼにより媒介される（または受容体相互作用タンパク質キナーゼにより少なくとも部分的に媒介される）疾患、障害または状態を処置するための医薬の製造における、本化合物またはその組成物の使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

30

I. 定義

本明細書において使用する場合、用語「アルキル」は、それ自体で、または別の置換基の部分として、指定されている炭素原子数を有する直鎖状または分枝状の飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキルは、 $C_{1-2}$ 、 $C_{1-3}$ 、 $C_{1-4}$ 、 $C_{1-5}$ 、 $C_{1-6}$ 、 $C_{1-7}$ 、 $C_{1-8}$ 、 $C_{1-9}$ 、 $C_{1-10}$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_{4-5}$ 、 $C_{4-6}$  および  $C_{5-6}$  のような、任意の炭素数を含むことができる。例えば、 $C_{1-6}$  アルキルには、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどが含まれる。アルキルはまた、これらに限定されないが、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのような、最大で20個の炭素原子を有するアルキル基を指すことができる。アルキル基は、置換されているか、また非置換である。別段の指定がない限り、「置換アルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/またはアルコキシ基のうちの1つまたはそれ以上により置換されている。

40

【0010】

本明細書において使用する場合、用語「アルコキシ」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、式 - OR を有する基を指し、Rはアルキルである。

【0011】

本明細書において使用する場合、用語「シクロアルキル」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、3~12個の環原子または表示されている原子数を含有する、飽

50

和もしくは部分不飽和な単環式、縮合二環式または架橋多環式環アセンブリ ( a s s e m b l y ) を指す。シクロアルキルは、 $C_3 - 6$ 、 $C_4 - 6$ 、 $C_5 - 6$ 、 $C_3 - 8$ 、 $C_4 - 8$ 、 $C_5 - 8$ 、 $C_6 - 8$ 、 $C_3 - 9$ 、 $C_3 - 10$ 、 $C_3 - 11$  および  $C_3 - 12$  のような任意の炭素数を含むことができる。飽和単環式シクロアルキル環としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロオクチルが含まれる。飽和二環式および多環式シクロアルキル環には、例えば、ノルボルナン、[ 2 . 2 . 2 ] ビシクロオクタン、デカヒドロナフタレンおよびアダマンタンが含まれる。シクロアルキル基は、部分的に不飽和であり、環内に1つもしくはそれ以上の二重結合または三重結合を有する。部分的に不飽和な代表的なシクロアルキル基には、これらに限定されないが、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン ( 1 , 3 - および 1 , 4 - 異性体 )、シクロヘプテン、シクロヘプタジエン、シクロオクテン、シクロオクタジエン ( 1 , 3 - 、 1 , 4 - および 1 , 5 - 異性体 )、ノルボルネンおよびノルボルナジエンが含まれる。シクロアルキルが、飽和単環式  $C_3 - 8$  シクロアルキルである場合、例示的な基には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。シクロアルキルが、飽和単環式  $C_3 - 6$  シクロアルキルである場合、例示的な基には、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれる。シクロアルキル基は、置換されているか、または非置換とすることができる。別段の指定がない限り、「置換シクロアルキル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/またはアルコキシ基のうちの1つまたはそれ以上により置換されている。用語「低級シクロアルキル」とは、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルを含めた、3 ~ 7 個の炭素を有するシクロアルキルラジカルを指す。

10

20

#### 【 0 0 1 2 】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアルキル」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、任意の好適な長さのアルキル基であって、N、OおよびSのようなヘテロ原子を1 ~ 3 個有するアルキル基を指すが、ただし置換基の結合は炭素原子におけるものであることを条件とする。例えば、ヘテロアルキルは、エーテル、チオエーテルおよびアルキル - アミンを含むことができる。これらに限定されないが、B、Al、Si および P を含む追加のヘテロ原子もまた、有用となり得る。ヘテロ原子は、酸化されて、これらに限定されないが、 $-S(O)-$  および  $-S(O)_2-$  のような部分を形成することができる。ヘテロアルキルのヘテロ原子部分は、アルキル基の水素と置き換え、ヒドロキシ基、チオ基またはアミノ基を形成することができる。代替的に、ヘテロ原子部分は、2 個の炭素原子間に挿入されている。

30

#### 【 0 0 1 3 】

本明細書において使用する場合、用語「アルケニル」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、少なくとも2 個の炭素原子および少なくとも1 つの二重結合を有する、直鎖または分枝炭化水素を指す。アルケニルは、 $C_2$ 、 $C_2 - 3$ 、 $C_2 - 4$ 、 $C_2 - 5$ 、 $C_2 - 6$ 、 $C_2 - 7$ 、 $C_2 - 8$ 、 $C_2 - 9$ 、 $C_2 - 10$ 、 $C_3$ 、 $C_3 - 4$ 、 $C_3 - 5$ 、 $C_3 - 6$ 、 $C_4$ 、 $C_4 - 5$ 、 $C_4 - 6$ 、 $C_5$ 、 $C_5 - 6$  および  $C_6$  のような、任意の炭素数を含むことができる。アルケニル基は、これらに限定されないが、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つまたはそれより多い二重結合を含む、好適な数の二重結合を有することができる。アルケニル基の例としては、これらに限定されないが、ビニル ( エテニル )、プロペニル、イソプロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、イソペンテニル、1 , 3 - ペンタジエニル、1 , 4 - ペンタジエニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、1 , 3 - ヘキサジエニル、1 , 4 - ヘキサジエニル、1 , 5 - ヘキサジエニル、2 , 4 - ヘキサジエニルまたは 1 , 3 , 5 - ヘキサトリエニルが含まれる。アルケニル基は、置換されているか、または非置換とすることができる。別段の指定がない限り、「置換アルケニル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/または

40

50

アルコキシ基のうちの1つまたはそれ以上により置換されている。

【0014】

本明細書において使用する場合、用語「アルキニル」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、少なくとも2個の炭素原子および少なくとも1つの三重結合を有する、直鎖または分枝炭化水素のどちらかを指す。アルキニルは、 $C_2$ 、 $C_{2-3}$ 、 $C_{2-4}$ 、 $C_{2-5}$ 、 $C_{2-6}$ 、 $C_{2-7}$ 、 $C_{2-8}$ 、 $C_{2-9}$ 、 $C_{2-10}$ 、 $C_3$ 、 $C_{3-4}$ 、 $C_{3-5}$ 、 $C_{3-6}$ 、 $C_4$ 、 $C_{4-5}$ 、 $C_{4-6}$ 、 $C_5$ 、 $C_{5-6}$  および  $C_6$  のような、任意の炭素数を含むことができる。アルキニル基の例としては、これらに限定されないが、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル、ブタジイニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1,3-ペンタジイニル、1,4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1,3-ヘキサジイニル、1,4-ヘキサジイニル、1,5-ヘキサジイニル、2,4-ヘキサジイニルまたは1,3,5-ヘキサトリイニルが含まれる。アルキニル基は、置換されているか、または非置換とすることができる。別段の指定がない限り、「置換アルキニル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/またはアルコキシ基のうちの1つまたはそれ以上により置換されている。

10

【0015】

本明細書において使用する場合、用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、それら自体で、または別の置換基の部分として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を指す。

20

【0016】

本明細書において使用する場合、用語「ハロアルキル」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、水素原子の一部またはすべてがハロゲン原子により置き換えられているアルキル基を指す。アルキル基に関すると、ハロアルキル基は、 $C_{1-6}$  のような任意の好適な炭素原子数を有することができる。例えば、ハロアルキルには、トリフルオロメチル、フルオロメチルなどが含まれる。一部の例では、用語「パーフルオロ」とは、水素がすべてフッ素と置き換えられている、化合物またはラジカルを定義するために使用することができる。例えば、パーフルオロメチルとは、1,1,1-トリフルオロメチルを指す。

30

【0017】

本明細書において使用する場合、用語「アリール」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、任意の好適な炭素環原子数および任意の好適な環数を有する芳香族環系を指す。アリール基は、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 、 $C_{12}$ 、 $C_{13}$ 、 $C_{14}$ 、 $C_{15}$  または  $C_{16}$ 、および  $C_{6-10}$ 、 $C_{6-12}$  または  $C_{6-14}$  のような任意の好適な炭素環原子数を含むことができる。アリール基は、単環式とすることができるか、または結合により連結されて、ビアリール基を形成することができる。代表的なアリール基には、フェニル、ナフチルおよびピフェニルが含まれる。他のアリール基には、メチレン連結基を有するベンジルが含まれる。一部のアリール基は、フェニル、ナフチルまたはピフェニルのような6~12環員を有する。他のアリール基は、フェニルまたはナフチルのような6~10環員を有する。一部の他のアリール基は、フェニルのような6環員を有する。アリール基は、置換されているか、または非置換とすることができる。別段の指定がない限り、「置換アリール」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/またはアルコキシ基のうちの1つまたはそれ以上により置換されている。

40

【0018】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアリール」とは、それ自体で、または別の置換基の部分として、5~16個の環原子を含有する単環式、または縮合二環式もしくは三環式芳香族環アセンブリであって、環原子のうちの1~5個が、N、OまたはSのよ

50

うなヘテロ原子である、芳香族環アセンブリを指す。これらに限定されないが、B、A1、SiおよびPを含む追加のヘテロ原子もまた、有用となり得る。ヘテロ原子は、酸化されて、これらに限定されないが、 $-S(O)-$ および $-S(O)_2-$ のような部分を形成することができる。ヘテロアリアル基は、 $C_{5-6}$ 、 $C_{3-8}$ 、 $C_{4-8}$ 、 $C_{5-8}$ 、 $C_{6-8}$ 、 $C_{3-9}$ 、 $C_{3-10}$ 、 $C_{3-11}$ または $C_{3-12}$ のような任意の数の環原子を含むことができ、この場合、炭素原子の少なくとも1個がヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロアリアル基中には、1個、2個、3個、4個；または5個、または1~2個、1~3個、1~4個、1~5個、2~3個、2~4個、2~5個、3~4個もしくは3~5個のような任意の好適な数のヘテロ原子が含まれる。例えば、ヘテロアリアル基は、1~4個の炭素環原子がヘテロ原子により置き換えられている $C_{5-8}$ ヘテロアリアル；1~3個の炭素環原子がヘテロ原子により置き換えられている $C_{5-8}$ ヘテロアリアル；または1~4個の炭素環原子がヘテロ原子により置き換えられている $C_{5-6}$ ヘテロアリアル；または1~3個の炭素環原子がヘテロ原子により置き換えられている $C_{5-6}$ ヘテロアリアルとすることができる。ヘテロアリアル基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1,2,3-、1,2,4-および1,3,5-異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールのような基を含むことができる。ヘテロアリアル基はまた、フェニル環のような芳香族環系に縮合して、これらに限定されないが、インドールおよびイソインドールのようなベンゾピロール、キノリンおよびイソキノリンのようなベンゾピリジン、ベンゾピラジン(キノキサリン)、ベンゾピリミジン(キナゾリン)、フタラジンおよびシンノリンのようなベンゾピリダジン、ベンゾチオフェン、ならびにベンゾフランを含めた員を形成することができる。他のヘテロアリアル基は、ピピリジンのような結合によって連結されているヘテロアリアル環を含む。ヘテロアリアル基は、置換されているか、または非置換とすることができる。別段の指定がない限り、「置換ヘテロアリアル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/またはアルコキシ基のうちの1つまたはそれ以上により置換されている。

#### 【0019】

ヘテロアリアル基は、環上の任意の位置を介して連結することができる。例えば、ピロールには、1-、2-および3-ピロールが含まれ、ピリジンには、2-、3-および4-ピリジンが含まれ、イミダゾールには、1-、2-、4-および5-イミダゾールが含まれ、ピラゾールには、1-、3-、4-および5-ピラゾールが含まれ、トリアゾールには、1-、4-および5-トリアゾールが含まれ、テトラゾールには、1-および5-テトラゾールが含まれ、ピリミジンには、2-、4-、5-および6-ピリミジンが含まれ、ピリダジンには、3-および4-ピリダジンが含まれ、1,2,3-トリアジンには、4-および5-トリアジンが含まれ、1,2,4-トリアジンには、3-、5-および6-トリアジンが含まれ、1,3,5-トリアジンには、2-トリアジンが含まれ、チオフェンには、2-および3-チオフェンが含まれ、フランには、2-および3-フランが含まれ、チアゾールには、2-、4-および5-チアゾールが含まれ、イソチアゾールには、3-、4-および5-イソチアゾールが含まれ、オキサゾールには、2-、4-および5-オキサゾールが含まれ、イソオキサゾールには、3-、4-および5-イソオキサゾールが含まれ、インドールには、1-、2-および3-インドールが含まれ、イソインドールには、1-および2-イソインドールが含まれ、キノリンには、2-、3-および4-キノリンが含まれ、イソキノリンには、1-、3-および4-イソキノリンが含まれ、キナゾリンには、2-および4-キナゾリン(quinazoline)が含まれ、シンノリンには、3-および4-シンノリンが含まれ、ベンゾチオフェンには、2-および3-ベンゾチオフェンが含まれ、ベンゾフランには、2-および3-ベンゾフランが含まれる。

#### 【0020】

一部のヘテロアリアル基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリ

アゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェンおよびベンゾフランのような、N、OまたはSを含めた、5 ~ 10つの環員および1 ~ 3個の環原子を有するものが含まれる。他のヘテロアリアル基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールのような5 ~ 8つの環員および1 ~ 3個のヘテロ原子を有するものが基に含まれる。一部の他のヘテロアリアル基には、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジン、シンノリン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびビピリジンのような、9 ~ 12の環員および1 ~ 3個のヘテロ原子を有するものが含まれる。さらに他のヘテロアリアル基には、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾールのような、N、OまたはSを含めた5 ~ 6の環員および1 ~ 2個の環原子を有するものが基に含まれる。

#### 【0021】

一部のヘテロアリアル基は、ピロール、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンのような、5 ~ 10の環員および窒素ヘテロ原子だけを含む。他のヘテロアリアル基は、フランおよびベンゾフランのような、5 ~ 10の環員および酸素ヘテロ原子だけを含む。一部の他のヘテロアリアル基は、チオフェンおよびベンゾチオフェンのような、5 ~ 10の環員および硫黄ヘテロ原子だけを含む。さらに他のヘテロアリアル基は、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン(1, 2, 3 -、1, 2, 4 - および 1, 3, 5 - 異性体)、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、キノキサリン、キナゾリン、フタラジンおよびシンノリンのような、5 ~ 10の環員および少なくとも2個のヘテロ原子を含む。

#### 【0022】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロシクリル」は、それ自体、または別の置換基の部分として、3 ~ 12の環員、ならびにN、OおよびSからなる1 ~ 4個のヘテロ原子を有する飽和環系を指す。これらに限定されないが、B、Al、SiおよびPなどの、追加的なヘテロ原子もまた有用となり得る。ヘテロ原子は、酸化されて、これらに限定されないが、-S(O)- および -S(O)<sub>2</sub>- のような部分を形成することができる。ヘテロシクリル基は、C<sub>3-6</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>5-6</sub>、C<sub>3-8</sub>、C<sub>4-8</sub>、C<sub>5-8</sub>、C<sub>6-8</sub>、C<sub>3-9</sub>、C<sub>3-10</sub>、C<sub>3-11</sub> または C<sub>3-12</sub> のような任意の数の環原子を含むことができ、この場合、炭素原子のうち少なくとも1個がヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロシクリル基中に、1個、2個、3個もしくは4個、または1 ~ 2個、1 ~ 3個、1 ~ 4個、2 ~ 3個、2 ~ 4個、または3 ~ 4個のような任意の好適な数の炭素環原子がヘテロ原子により置き換えられている。ヘテロシクリル基は、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、アゼパン、アゾカン、キヌクリジン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ペペラジン(1, 2 -、1, 3 - および 1, 4 - 異性体)、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、オキサン(テトラヒドロピラン)、オキセパン、チイラン、チエタン、チオラン(テトラヒドロチオフェン)、チアン(テトラヒドロチオピラン)、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ジオキサラン、ジチオラン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンまたはジチアンのような基を含むことができる。ヘテロシクリル基はまた、芳香族または非芳香族環系に縮合して、これらに限定されないが、インドリンを含む員を形成することができる。ヘ

テロシクリル基は、非置換または置換とすることができる。別段の指定がない限り、「置換ヘテロシクリル」基は、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、オキソ(=O)、アルキルアミノ、アミド、アシル、ニトロ、シアノおよび/またはアルコキシのうちの1つまたはそれ以上により置換されている。

**【0023】**

ヘテロシクリル基は、環上の任意の位置を介して連結することができる。例えば、アジリジンは、1-または2-アジリジンとすることができ、アゼチジンは、1-または2-アゼチジンとすることができ、ピロリジンは、1-、2-または3-ピロリジンとすることができ、ピペリジンは、1-、2-、3-または4-ピペリジンとすることができ、ピラゾリジンは、1-、2-、3-または4-ピラゾリジンとすることができ、イミダゾリジンは、1-、2-、3-または4-イミダゾリジンとすることができ、ピペラジンは、1-、2-、3-または4-ピペラジンとすることができ、テトラヒドロフランは、1-または2-テトラヒドロフランとすることができ、オキサゾリジンは、2-、3-、4-または5-オキサゾリジンとすることができ、イソキサゾリジンは、2-、3-、4-または5-イソキサゾリジンとすることができ、チアゾリジンは、2-、3-、4-または5-チアゾリジンとすることができ、イソチアゾリジンは、2-、3-、4-または5-イソチアゾリジンとすることができ、モルホリンは、2-、3-または4-モルホリンとすることができる。

10

**【0024】**

ヘテロシクリルが、3~8つの環員および1~3個のヘテロ原子を含む場合、代表的な員は、これらに限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、オキサン、テトラヒドロチオフェン、チアン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、ジオキサンおよびジチアンを含む。ヘテロシクリルはまた、これらに限定されないが、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピラゾリジン、イミダゾリジン、ピペラジン、オキサゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジンおよびモルホリンを含む、代表的な員を有する、5~6つの環員および1~2個のヘテロ原子を有する環を形成することができる。

20

**【0025】**

本明細書において使用する場合、用語「カルボニル」とは、それ自体で、または別の置換基の一部として、-C(O)-、すなわち、酸素に二重結合している炭素原子、およびカルボニルを有する部分中の2つの他の基を指す。

30

**【0026】**

本明細書において使用する場合、用語「アミノ」とは、-NR<sub>2</sub>部分であって、R基がそれぞれ、Hまたはアルキルである-NR<sub>2</sub>部分を指す。アミノ部分は、イオン化して、対応するアンモニウム陽イオンを形成することができる。「ジアルキルアミノ」は、R基がそれぞれアルキルである、アミノ部分を指す。

**【0027】**

本明細書において使用する場合、用語「ヒドロキシ」は、-OH部分を指す。

**【0028】**

本明細書において使用する場合、用語「シアノ」とは、窒素原子に三重結合している炭素原子(すなわち、-C≡N部分)を指す。

40

**【0029】**

本明細書において使用する場合、用語「カルボキシ」は、-C(O)OH部分を指す。カルボキシ部分は、イオン化して、対応するカルボン酸陰イオンを形成することができる。

**【0030】**

本明細書において使用する場合、用語「アミド」とは、-NRC(O)Rまたは-C(O)NR<sub>2</sub>部分であって、R基がそれぞれ、Hまたはアルキルである-NRC(O)Rまたは-C(O)NR<sub>2</sub>部分を指す。

50

## 【0031】

本明細書において使用する場合、用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ 部分を指す。

## 【0032】

本明細書において使用する場合、用語「オキシ」とは、化合物に二重結合している酸素原子（すなわち、 $O=$ ）を指す。

## 【0033】

本明細書において使用する場合、用語「薬学的に許容される添加剤」とは、対象への活性剤の投与を補助する物質を指す。「薬学的に許容される」とは、添加剤が、製剤の他の成分と適合可能であり、そのレシピエントに有害であってはならないことを意味する。本開示において有用な医薬品用添加剤には、これらに限定されないが、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤および着色剤が含まれる。

10

## 【0034】

本明細書において使用する場合、用語「塩」とは、本明細書において開示されている化合物の酸塩または塩基塩を指す。薬学的に許容される塩の例示的な例は、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸など）塩、有機酸（酢酸、プロピオン酸、グルタミン酸、クエン酸など）塩、第四級アンモニウム（ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、など）塩である。薬学的に許容される塩とは非毒性であると理解される。

## 【0035】

本明細書に開示されている酸性化合物の薬学的に許容される塩は、塩基と形成される塩、すなわち、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、ならびにアンモニウム、トリメチル-アンモニウム、ジエチルアンモニウムのようなアンモニウム塩、ならびにトリス-（ヒドロキシメチル）-メチル-アンモニウム塩のような陽イオン性塩である。

20

## 【0036】

同様に、無機酸、有機カルボン酸および有機スルホン酸、例えば、塩酸、メタンスルホン酸、マレイン酸のようなものの酸付加塩もまた可能であり、ただしピリジルのような塩基性基が、構造部分を構成していることを条件とする。

## 【0037】

化合物の中性形態は、塩を、塩基または酸と接触させて、従来の方法で親化合物を単離することにより再生成することができる。本化合物の親形態は、極性溶媒中での溶解度のような、ある物理特性の様々な塩形態とは異なるが、そうでない場合、塩は、本開示の目的の場合、本化合物の親形態と等価である。

30

## 【0038】

塩形態に加えて、プロドラッグ形態の化合物が、本明細書に記載されている。本明細書において記載されている化合物のプロドラッグは、本開示の化合物をもたらず生理的条件下で、化学変化を容易に受ける化合物である。さらに、プロドラッグは、化学的または生化学的方法によって、*ex vivo*環境中で、本開示の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬を含む経皮パッチレザーバーに入れられると、本開示の化合物にゆっくりと変換される。

## 【0039】

本明細書において示す任意の化合物または式はまた、化合物の標識されていない形態および同位体的に標識された形態を表すことを意図する（すなわち、「同位体類似体」）。同位体標識化合物は、1個もしくはそれ以上の原子が選択された原子質量または質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書において示す式によって示される構造を有する。開示された化合物中に組み込むことができる同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ、 $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{11}C$ 、 $^{13}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{13}N$ 、 $^{15}N$ 、 $^{15}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{18}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{35}S$ 、 $^{18}F$ 、 $^{36}Cl$ 、 $^{123}I$ および $^{125}I$ を含む。本開示の様々な同位体標識化合物、例えば、それに放射性同位体、例えば、 $^3H$ 、 $^{13}C$ および $^{14}C$ が組み込まれているもの。このような同位体標識された化合物は、薬物もしくは基質組織分布アッ

40

50

セイを含めた、代謝研究、反応速度研究、検出もしくはイメージング技術、例えば、ポジトロン放出断層撮影 (PET) もしくは単光子放射型コンピュータ断層撮影法 (SPECT) において、または患者の放射性処置において有用である。

【0040】

本開示はまた、炭素原子に取り付けられている1~n個の水素が、重水素で置き換えられている、本明細書に記載されている化合物の「重水素化類似体」を含み、ここで、nは分子中の水素の数である。このような化合物は、代謝に対する抵抗性の増加を示し、したがって、哺乳動物、特に、ヒトに投与したとき、任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster、「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」、Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524~527頁(1984年)を参照されたい。このような化合物は、当技術分野で周知の手段によって、例えば、1個もしくはそれ以上の水素が重水素で置き換えられている出発材料を用いることによって合成される。

10

【0041】

本開示の重水素標識されたまたは重水素置換された治療化合物は、分布、代謝および排泄 (ADME) に関して改善されたDMPK (薬物代謝および薬物動態) 特性を有し得る。より重い同位体、例えば、重水素による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、in vivoでの半減期の増加、投与必要量の低減および/または治療指数の改善からもたらされるある特定の治療上の利点を提供し得る。<sup>18</sup>F、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C標識化合物は、PETまたはSPECTまたは他のイメージング研究のために有用であり得る。本開示の同位体標識化合物およびそのプロドラッグは一般に、非同位体的標識試薬を容易に利用可能な同位体標識試薬で置換することによって、スキームまたは下記の実施例および製造において開示されている手順を行うことによって製造することができる。重水素は、この文脈において、本明細書に記載されている化合物における置換基とみなされると理解される。

20

【0042】

このようなより重い同位体、特に、重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義し得る。本開示の化合物において、特定の同位体として特に指定されない任意の原子は、その原子の任意の安定な同位体を表すことを意味する。他に記述しない限り、ある位置が「H」または「水素」と特に指定されているとき、その位置は、その天然存在度同位体組成において水素を有すると理解される。したがって、本開示の化合物において、重水素(D)として特に指定されている任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

30

【0043】

「処置」または「処置する」は、臨床結果を含めた有益または所望の結果を得るためのアプローチである。有益または所望の臨床結果は、下記の1つもしくはそれ以上を含み得る：a) 疾患もしくは状態を阻害すること (例えば、疾患もしくは状態からもたらされる1つもしくはそれ以上の症状を減少させること、および/または疾患もしくは状態の程度を縮小させること)；b) 疾患もしくは状態と関連する1つもしくはそれ以上の臨床症状の発生を遅延または抑止すること (例えば、疾患もしくは状態を安定化すること、疾患もしくは状態の悪化もしくは進行を予防または遅延させること、および/または疾患もしくは状態の拡散 (例えば、転移) を予防もしくは遅延させること)；ならびに/またはc) 疾患を軽減すること、すなわち、臨床症状の退行をもたらすこと (例えば、病態を回復させること、疾患もしくは状態の部分的もしくは完全寛解を実現すること、別の医薬品の効果を増進すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を増加させること、および/または生存を延長すること)。

40

【0044】

「予防」または「予防すること」は、疾患もしくは状態の臨床症状が発生しないことをもたらす、疾患もしくは状態の任意の処置を意味する。化合物は、一部の実施形態では、疾患もしくは状態の危険性があるか、または疾患もしくは状態の家族歴を有する対象 (ヒトを含めた) に投与し得る。

50

## 【0045】

「対象」は、処置、観察または実験の目的であったか、またはこれからそうなる、動物、例えば、哺乳動物（ヒトを含めた）を指す。本明細書に記載の方法は、ヒトの治療および/または獣医学用途において有用であり得る。一部の実施形態では、対象は、哺乳動物である。一実施形態では、対象は、ヒトである。

## 【0046】

本明細書に記載されている化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグ、もしくはその重水素化類似体の、用語「治療的有効量」または「有効量」は、対象に投与したときに処置を成し遂げ、治療上の利点、例えば、症状の回復または疾患の進行の遅延を実現するのに十分な量を意味する。例えば、治療的有効量は、本明細書に記載のような疾患もしくは状態の症状を減少させるのに十分な量であり得る。治療的有効量は、対象、ならびに処置される疾患もしくは状態、対象の体重および年齢、疾患もしくは状態の重症度、ならびに投与の様式によって変化し得、これを当業者は容易に決定することができる。

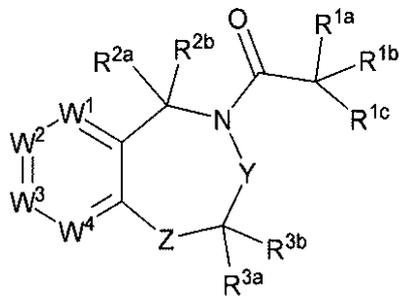
10

## 【0047】

## I I . キナーゼ阻害剤

一態様では、式 A による化合物：

## 【化 1】



(A),

20

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、同位体類似体もしくは異性体（式中、

30

$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、独立に、N または  $CR^7$  であり；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-N(R^{1d})_2$ 、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$ 、 $-C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)OR^{1d}$ 、 $-OC(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-OC(O)OR^{1d}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-S(O)R^{1e}$ 、 $-S(O)_2R^{1e}$ 、 $-S(O)_3R^{1d}$ 、 $-S(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}S(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)_2R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})_2$  または  $-NR^{1d}S(O)_2N(R^{1d})_2$  であり、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  はそれぞれ、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^5$  により場合により独立に置換されており、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  のうちの少なくとも1つは、水素以外であるか；または

40

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^5$  により場合により置換されているか；または

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{5-10}$  シクロアルキルまたは5~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^5$  により場合により置換されているか；または

50

R<sup>1a</sup>は存在せず、R<sup>1b</sup>およびR<sup>1c</sup>は、一緒になって、C<sub>6-10</sub>アリアルまたは5~12員のヘテロアリアルまたは5~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>5</sup>により場合により置換されており；

R<sup>1d</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであるか、または同一原子上の2個のR<sup>1d</sup>は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたはC<sub>1-6</sub>アルキルにより場合により置換されている4~8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>5</sup>により場合により置換されており；

R<sup>1e</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニルまたはC<sub>2-8</sub>アルキニルであるか、または

R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>は、場合により一緒になって、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されており；

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されているか、または

R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、場合により一緒になって、オキソ、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されており；

Yは、O、C(O)、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、CR<sup>4a</sup>R<sup>4b</sup>またはNR<sup>4c</sup>であり；

R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、独立に、水素、ハロゲン、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されているか、または

R<sup>4a</sup>およびR<sup>4b</sup>は、場合により一緒になって、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルまたは4~6員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されているか、または

R<sup>4a</sup>およびR<sup>1b</sup>は、場合により一緒になって、4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されているか、または

R<sup>4a</sup>およびR<sup>3a</sup>は、場合により一緒になって、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）のR<sup>6</sup>により場合により置換されているか、または

R<sup>4c</sup>は、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

R<sup>5</sup>はそれぞれ、独立に、ハロゲン、-CN、-OH、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>1-8</sub>ハロアルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリアル、5~12員のヘテロアリアル、(4~12員のヘテロシクリル)(C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル)、(C<sub>6-10</sub>アリアル)(C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル)、(5~12員のヘテロアリアル)(C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル)、-N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>5b</sup>、-C(O)OR<sup>5a</sup>、-C(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>C(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)OR<sup>5a</sup>、-OC(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)O

10

20

30

40

50

$R^{5a}$ 、 $-SR^{5a}$ 、 $-S(O)R^{5b}$ 、 $-S(O)_2R^{5b}$ 、 $-S(O)_3R^{5a}$ 、 $-S(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}S(O)R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}S(O)_2R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}S(O)N(R^{5a})_2$  または  $-NR^{5a}S(O)_2N(R^{5a})_2$  であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1～8つ）の  $R^{5c}$  により場合により置換されているか、または

2個の  $R^{5a}$  は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{5a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり、

$R^{5b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、4～12員のヘテロシクリルまたは5～12員のヘテロアリールであり；

$R^{5c}$  はそれぞれ、独立に、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、 $(C_{1-8} \text{ アルコキシ})(C_{1-8} \text{ アルコキシ})$ 、ヒドロキシル、 $SR^{5d}$ 、 $N(R^{5d})_2$ 、 $N(R^{5d})_2(C_{1-8} \text{ アルコキシ})$ 、 $C_{3-10}$  シクロアルキルおよび4～12員のヘテロシクリルであるか、または

2個の  $R^{5c}$  は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{5d}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

$R^6$  はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5～12員のヘテロアリール、 $-N(R^{6a})_2$ 、 $-C(O)R^{6b}$ 、 $-C(O)N(R^{6a})_2$  または  $-C(O)OR^{6a}$  であるか、または

2個の  $R^6$  は、一緒になって、オキソを形成し；

$R^{6a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであるか、または

同一原子上の2個の  $R^{6a}$  は、場合により一緒になって、4～6員のヘテロシクリルを形成し；

$R^{6b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

$R^7$  はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5～12員のヘテロアリール、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$  または  $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$  であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1～8つ）の  $R^8$  により場合により独立に置換されており；

$R^{7a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の2個の  $R^{7a}$  は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは  $C_{1-6}$  アルキルにより場合により置換されている4～8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1つまたはそれ以上（例えば、1～8つ）の  $R^8$  により場合により置換されており；

$R^{7b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり；

$R^8$  はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、

10

20

30

40

50

$C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$  もしくは  $-C(O)OR^{8a}$  であるか、または

2個の  $R^8$  は、場合により一緒になって、オキシを形成し；

$R^{8a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

$R^{8b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

Z は、 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$  または  $NR^9$  であり；

$R^9$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4~8員のヘテロシクリルまたは  $-C(O)R^{9a}$  であり；

$R^{9a}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4~12員のヘテロシクリルであるか、または

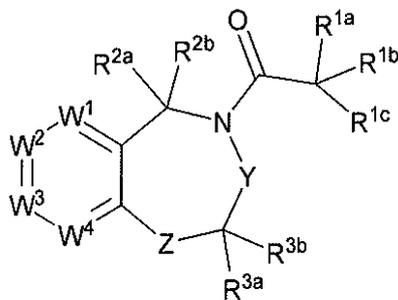
$R^9$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^6$  により場合により置換されている）

が提供される。

【0048】

一態様では、式 B による化合物：

【化2】



(B),

または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、同位体類似体もしくは異性体（式中、

$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、独立に、N または  $CR^7$  であり；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-N(R^{1d})_2$ 、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$ 、 $-C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)OR^{1d}$ 、 $-OC(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-OC(O)OR^{1d}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-S(O)R^{1e}$ 、 $-S(O)_2R^{1e}$ 、 $-S(O)_3R^{1d}$ 、 $-S(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}S(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)_2R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})_2$  または  $-NR^{1d}S(O)_2N(R^{1d})_2$  であり、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  はそれぞれ、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^5$  により場合により独立に置換されており、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  のうちの少なくとも1つは、水素以外であるか；または

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、

1 ~ 8 つ) の  $R^5$  により場合により置換されているか ; または  
 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{5-10}$  シクロアルキルを形成し、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^5$  により場合により置換されているか ; または

$R^{1a}$  は存在せず、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、一緒になって、 $C_{6-10}$  アリールまたは 5 ~ 12 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^5$  により場合により置換されており ;

$R^{1d}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであるか、または  
 同一原子上の 2 個の  $R^{1d}$  は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは  $C_{1-6}$  アルキルにより場合により置換されている 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^5$  により場合により置換されており ;

$R^{1e}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであり、

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニルまたは  $C_{2-8}$  アルキニルであるか、または

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されており ;

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、場合により一緒になって、オキソ、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されており、  
 $Y$  は、 $O$ 、 $C(O)$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $CR^{4a}R^{4b}$  または  $NR^{4c}$  であり ;

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されているか、または  
 $R^{4a}$  および  $R^{1b}$  は、場合により一緒になって、4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成し、これらは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4c}$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであり ;

$R^5$  はそれぞれ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリール、 $-N(R^{5a})_2$ 、 $-C(O)R^{5b}$ 、 $-C(O)OR^{5a}$ 、 $-C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}C(O)N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)OR^{5a}$ 、 $-OC(O)N(R^{5a})$

10

20

30

40

50

)<sub>2</sub>、-OC(O)OR<sup>5a</sup>、-SR<sup>5a</sup>、-S(O)R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>5a</sup>、-S(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>S(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>または-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上(例えば、1~8つ)のR<sup>5c</sup>により場合により置換されているか、または

2個のR<sup>5</sup>は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>5a</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり、

R<sup>5b</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

R<sup>5c</sup>はそれぞれ、独立に、ハロゲン、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルおよび4~12員のヘテロシクリルであるか、または

2個のR<sup>5c</sup>は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>6</sup>はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~12員のヘテロアリール、-N(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>6b</sup>、-C(O)N(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>または-C(O)OR<sup>6a</sup>であるか、または

2個のR<sup>6</sup>は、一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>6a</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1-8</sub>アルキルまたはC<sub>1-8</sub>ハロアルキルであるか、または

同一原子上の2個のR<sup>6a</sup>は、場合により一緒になって、4~6員のヘテロシクリルを形成し；

R<sup>6b</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1-8</sub>アルキルまたはC<sub>1-8</sub>ハロアルキルであり；

R<sup>7</sup>はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、-CN、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~12員のヘテロアリール、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>7a</sup>、-C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>、-OC(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)OR<sup>7a</sup>、-SR<sup>7a</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>7a</sup>、-S(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>または-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上(例えば、1~8つ)のR<sup>8</sup>により場合により独立に置換されており、

R<sup>7a</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の2個のR<sup>7a</sup>は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたはC<sub>1-6</sub>アルキルにより場合により置換されている4~8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1つまたはそれ以上(例えば、1~8つ)のR<sup>8</sup>により場合により置換されており；

R<sup>7b</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであり；

R<sup>8</sup>はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>2-8</sub>アルケニル、C<sub>2-8</sub>アルキニル、C<sub>1-8</sub>ヘテロアルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-8</sub>ハロアルキル、C<sub>1-8</sub>アルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~12員のヘテロアリール、-N(R<sup>8a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>8b</sup>または-C(O)OR<sup>8a</sup>であるか、または

2個のR<sup>8</sup>は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

10

20

30

40

50

$R^{8a}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

$R^{8b}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキルまたは  $C_{1-8}$  ハロアルキルであり；

Z は、 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$  または  $NR^9$  であり；

$R^9$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4~8員のヘテロシクリルまたは  $-C(O)R^{9a}$  であり；

$R^{9a}$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4~12員のヘテロシクリルであり、または

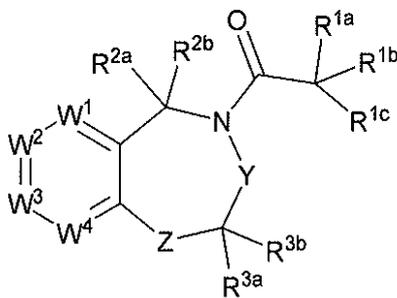
$R^9$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^6$  により場合により置換されている）

が提供される。

【0049】

一態様では、式 I による化合物：

【化3】



または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、同位体類似体もしくは異性体（式中、

$W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、 $CR^7$  であり；

$W^2$  は、N または  $C(R^7)$  であり；

ただし  $W^2$  が、 $CR^7$  である場合、

a)  $W^4$  は、 $C-CN$  であるか、または

b)  $R^{1a}$  は、水素ではなく、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は一緒になって、 $(R^5)_n$  により置換されているピペリジニル環を形成し、 $n$  は、0~9 であるかのどちらかであり；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-N(R^{1d})_2$ 、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$ 、 $-C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}C(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}C(O)OR^{1d}$ 、 $-OC(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-OC(O)OR^{1d}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-S(O)R^{1e}$ 、 $-S(O)_2R^{1e}$ 、 $-S(O)_3R^{1d}$ 、 $-S(O)N(R^{1d})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1d}S(O)R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)_2R^{1e}$ 、 $-NR^{1d}S(O)N(R^{1d})_2$  または  $-NR^{1d}S(O)_2N(R^{1d})_2$  であり、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  はそれぞれ、1~8個の  $R^5$  により場合により独立に置換されており、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  のうちの少なくとも1つは、水素以外であるか；または

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8個の  $R^5$  により場合によ

10

20

30

40

50

り置換されているか；または

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{5-10}$  シクロアルキルまたは 6 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されているか；または

$R^{1a}$  は存在せず、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、一緒になって、 $C_{6-10}$  アリールまたは 5 ~ 12 員のヘテロアリールを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されており；

$R^{1d}$  はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の 2 個の  $R^{1d}$  は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたは  $C_{1-6}$  アルキルにより場合により置換されている 4 ~ 8 員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1 ~ 8 個の  $R^5$  により場合により置換されており；

$R^{1e}$  はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであり、

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{2-8}$  アルケニルまたは  $C_{2-8}$  アルキニルであるか、または

$R^{2a}$  および  $R^{2b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されており；

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{3a}$  および  $R^{3b}$  は、場合により一緒になって、オキソ、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されており；

Y は、O、C(O)、S、S(O)、S(O)<sub>2</sub>、 $CR^{4a}R^{4b}$  または  $NR^{4c}$  であり；

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルであり、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-6}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記シクロアルキルおよび前記ヘテロシクリルは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{1b}$  は、場合により一緒になって、4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成し、これは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4a}$  および  $R^{3a}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 ~ 8 個の  $R^6$  により場合により置換されているか、または

$R^{4c}$  は、水素、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4 ~ 12 員のヘテロシクリルであり；

$R^5$  はそれぞれ、独立に、ハロゲン、-CN、-OH、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリール、(4 ~ 12 員のヘテロシクリル) - ( $C_{1-8}$  ヘテロアルキル)、( $C_{6-10}$  アリール) ( $C_{1-8}$  ヘテロアルキル)、(5 ~ 12 員のヘテロアリール) ( $C_{1-8}$  ヘテロアルキル)、-N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-C(O) $R^{5b}$ 、-C(O)OR<sup>5a</sup>、-C(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O) $R^{5b}$ 、-NR<sup>5a</sup>C(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>C(O)OR<sup>5a</sup>、-OC(O)N( $R^{5a}$ )<sub>2</sub>、

10

20

30

40

50

- OC(O)OR<sup>5a</sup>、-SR<sup>5a</sup>、-S(O)R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>5a</sup>、-S(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>5a</sup>S(O)R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>5b</sup>、-NR<sup>5a</sup>S(O)N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>または-NR<sup>5a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5a</sup>)<sub>2</sub>であり、これらのそれぞれは、1～8個のR<sup>5c</sup>により場合により置換されているか、または

2個のR<sup>5</sup>は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>5a</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>3</sub>～1<sub>0</sub>シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり、

R<sup>5b</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>3</sub>～1<sub>0</sub>シクロアルキル、4～12員のヘテロシクリルまたは5～12員のヘテロアリールであり；

R<sup>5c</sup>はそれぞれ、独立に、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8アルコキシ、C<sub>1</sub>～8ハロアルコキシ、(C<sub>1</sub>～8アルコキシ)(C<sub>1</sub>～8アルコキシ)、ヒドロキシル、SR<sup>5d</sup>、N(R<sup>5d</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>5d</sup>)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>～8アルコキシ)、C<sub>3</sub>～1<sub>0</sub>シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであるか、または

2個のR<sup>5c</sup>は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

R<sup>5d</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>～8アルキルまたはC<sub>1</sub>～8ハロアルキルであり；

R<sup>6</sup>はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>1</sub>～8アルコキシ、4～12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～1<sub>0</sub>アリール、5～12員のヘテロアリール、-N(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)R<sup>6b</sup>、-C(O)N(R<sup>6a</sup>)<sub>2</sub>または-C(O)OR<sup>6a</sup>であるか、または

2個のR<sup>6</sup>は、一緒になって、オキソを形成し、

R<sup>6a</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>～8アルキルまたはC<sub>1</sub>～8ハロアルキルであるか、または

同一原子上の2個のR<sup>6a</sup>は、場合により一緒になって、4～6員のヘテロシクリルを形成し；

R<sup>6b</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1</sub>～8アルキルまたはC<sub>1</sub>～8ハロアルキルであり；

R<sup>7</sup>はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、-CN、-N<sub>3</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SF<sub>5</sub>、-SCF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～8アルケニル、C<sub>2</sub>～8アルキニル、C<sub>1</sub>～8ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、4～12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～1<sub>0</sub>アリール、5～12員のヘテロアリール、-OR<sup>7a</sup>、-C(O)R<sup>7b</sup>、-N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)OR<sup>7a</sup>、-C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>C(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>C(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>C(O)OR<sup>7a</sup>、-OC(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)OR<sup>7a</sup>、-SR<sup>7a</sup>、-S(O)R<sup>7b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-S(O)<sub>3</sub>R<sup>7a</sup>、-S(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>7a</sup>S(O)R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>7b</sup>、-NR<sup>7a</sup>S(O)N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>または-NR<sup>7a</sup>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>7a</sup>)<sub>2</sub>であり、これらのそれぞれは、1～8個のR<sup>8</sup>により場合により独立に置換されており；

R<sup>7a</sup>はそれぞれ、独立に、水素、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>3</sub>～1<sub>0</sub>シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであるか、または

同一原子上の2個のR<sup>7a</sup>は、場合により一緒になって、オキソ、ハロまたはC<sub>1</sub>～6アルキルにより場合により置換されている4～8員のヘテロシクリルを形成し、前記アルキルは、1～8個のR<sup>8</sup>により場合により置換されており；

R<sup>7b</sup>はそれぞれ、独立に、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>3</sub>～1<sub>0</sub>シクロアルキルまたは4～12員のヘテロシクリルであり、

R<sup>8</sup>はそれぞれ、ハロゲン、-CN、-OH、C<sub>1</sub>～8アルキル、C<sub>2</sub>～8アルケニル、C<sub>2</sub>～8アルキニル、C<sub>1</sub>～8ヘテロアルキル、C<sub>3</sub>～8シクロアルキル、C<sub>1</sub>～8ハロアルキル、C<sub>1</sub>～8アルコキシ、4～12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>～1<sub>0</sub>アリール、5

10

20

30

40

50

~ 12員のヘテロアリール、 $-N(R^{8a})_2$ 、 $-C(O)R^{8b}$ または $-C(O)OR^{8a}$ であるか、または

2個の $R^8$ は、場合により一緒になって、オキソを形成し；

$R^{8a}$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであり；

$R^{8b}$ はそれぞれ、独立に、 $C_{1-8}$ アルキルまたは $C_{1-8}$ ハロアルキルであり；

Zは、 $C(R^9)_2$ 、 $C(O)$ 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $S(O)NR^9$ または $NR^9$ であり；

ただしZがNである場合、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ はオキソではないことを条件とし；

$R^9$ はそれぞれ、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、4~8員のヘテロシクリルまたは $-C(O)R^{9a}$ であり；

$R^{9a}$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルであるか、または

$R^9$ および $R^{3a}$ は、場合により一緒になって、 $C_{3-8}$ シクロアルキルまたは4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1~8個の $R^6$ により場合により置換されている)

が提供される。

#### 【0050】

一部の実施形態では、式A、式Bまたは式Iの化合物中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が、水素であり、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ のうち2つが、ピペリジニルまたはピロリジニルである場合、前記ピペリジニルまたはピロリジニルは、少なくとも1個の $R^{1d}$ 基により置換されている。

#### 【0051】

一部の実施形態では、式A、式Bおよび式Iの化合物中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が水素であり、 $R^{1a}$ が非置換メチルであり、 $R^{1b}$ が、非置換メチル、クロロメチルまたは非置換エチルであり、 $R^{1c}$ が、メチルである場合、前記 $R^{1c}$ は、1~3個の $R^{1d}$ により置換されている。

#### 【0052】

一部の実施形態では、式A、式Bおよび式Iの化合物中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が水素であり、 $R^{1a}$ が非置換アミノメチルまたは非置換2-アミノプロパ-2-イルであり、 $R^{1b}$ が、非置換メチルまたは非置換エチルであり、 $R^{1c}$ が、メチルまたはエチルである場合、前記 $R^{1c}$ は、1~4個の $R^{1d}$ により置換されている。

#### 【0053】

一部の実施形態では、式A、式Bおよび式Iの化合物中、 $R^{3a}$ または $R^{3b}$ が、メチルである場合、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ のうち少なくとも2つは、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、5~12員のヘテロシクリルまたは5~12員のヘテロアリールである。

#### 【0054】

一部の実施形態では、式A、式Bおよび式Iの化合物中、 $W^2$ はNである。

#### 【0055】

一部の実施形態では、Zは、Oであり；Yは、 $CR^{4a}R^{4b}$ であり； $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、Hであり； $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ および $R^8$ は、式I、式Aまたは式Bに関して定義されている通りである。

#### 【0056】

一部の実施形態では、式Iaの化合物

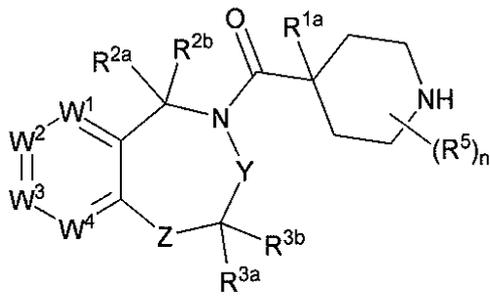
10

20

30

40

## 【化4】



(Ia)

10

(式中、

$R^{1a}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Y$ および $Z$ は、式I、式Aまたは式Bに関して定義されている通りであり、

$n$ は、0～9であり；

ただし $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ および $W^4$ が $CR^7$ である場合、 $R^{1a}$ は水素でないことを条件とする)

が本明細書において提供される。

## 【0057】

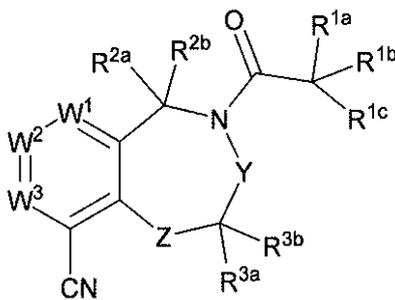
一部の実施形態では、 $R^5$ の少なくとも1つが、4～12員のヘテロシクリルまたは5～12員のヘテロアールであり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1～8つ）の $R^{5c}$ により場合により置換されている、式Iaの化合物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $R^5$ の少なくとも1つが、1つまたはそれ以上（例えば、1～8つ）の $R^{5c}$ により場合により置換されている、5～12員のヘテロアールである。一部の実施形態では、 $R^5$ の少なくとも1つは、ピペリジン窒素に結合している。

20

## 【0058】

一部の実施形態では、式Ibの化合物

## 【化5】



(Ib),

30

(式中、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $Y$ および $Z$ は、式I、式Aまたは式Bに関して定義されている通りである)

40

が本明細書において提供される。

## 【0059】

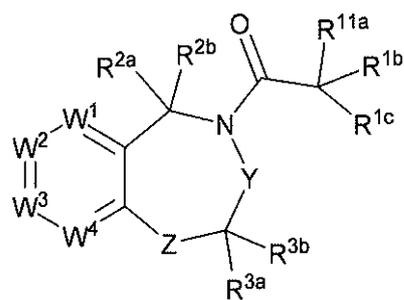
一部の実施形態では、式I、式Iaおよび式Ibの化合物中、 $W^2$ はNであり、 $W^1$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ は $CR^7$ である。一部の実施形態では、式I、式Iaおよび式Ibの化合物中、 $W^2$ はNであり、 $W^3$ はCHである。一部の実施形態では、式I、式Iaおよび式Ibの化合物中、 $W^2$ はNであり、 $R^7$ はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{1-8}$ アルコキシである。一部の実施形態では、式I、式Iaおよび式Ibの化合物中、 $W^2$ は、 $CR^7$ である。

## 【0060】

50

一部の実施形態では、式 I c による化合物：

【化 6】



(Ic),

10

(式中、

R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、YおよびZは、式 I、式 A または式 B に関して定義されている通りであり；

R<sup>11a</sup> は、ハロアルキルであり；

R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、独立に、-CN、C<sub>1</sub>-8 アルキル、C<sub>2</sub>-8 アルケニル、C<sub>2</sub>-8 アルキニル、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキル、C<sub>1</sub>-8 ハロアルキル、C<sub>6</sub>-10 アリール、5~12 員のヘテロアリール、-C(O)R<sup>1e</sup>、-C(O)OR<sup>1d</sup> または -C(O)N(R<sup>1d</sup>)<sub>2</sub> であり、R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の R<sup>5</sup> により独立に置換されているか；または

R<sup>1b</sup> および R<sup>1c</sup> は、場合により一緒になって、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の R<sup>5</sup> により場合により置換されている C<sub>3</sub>-10 シクロアルキルを形成するか；または

R<sup>1b</sup> および R<sup>4a</sup> は、場合により一緒になって、4~12 員のヘテロシクリルを形成し、これは、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の R<sup>6</sup> により場合により置換されており；

ただし上記の化合物は、以下：

20

【表 1】

[1-(ジフルオロメチル)シクロペンチル](2,3-ジヒドロ-3-メチル-1,4-ベンゾキシアゼピン-4(5H)-イル)-メタノン		
(2,3-ジヒドロ-1,1-ジオキシド-1,4-ベンゾチアゼピン-4(5H)-イル)[1-(トリフルオロメチル)シクロペンチル]-メタノン		10
2-(クロロメチル)-1-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-4(5H)-イル)-2-メチル-1-プロパノン		または
2-(クロロメチル)-2-メチル-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-イル)-1-プロパノン		20

でないことを条件とする)  
が本明細書において提供される。

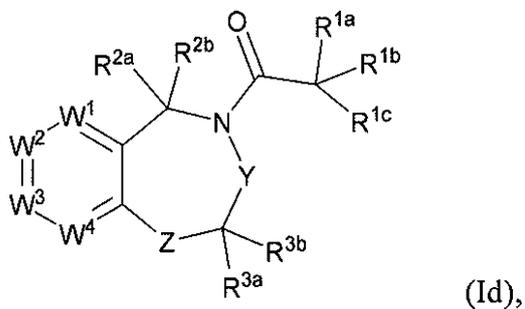
## 【0061】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  または  $W^4$  のうちの少なくとも1つが窒素である、式 I c の化合物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $R^{11a}$  がジフルオロメチルである、式 I c の化合物が本明細書において提供される。

## 【0062】

一部の実施形態では、式 I d の化合物

## 【化 7】



(式中、

$R^{1a}$ 、 $R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Y$  および  $Z$  は、式 I、式 A または式 B に関して定義されている通りであり；

$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  または  $W^4$  のうちの少なくとも1つは、窒素であり (例えば、 $W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、 $CR^7$  であり、 $W^2$  は、 $N$  または  $CR^7$  である)；

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、 $-CN$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C$

$C_2 \sim 8$  アルキニル、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $C_1 \sim 8$  ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$  アリー  
 ル、5 ~ 12 員のヘテロアリール、 $-C(O)R^{1e}$ 、 $-C(O)OR^{1d}$  または  $-C(O)N(R^{1d})_2$  であり、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~  
 8 つ) の  $R^5$  により独立に置換されているか ; または

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~  
 8 つ) の  $R^5$  により場合により置換されている  $C_3 \sim 10$  シクロアルキルを形成するか ;  
 または

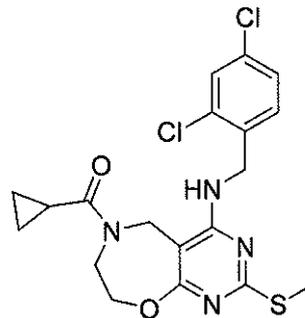
$R^{1b}$  および  $R^{4a}$  は、場合により一緒になって、4 ~ 12 員のヘテロシクリルを形成  
 し、これらは、1 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^6$  により場合により置換さ  
 れているか ; または

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、1 つまたはそれ以上 (例え  
 ば、1 ~ 8 つ) の  $R^5$  により場合により置換されている  $C_5 \sim 10$  シクロアルキルを形成  
 し、

ただし上記の化合物は、以下 :

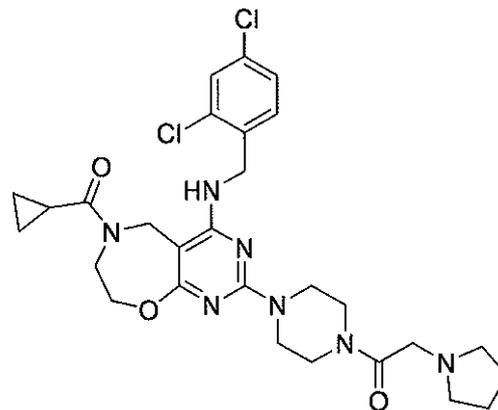
【表 2】

シクロプロピル[4-[[[(2,4-ジクロロ  
 フェニル)メチル]-アミノ]-7,8-ジヒ  
 ドロ-2-(メチルチオ)-ピリミド[5,4-f]  
 [1,4]オキサゼピン-6(5H)-イル]-メ  
 タノン



または

1-[4-[6-(シクロプロピル-カルボニル)  
 -4-[[[(2,4-ジクロロフェニル)-メチル]  
 アミノ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリ  
 ミド[5,4-f][1,4]オキサゼピン-2-イル]-1-ピペラジニル]-2-(1-ピロリジ  
 ニル)-エタノン



でないことを条件とする )  
 が本明細書において提供される。

【0063】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  または  $W^4$  のうちの 2 つまたは 3 つが、 $CR^7$   
 であり、 $R^7$  が、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim 8$  アルキ  
 ル、 $C_2 \sim 8$  アルケニル、 $C_2 \sim 8$  アルキニル、 $C_1 \sim 8$  ヘテロアルキル、 $C_3 \sim 8$  シク  
 ロアルキル、 $C_1 \sim 8$  ハロアルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、5 ~ 12 員のヘテロアリール  
 、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$  または  $-OC(O)OR^{7a}$  であり、これらのそれぞれは、1  
 つまたはそれ以上 (例えば、1 ~ 8 つ) の  $R^8$  により場合により独立に置換されている。

【0064】

一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  または  $R^{1c}$  のうちの 1 つがジフルオロメチルで  
 ある式 I d の化合物が、本明細書において提供される。

【0065】

10

20

30

40

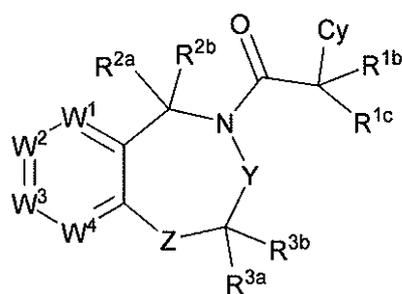
50

一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ のうちの1つがシクロプロピルである式 I d の化合物が、本明細書において提供される。

【0066】

一部の実施形態では、式 I e の化合物

【化8】



(Ie)

10

(式中、

$R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Y$ および $Z$ は、式 I、式 A または式 B に関して定義されている通りであり；

$Cy$ は、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、4~12員のヘテロシクリルまたは5~12員のヘテロアリールであり、 $Cy$ は、八員、 $C_{1-8}$ アルキルおよび八員 $C_{1-8}$ アルキルから独立に選択される、1~6個の置換基により場合により置換されており；

ただし $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ および $W^4$ が、 $CR^7$ である場合、 $Cy$ は、シクロプロピルであり、 $R^{1b}$ または $R^{1c}$ のうちの少なくとも1つは、1つまたはそれ以上(例えば、1~8つ)の $R^5$ により場合により置換されている $C_{1-8}$ アルキルであり、少なくとも1個の $R^7$ は、水素ではないことを条件とする)

が本明細書において提供される。

20

【0067】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ または $W^4$ のうちの少なくとも1つが窒素である、式 I e の化合物が本明細書において提供される。

【0068】

一部の実施形態では、 $Cy$ が、1つまたはそれ以上(例えば、1~8つ)の $R^5$ により場合により置換されている、 $C_{3-8}$ シクロアルキルである、式 I e の化合物が本明細書において提供される。

30

【0069】

一部の実施形態では、 $W^1$ がNである、式 I、式 A、式 B、式 I a、式 I c、式 I d または式 I e による化合物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $W^2$ がNである、式 I、式 A、式 B、式 I a、式 I c、式 I d または式 I e による化合物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $W^3$ がNである、式 I、式 A、式 B、式 I a、式 I c、式 I d または式 I e による化合物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $W^3$ および $W^4$ がNであり、 $W^1$ および $W^2$ が $CR^7$ である、式 I、式 A、式 B、式 I a、式 I c、式 I d または式 I e による化合物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $W^4$ がNであり、 $W^1$ 、 $W^2$ および $W^3$ が $CR^7$ である、式 I、式 A、式 B、式 I a、式 I c、式 I d または式 I e による化合物が、本明細書において提供される。

40

【0070】

一部の実施形態では、

$W^2$ がNであり；

$W^1$ 、 $W^3$ および $W^4$ が、 $CR^7$ であり；

$Z$ が、Oであり；

$Y$ が、 $CR^{4a}R^{4b}$ であり；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ および $R^{4b}$ が、Hであり；

50

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$ 、 $R^5$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が、上で説明されている通り定義される、

式 I の化合物が本明細書において提供される。

【0071】

一部の実施形態では、 $R^7$  がそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキルまたは  $C_{1-8}$  アルコキシである、式 I、式 A、式 B、式 I a、式 I b、式 I c、式 I d または式 I e による化合物が、本明細書において提供される。一部の実施形態では、少なくとも 1 個の  $R^7$  は、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、シアノまたはヘテロアリールである。

一部の実施形態では、少なくとも 1 個の  $R^7$  は、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノ、プロモ、トリアゾリルである。一部の実施形態では、 $R^7$  の 2 つは、7-クロロ、7-メチル、8-メトキシ、9-フルオロ、6-フルオロ、6-フルオロ-9-シアノ、7-フルオロ-9-シアノ、9-シアノ、6-シアノ、8-シアノ、7-フルオロ-、9-プロモ-7-フルオロ-または 9-トリアゾール-2-イルである。

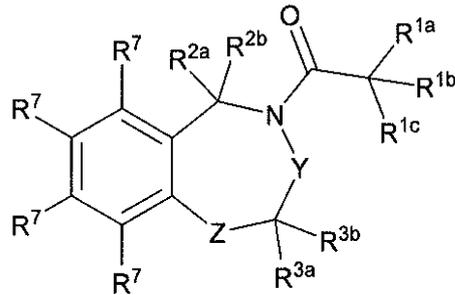
【0072】

一部の実施形態では、少なくとも 1 個の  $R^7$  は、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシまたはシアノである。一部の実施形態では、少なくとも 1 個の  $R^7$  は、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノまたはプロモである。一部の実施形態では、 $R^7$  の 1 または 2 個は、7-クロロ、7-メチル、8-メトキシ、9-フルオロ、6-フルオロ、6-フルオロ-9-シアノ、7-フルオロ-9-シアノ、9-シアノ、6-シアノ、8-シアノ、7-フルオロ-または 9-プロモ-7-フルオロ-である。

【0073】

一部の実施形態では、式 I f による化合物：

【化 9】



(If),

(式中、

$R^{1d}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{7b}$ 、 $R^8$ 、Y および Z は、式 I、式 A または式 B に関して定義されている通りであり；

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ハロアルコキシ、 $C_{6-10}$  アリール、5~12 員のヘテロアリール、 $-C(O)R^{1e}$  または  $-C(O)N(R^{1d})_2$  であり、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の  $R^5$  により場合により独立に置換されているか；または

$R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、 $C_{3-10}$  シクロアルキルまたは 4~12 員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の  $R^5$  により場合により独立に置換されているか；または

$R^{1b}$  および  $R^{4a}$  は、場合により一緒になって、4~12 員のヘテロシクリルを形成し、これらは、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の  $R^6$  により場合により置換されているか；または

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、場合により一緒になって、1 つまたはそれ以上（例え

ば、1～8つ)の $R^5$ により場合により置換されている $C_{5-10}$ シクロアルキルを形成するが;

$R^7$ はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{2-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、4～12員のヘテロシクリル、5～12員のヘテロアリール、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ または $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上(例えば、1～8つ)の $R^8$ により場合により独立に置換されており;

ただし少なくとも1個の $R^7$ は、水素以外であることを条件とする)  
が本明細書において提供される。

10

【0074】

一部の実施形態では、 $R^7$ がそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、 $C_{2-8}$ アルキル、 $C_{2-8}$ アルケニル、 $C_{2-8}$ アルキニル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、5～12員のヘテロアリール、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ または $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上(例えば、1～8つ)の $R^8$ により場合により独立に置換されている、式I fによる化合物が本明細書において提供される。

【0075】

一部の実施形態では、少なくとも1個の $R^7$ が、ハロ、シアノまたは5～12員のヘテロアリールである、式I fによる化合物が本明細書において提供される。

20

【0076】

一部の実施形態では、少なくとも1個の $R^7$ が、クロロ、フルオロ、メチル、メトキシ、シアノ、プロモ、トリアゾリルである、式I fによる化合物が本明細書において提供される。

【0077】

一部の実施形態では、 $R^7$ の1または2個が、7-クロロ、7-メチル、8-メトキシ、9-フルオロ、6-フルオロ、6-フルオロ-9-シアノ、7-フルオロ-9-シアノ、9-シアノ、6-シアノ、8-シアノ、7-フルオロ-、9-プロモ-7-フルオロ-または9-トリアゾール-2-イルである、式I fによる化合物が本明細書において提供される。

30

【0078】

一部の実施形態では、Zが $CH_2$ である化合物が、本明細書において提供される。

【0079】

一部の実施形態では、ZがOである化合物が、本明細書において提供される。

【0080】

一部の実施形態では、Yが $CR^{4a}R^{4b}$ である化合物が、本明細書において提供される。

【0081】

一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、独立に、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、4～12員のヘテロシクリルまたは5～12員のヘテロアリールである、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供される。

40

【0082】

一部の実施形態では、 $R^{1a}$ が、水素、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルおよび $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルおよび $C_{3-8}$ シクロアルキルが、ハロゲンまたは $-CN$ により場合により置換されている、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供される。

【0083】

50

一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ のうちの少なくとも1つは、クロロ、フルオロ、メチル、 $-CD_3$ 、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、2-フルオロエチル、トリフルオロメトキシ、1-シアノエチル、フルオロメチル、1-ヒドロキシシクロプロピル、ジフルオロメチルシクロ-プロピル、シアノシクロプロピル、3, 3-ジフルオロシクロブチル、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル、1-メチルエチル、メチルスルファニル、メトキシメチル、5-フルオロピリミジン-2-イルスルファニル、アゼチジン-3-イル、ピロリジン(pyrrolidin)-3-イル、シアノまたはヒドロキシルである。

#### 【0084】

一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ のうちの少なくとも1つは、クロロ、メチル、 $-CD_3$ 、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、トリフルオロメチル、メトキシ、トリフルオロメトキシメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルまたは1, 1-ジフルオロエチルである。一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、一緒になって、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン、アゼパン-4-イル、1, 4-オキセパン-7-イル、テトラヒドロピラン-2-イルまたは3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イルを形成する。一部の実施形態では、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、一緒になって、ビシクロ[1.1.1]ペンタンを形成する。

#### 【0085】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、一緒になって、4~12員のヘテロシクリルを形成し、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上(例えば、1~8つ)の $R^5$ により場合により置換されている。 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、一緒になって、窒素環原子を含有する4、5、6または7員のヘテロシクリルであって、1~8個の $R^5$ により場合により置換されている、4、5、6または7員のヘテロシクリルを形成する。一部の実施形態では、ヘテロシクリルは、1~4個の $R^5$ により置換されている。一部の実施形態では、少なくとも1個の $R^5$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $-OH$ またはシアノである。一部の実施形態では、少なくとも1個の $R^5$ は、メチル、エチル、フルオロ、クロロ、ジフルオロメチル、フルオロメチル、メトキシ、ヒドロキシル、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、ハロゲン、 $C_{1-8}$ ハロアルキル、 $C_{1-8}$ アルコキシまたはシアノである。

#### 【0086】

一部の実施形態では、 $R^5$ の少なくとも1つは、4~12員のヘテロシクリルまたは5~12員のヘテロアリアルであり、これらのそれぞれは、1~8個の $R^{5c}$ により場合により置換されている。一部の実施形態では、 $R^5$ の少なくとも1つは、1~8個の $R^{5c}$ により場合により置換されている、5~12員のヘテロアリアルである。例えば、 $R^5$ は、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、ピラジン-2-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピラジン-8-イル、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-c]ピリミジン-5-イル、ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル、ピリダジン-4-イル、キナゾリン-2-イル、イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-イル、ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-6-イル、ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-6-イル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-7-イル、6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イル、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、メトキシピリダジン-3-イル、5, 7-ジヒドロフロ[3, 4-d]ピリミジン-2-イル、プリン-2-イル、キナゾリン-2-イル、キノキサリン-2-イル、イソキノリノール-3-イル、キノール-2-イルおよび1, 3, 5-トリアジン-2-イルまたはイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-イルとすることができ、これらのそれぞれは、1~8個の $R^{5c}$ により場合により置換されている。一部の実施形態

10

20

30

40

50

では、 $R^5$ 中のヘテロシクリルは、1～3個の $R^{5c}$ により置換されている。一部の実施形態では、 $R^{5c}$ は、独立に、フルオロ、メトキシ、ジフルオロメトキシ、メチル、メチルアミノ、シクロプロピルアミノ、2,2-ジフルオロエトキシ、メチルスルファニル、ジメチルアミノプロポキシ、クロロ、2-メトキシエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、シアノ、トリフルオロメチル、エトキシ、ジフルオロメチル、シクロプロピルおよびオキソである。

【0087】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、一緒になって、2,2-ジフルオロシクロブチル(difluorocycobutyl)、3,3-ジフルオロシクロブチル(difluorocycobutyl)、(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル、テトラヒドロピラン(tetrahydropyran)-4-イル、テトラヒドロピラン(tetrahydropyran)-3-イル、テトラヒドロフラン(tetrahydrofuran)-3-イル、シクロプロピル(cyclopropyl)またはシクロブチルを形成する。

10

【0088】

一部の実施形態は、 $R^{1a}$ が水素である、上記の化合物を提供する。一部の実施形態では、 $R^{1a}$ は、クロロ、フルオロ、メチル、エチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、シアノまたはヒドロキシルである。

【0089】

一部の実施形態では、 $R^{2a}$ が水素であり、 $R^{2b}$ が $C_{1-8}$ アルキルである、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供される。

20

【0090】

一部の実施形態では、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ が水素である、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供される。

【0091】

一部の実施形態では、Zが、Oであり、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび/または-CNにより場合により置換されている、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、Zは、 $CH_2$ であり、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび/または-CNにより場合により置換されている。

30

【0092】

一部の実施形態では、Zが、Oであり、 $R^{2a}$ および $R^{2b}$ が水素であり、 $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび/または-CNにより場合により置換されている、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供されている。一部の実施形態では、Zは、 $CH_2$ であり； $R^{2a}$ および $R^{2b}$ は、水素であり； $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび/または-CNにより場合により置換されている。

40

【0093】

一部の実施形態では、Zが、Oであり； $R^{2a}$ が水素であり； $R^{2b}$ が $C_{1-4}$ アルキルであり； $R^{1b}$ および $R^{1c}$ が、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび/または-CNにより場合により置換されている、式I、式Aまたは式Bによる化合物が本明細書において提供されている。一部のこのような実施形態では、 $R^{2b}$ はメチルである。一部の実施形態では、Zは $CH_2$ であり； $R^{2a}$ は水素であり； $R^{2b}$ は $C_{1-4}$ アルキルであり； $R^{1b}$ および $R^{1c}$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{3-8}$ シクロアルキルであり、これらのそれぞれは、ハロゲンおよび/または-CNにより場合により置換さ

50

れている。一部のこのような実施形態では、 $R^{2b}$  はメチルである。

【0094】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、独立に選択される  $C_{1-8}$  アルキルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。例えば、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、分枝ペンチル、*n*-ヘキシル、分枝ヘキシル、*n*-ヘプチル、分枝ヘプチル、*n*-オクチルまたは分枝オクチルとすることができる。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に選択される  $C_{1-4}$  アルキルである。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、それぞれメチルである。

10

【0095】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、独立に選択される  $C_{1-4}$  アルキルであり、 $R^{1a}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ- $C_{1-4}$  アルキル、シアノ- $C_{1-4}$  アルキルまたはシクロプロピルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に選択される、 $C_{1-4}$  アルキルであり、 $R^{1a}$  は、メチル、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルまたはシクロプロピルである。

【0096】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、それぞれメチルであり、 $R^{1a}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ- $C_{1-4}$  アルキル、シアノ- $C_{1-4}$  アルキルまたはシクロプロピルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、それぞれメチルであり、 $R^{1a}$  は、メチル、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルまたはシクロプロピルである。

20

【0097】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が  $C_{1-8}$  ハロアルキルまたは  $C_{3-8}$  シクロアルキルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。例えば、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタクロロエチル、ペンタフルオロエチル、1,1,1,3,3,3-ヘキサクロロプロピル、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルまたはシクロオクチルとすることができる。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、独立に、 $C_{1-4}$  ハロアルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキルである。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである。

30

【0098】

一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、独立に、 $C_{1-4}$  ハロアルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり、 $R^{1a}$  が水素である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、 $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  は、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり、 $R^{1a}$  は水素である。

40

【0099】

一部の実施形態では、Z が O または  $CH_2$  であり； $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が、独立に水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり； $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、独立に選択される  $C_{1-4}$  アルキルであり； $R^{1a}$  が、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ- $C_{1-4}$  アルキル、シアノ- $C_{1-4}$  アルキルまたはシクロプロピルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、Y は、 $CR^{4a}R^{4b}$  であり； $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

【0100】

一部の実施形態では、Z が O または  $CH_2$  であり； $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が、独立に水素

50

または  $C_{1-4}$  アルキルであり；  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、独立に選択される  $C_{1-4}$  アルキルであり、  $R^{1a}$  が、メチル、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルまたはシクロプロピルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、Y は、  $CR^{4a}R^{4b}$  であり；  $R^{3a}$ 、  $R^{3b}$ 、  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

【0101】

一部の実施形態では、Z が O または  $CH_2$  であり；  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、それぞれメチルであり；  $R^{1a}$  が、  $C_{1-4}$  アルキル、ハロ -  $C_{1-4}$  アルキル、シアノ -  $C_{1-4}$  アルキルまたはシクロプロピルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、Y は、  $CR^{4a}R^{4b}$  であり、  $R^{3a}$ 、  $R^{3b}$ 、  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

10

【0102】

一部の実施形態では、Z が O または  $CH_2$  であり；  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が、独立に水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  がそれぞれ、メチルであり；  $R^{1a}$  が、メチル、エチル、ジフルオロメチル、シアノメチル、1,1-ジフルオロエチル、2,2-ジフルオロエチルまたはシクロプロピルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、Y は、  $CR^{4a}R^{4b}$  であり、  $R^{3a}$ 、  $R^{3b}$ 、  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

20

【0103】

一部の実施形態では、Z が O または  $CH_2$  であり；  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が、独立に水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、独立に  $C_{1-4}$  ハロアルキルまたは  $C_{3-6}$  シクロアルキルであり；  $R^{1a}$  が水素である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、Y は、  $CR^{4a}R^{4b}$  であり；  $R^{3a}$ 、  $R^{3b}$ 、  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

【0104】

一部の実施形態では、Z が O または  $CH_2$  であり；  $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  が独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルであり；  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルであり；  $R^{1a}$  が水素である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、Y は、  $CR^{4a}R^{4b}$  であり、  $R^{3a}$ 、  $R^{3b}$ 、  $R^{4a}$  および  $R^{4b}$  は、独立に、水素または  $C_{1-4}$  アルキルである。

30

【0105】

一部の実施形態では、  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が一緒になって、4~12員のヘテロシクリルを形成する、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

【0106】

一部の実施形態では、  $R^{1a}$  が存在せず、  $R^{1b}$  および  $R^{1c}$  が、一緒になって、  $C_{6-10}$  アリールまたは5~12員のヘテロアリールを形成する、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

40

【0107】

一部の実施形態では、  $R^{4a}$  が水素またはメチルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

【0108】

一部の実施形態では、Y が O である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

【0109】

一部の実施形態では、  $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  が独立に、水素またはメチルである、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

50

## 【0110】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

## 【0111】

一部の実施形態では、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  中の少なくとも1個の  $R^7$  が、水素であり； $W^1$  が  $CR^7$  であり、 $W^1$  中の  $R^7$  が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$  または  $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$  であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^8$  により、場合により独立に置換されている、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^1$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である。

10

20

## 【0112】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  中の少なくとも1個の  $R^7$  が水素であり； $W^2$  が  $CR^7$  であり、 $W^2$  中の  $R^7$  が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$  または  $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$  であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^8$  により、場合により独立に置換されている、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^2$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である。

30

## 【0113】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^4$  中の少なくとも1個の  $R^7$  が水素であり； $W^3$  が  $CR^7$  であり、 $W^3$  中の  $R^7$  が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、4~12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12員のヘテロアリール、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$  または  $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$  であり、これらのそれぞれは、1つまたはそれ以上（例えば、1~8つ）の  $R^8$  によ

40

50

り、場合により独立に置換されている、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^3$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である。

**【0114】**

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^3$  が  $CR^7$  であり； $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^3$  中の少なくとも 1 個の  $R^7$  が水素であり； $W^4$  が  $CR^7$  であり、 $W^4$  中の  $R^7$  が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{2-8}$  アルキニル、 $C_{1-8}$  ヘテロアルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、4~12 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、5~12 員のヘテロアリール、 $-OR^{7a}$ 、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-N(R^{7a})_2$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}C(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}C(O)OR^{7a}$ 、 $-OC(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-OC(O)OR^{7a}$ 、 $-SR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$ 、 $-S(O)_3R^{7a}$ 、 $-S(O)N(R^{7a})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{7a})_2$ 、 $-NR^{7a}S(O)R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)_2R^{7b}$ 、 $-NR^{7a}S(O)N(R^{7a})_2$  または  $-NR^{7a}S(O)_2N(R^{7a})_2$  であり、これらのそれぞれは、1 つまたはそれ以上（例えば、1~8 つ）の  $R^8$  により、場合により独立に置換されている、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^4$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である。

10

20

**【0115】**

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  中の  $R^7$  はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  であり； $W^1$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

**【0116】**

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  中の  $R^7$  はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  であり； $W^2$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

30

**【0117】**

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^4$  中の  $R^7$  はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  であり； $W^3$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

40

**【0118】**

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $CR^7$  であり； $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^3$  中の  $R^7$  はそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-SF_5$ 、 $C_{1-8}$  ハロアルキル、 $-C(O)R^{7b}$ 、 $-C(O)OR^{7a}$ 、 $-S(O)R^{7b}$ 、 $-S(O)_2R^{7b}$  または  $-S(O)_3R^{7a}$  であり； $W^4$  中の  $R^7$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、-

50

$\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$  または  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{7a}$  である、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。

【0119】

一部の実施形態では、 $W^1$  が N であり、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $\text{CR}^7$  ある、式 A または式 B による化合物が、本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  のそれぞれにおける  $\text{R}^7$  は、独立に、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$  または  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{7a}$  である。

【0120】

一部の実施形態では、 $W^2$  が N であり、 $W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  が  $\text{CR}^7$  ある、式 I、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^1$ 、 $W^3$  および  $W^4$  のそれぞれにおける  $\text{R}^7$  は、独立に、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$  または  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{7a}$  である。

【0121】

一部の実施形態では、 $W^3$  が N であり、 $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^4$  が  $\text{CR}^7$  ある、式 A または式 B による化合物が本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^4$  のそれぞれにおける  $\text{R}^7$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$  または  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{7a}$  である。

【0122】

一部の実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^3$  が  $\text{CR}^7$  であり、 $W^4$  が N である、式 A または式 B による化合物が、本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^1$ 、 $W^2$  および  $W^3$  のそれぞれにおける  $\text{R}^7$  は、独立に、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_{1-8}$  ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7a}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{7b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{7b}$  または  $-\text{S}(\text{O})_3\text{R}^{7a}$  である。

【0123】

一部の実施形態では、 $W^4$  が  $\text{CR}^7$  であり、 $W^4$  の  $\text{R}^7$  が  $\text{CN}$  またはハロゲンである、式 A または式 B による化合物が、本明細書において提供される。一部のこのような実施形態では、 $W^4$  は、 $\text{C}-\text{CN}$  である。一部のこのような実施形態では、 $W^4$  は、 $\text{C}-\text{CN}$  であり、 $W^2$  は N である。一部の実施形態では、 $W^4$  は、 $\text{C}-\text{CN}$  であり、 $W^2$  は、N であり、Z は、O または S である。一部の実施形態では、 $W^4$  は、 $\text{C}-\text{X}$  であり、X は、ハロゲンであり； $W^2$  は、N である。一部の実施形態では、 $W^4$  は、 $\text{C}-\text{X}$  であり、X は、ハロゲンであり； $W^2$  は、N であり、Z は、O または S である。一部のこのような実施形態では、Z は O である。

【0124】

一部のこのような実施形態では、 $W^4$  は  $\text{C}-\text{CN}$  であり； $W^2$  は  $\text{CH}$  または  $\text{C}-\text{X}$  であり、X はハロゲンである。一部の実施形態では、 $W^4$  は  $\text{C}-\text{CN}$  であり、 $W^2$  は  $\text{CH}$  または  $\text{C}-\text{X}$  であり、X はハロゲンであり；Z は、O または S である。一部の実施形態では、 $W^4$  は  $\text{C}-\text{CX}$  であり、X はハロゲンであり； $W^2$  は  $\text{CH}$  または  $\text{C}-\text{X}$  であり、X はハロゲンである。一部の実施形態では、 $W^4$  は  $\text{C}-\text{X}$  であり、X はハロゲンであり； $W^2$  は  $\text{CH}$  または  $\text{C}-\text{X}$  であり、X はハロゲンであり；Z は、O または S である。一部のこのような実施形態では、Z は O である。

【0125】

一部の実施形態では、 $W^1$  が N であり、 $\text{R}^{1a}$  は存在し、 $\text{R}^{1a}$ 、 $\text{R}^{1b}$  および  $\text{R}^{1c}$  のうちの少なくとも 2 つが水素以外である、式 A または式 B による化合物が、本明細書において提供される。

【0126】

一部の実施形態では、 $\text{R}^7$  がそれぞれ、独立に、水素、ハロゲン、シアノ、 $\text{C}_{1-8}$  ア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_{1-8}$ ハロアルキルまたは $C_{1-8}$ アルコキシである、式Iによる化合物が、本明細書において提供される。

【0127】

一部の実施形態では、表1、または実施例258~309から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、溶媒和物、プロドラッグ、同位体類似体もしくは異性体が本明細書において提供される。

【0128】

III. 化合物の合成

本明細書において開示されている方法およびその通例の修飾を使用して、本発明の化合物を製造することができ、これらの方法および修飾は、本明細書における開示および当分野で周知の方法を考慮すると明白となろう。従来および周知の合成法は、本明細書における教示に追加して使用されてもよい。典型的な本明細書に記載されている化合物の合成は、以下の実施例に記載されている通りに実施することができる。入手可能な場合、試薬は、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学品供給業者から商業的に購入することができる。典型的なまたは好ましい工程条件（すなわち、反応温度、時間、反応剤のモル比、溶媒、圧力など）が与えられ、特に明記されていない限り、他の工程条件も使用することができることが理解されよう。最適な反応条件は、使用される具体的な反応剤または溶媒に応じて変わり得るが、このような条件は、通例の最適化手順によって、当業者により決定することができる。

10

【0129】

さらに、当業者に明白な通り、ある官能基が、望ましくない反応を受けるのを防止するために従来的な保護基が、必要となり得る。様々な官能基のための好適な保護基、ならびに特定の官能基を保護するおよび脱保護するための好適な条件は、当分野で周知である。例えば、多数の保護基が、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N. J., Wiley-Interscience、およびそれらに引用されている参考文献に記載されている。

20

【0130】

さらに、本開示の化合物は、1個またはそれ以上のキラル中心を含有してもよい。したがって、所望の場合、このような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち、個々の鏡像異性体またはジアステレオマーとして、または立体異性体に富む混合物として製造または単離することができる。特に示さない限り、このような立体異性体（および、富化混合物）はすべて、本開示の範囲内に含まれている。純粋な立体異性体（または富化混合物）は、例えば、光学活性な出発原料、または当分野で周知の立体選択的試薬を使用して製造される。代替的に、このような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルなカラムクロマトグラフィー、キラルな分割剤などを使用して分離することができる。

30

【0131】

以下の反応の出発原料は、一般に公知化合物であるか、または公知の手順もしくはその明白な修正により製造することができる。例えば、出発原料の多くは、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, 米国)、Bachem (Torrance, California, 米国)、Ernka-ChemceまたはSigma (St. Louis, Missouri, 米国)のような商業供給元から入手可能である。他は、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*、第1~15巻 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*、第1~5巻およびSupplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions、第1~40巻 (John Wiley and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry* (John

40

50

Wiley and Sons、第5版、2001)、および Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.、1989)のような標準参照教本に記載されている、手順または明白な修正によって製造することができる。

【0132】

用語「溶媒」、「不活性有機溶媒」または「不活性溶媒」とは、例えば、それらと一緒に組み合わせて記載される反応条件下で、溶媒が不活性であることを意味する(ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン(「THF」)、ジメチルホルムアミド(「DMF」)、クロロホルム、塩化メチレン(またはジクロロメタン)、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む)。反対に指定されない限り、本開示の反応に使用される溶媒は、不活性有機溶媒であり、反応は、不活性ガス、好ましくは窒素下で行われる。

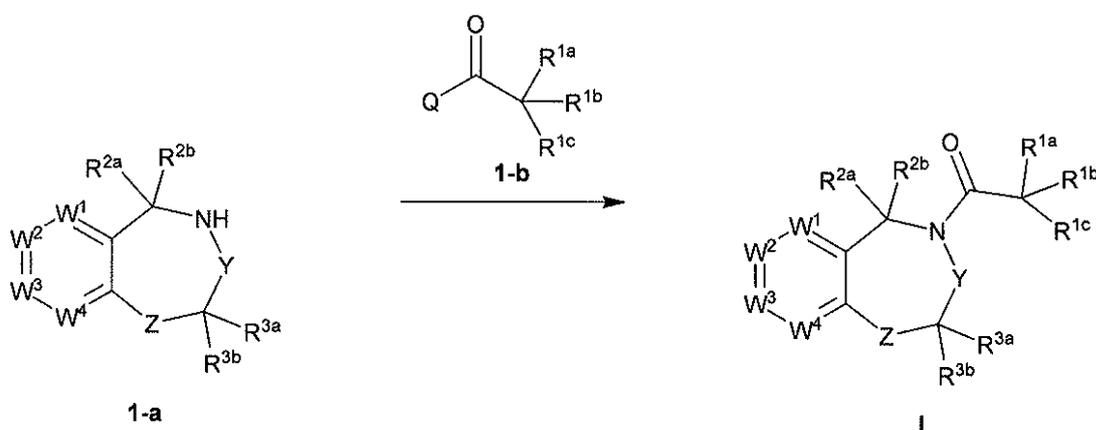
【0133】

スキーム1は、Qがヒドロキシ(すなわち、-OH)または脱離基(例えば、塩化物)であり、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、Y、Z、 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ が、本明細書で定義されている通りである、式Iの化合物の合成を示している。

【0134】

【化10】

スキーム1



【0135】

スキーム1に図示されている通り、式Iの化合物は、標準的なアミド結合形成反応条件下で、好適に置換されているアミン1-aを化合物1-bと接触させることによって製造することができる。Qがヒドロキシである場合、活性化剤を使用して、反応を促進することができる。好適なカップリング剤(または活性化剤)は、当分野で公知であり、例えば、カルボジイミド(例えば、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、N,N'-ジシクロペンチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)、N-t-ブチル-N-メチルカルボジイミド(BMC)、N-t-ブチル-N-エチルカルボジイミド(BEC)、1,3-ビス(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル)カルボジイミド(BDDC)など)、ホスホニウム塩(HOBt、PyBOP、HOAtなど)、アミニウム/ウロニウム塩(例えば、テトラメチルアミニウム塩、ビスピロリジノアミニウム塩、ビスペリジノアミニウム塩、イミダゾリウムウロニウム塩、ピリミジニウムウロニウム塩、N,N,N'-トリメチル-N'-フェニルウレアに由来するウロニウム塩、モルホリノをベースとするアミニウム/ウロニウムカップリング試薬、アンチモン酸ウロニウム塩など)、有機リン試薬(例えば、ホスフィン酸およ

びリン酸誘導体)、有機硫黄試薬(例えば、スルホン酸誘導体)、トリアジンカップリング試薬(例えば、2-クロロ-4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4メチルモルホリニウムクロリド、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4メチルモルホリニウムテトラフルオロボレートなど)、ピリジニウムカップリング試薬(例えば、Mukaiyama試薬、ピリジニウムテトラフルオロボレートカップリング試薬など)、ポリマー支持試薬(例えば、ポリマーに結合したカルボジイミド、ポリマーに結合したTBTU、ポリマーに結合した2,4,6-トリクロロ-1,3,5-トリアジン、ポリマーに結合したHOBt、ポリマーに結合したHOSu、ポリマーに結合したIIDQ、ポリマーに結合したEEDQなど)など(例えば、El-Fahamら Chem. Rev.、2011、111(11):6557~6602頁; Hanら Tetrahedron、2004、60:2447~2467頁を参照されたい)を含む。Qが-OHであるカルボン酸は、Qが脱離基である活性化誘導体に転換することができ、これらに限定されないが、無水物(対称型、混合型または環式無水物を含む)、活性化エステル(例えば、p-ニトロフェニルエステル、ペンタフルオロフェニルエステル、N-スクシンイミジルエステルなど)、アシルアゾール(例えば、カルボニルジイミダゾールを使用して製造されるアシルイミダゾールなど)、アシルアジドおよび酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物)を含む。

10

## 【0136】

スキーム1で使用するための式1-aおよび1-bの化合物は、このスキーム、および本明細書において提示されている実施例に記載されている通り、または適切な出発原料を使用して当分野において公知の慣用的な合成方法から得ることができる。いくつかの非置換および置換ベンゾアゼピンおよびベンゾキシアゼピン出発原料が、市販されており、本明細書に記載されている方法で使用することができる。このような出発原料の例には、これらに限定されないが: 1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンゾキシアゼピン; 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン; 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン; 2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル; 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-6-カルボニトリル; 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-9-カルボニトリル; 2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 4-ベンジル-9-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-5-オン; 6-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 7-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 7-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 7-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; 9-プロモ-7-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン塩酸塩; 9-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン; およびそれらの塩(例えば、塩酸塩など)が含まれる。

20

30

40

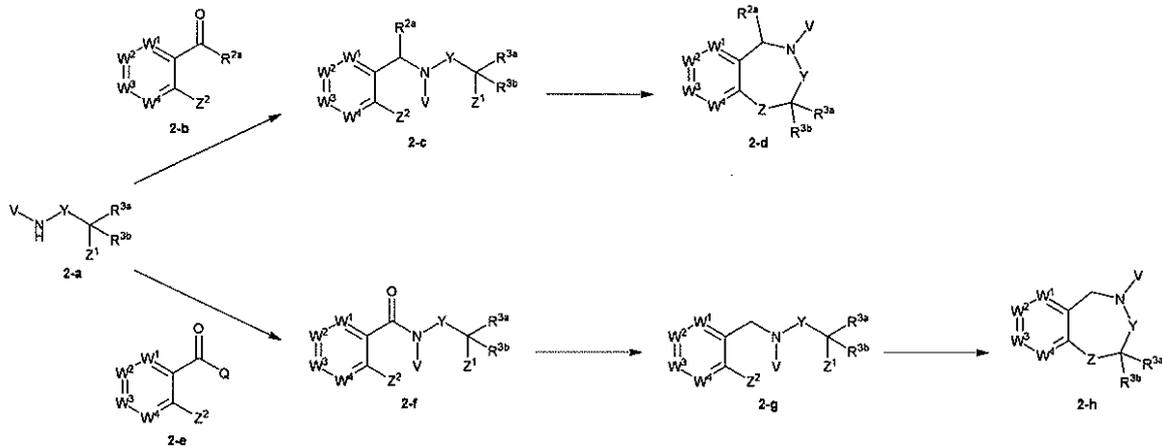
## 【0137】

一部の実施形態では、化合物1-bによるアシル化のための二環式アミンは、スキーム2にまとめられている通り製造され、ここでは、Qは、ヒドロキシ(すなわち、-OH)または脱離基(例えば、塩素)である; Vは、水素またはアミン保護基である; Z<sup>1</sup>は、第1の反応性官能基である; Z<sup>2</sup>は第2の反応性官能基である; ならびにW<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Y、Z、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>およびR<sup>3b</sup>は、本明細書で定義されている通りである。

## 【0138】

## 【化 1 1】

## スキーム 2



10

## 【0 1 3 9】

化合物 2 - a (例えば、Y が、 $CR^{4a}R^{4b}$  またはヒドロキシルアミンであり、Y が O である、第一級または第二級アミン) は、ケトンまたはアルデヒド 2 - b を用いる還元アミノ化に使用して、アミン 2 - c を得ることができるが、または化合物 2 - a は、化合物 2 - e とのアシル化に使用して、アミド 2 - f を得ることができる。アミン 2 - c を形成するための還元アミノ化は、通常、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、または別の好適な還元剤を用いて行われる。アミド 2 - f を形成するためのアシル化工程は、スキーム 1 に関して上に記載されている通り、カルボン酸 2 - e (式中、Q は OH である) または活性化カルボン酸誘導体 2 - e (式中、Q は脱離基である) を用いて行うことができる。次に、アミド 2 - f は、好適な触媒 (例えば、酢酸亜鉛、ジエチル亜鉛、トリス (ペンタフルオロフェニル) ホウ素など) を使用してまたは使用しないで、ボラン、水素化アルミニウムリチウムまたはシラン試薬 (例えば、ジエチルシラン、1, 1, 3, 3 - テトラメチルジシロキサンなど) のような還元剤を使用して還元し、アミン 2 - g を得ることができる。

20

30

## 【0 1 4 0】

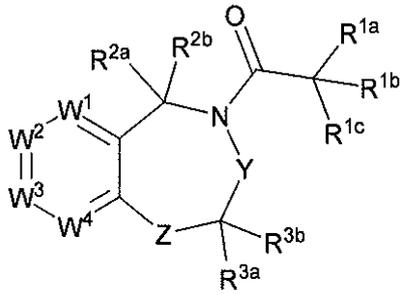
アミン 2 - c および 2 - g は、補助反応性基  $Z^1$  および  $Z^2$  を含有しており、これらは、環化工程で反応させて、二環式アミン 2 - d および 2 - h を得ることができる。例えば、アルコール  $Z^1$  基は、塩基 (例えば、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドなど) の存在下で、ハライド  $Z^2$  基 (例えば、クロロ) と反応させることができる。当業者は、環化工程前に、 $Z^1$  基を好適な保護基 (例えば、TBSO のようなシリルエーテルとして) を用いて保護し、望ましくない反応を防止することができる。次に、この保護基は、 $Z^2$  基との反応前に除去 (例えば、HCl のような酸を用いる) することができる。同様に、アミン 2 - a は、スキーム 1 に示されている通り、保護基 V (例えば、ベンジルオキシカルボニル) を含有させて、アシル化前に望ましくない反応を防止することができる。保護基 V は、カルボン酸またはその活性化誘導体によるアシル化前に除去 (例えば、水素化による) することができる。 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、Y、 $R^{3a}$  および  $R^{3b}$  における所望の官能基は、スキーム 2 における環化工程前またはその後に、当分野において公知の慣用的な合成方法 (例えば、ハロゲン化、還元、酸化、オレフィン化、アルキル化など) を使用することにより導入される。

40

## 【0 1 4 1】

一部の実施形態では、式 A による化合物またはその塩を製造する方法が提供される。

【化 1 2】

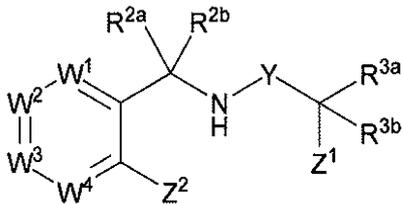


(A),

10

この方法は、  
式 I I c による化合物

【化 1 3】

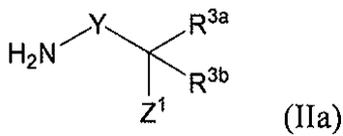


(IIc);

20

を形成するのに十分な条件下で、  
式 I I a による化合物

【化 1 4】

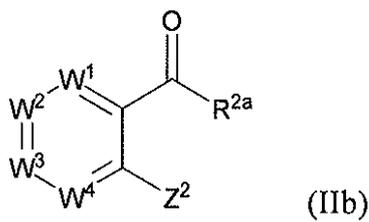


(IIa)

に、式 I I b による化合物

30

【化 1 5】

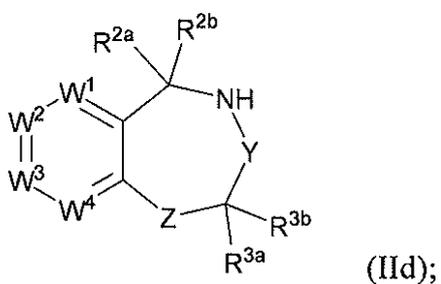


(IIb)

を接触させて、式 I I c の化合物を式 I I d の化合物

40

【化 1 6】

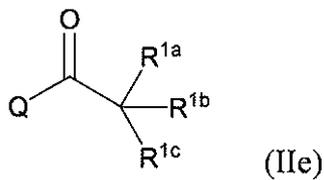


(II d);

に変換する工程、および式 A の化合物を形成するのに十分な条件下で、式 I I d の化合物

50

に式 I I e  
【化 1 7】



の化合物を接触させる工程を含み、  
式中、

Z<sup>1</sup> は、場合により保護されている第 1 の反応性基であり、

Z<sup>2</sup> は、場合により保護されている第 2 の反応性基であり、

Q は、-OH または脱離基であり；

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>  
、Y および Z は、上で説明されている通り定義される。

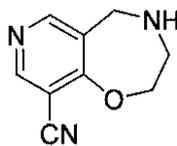
【0142】

一部の実施形態では、Z<sup>1</sup> は、場合により保護されているアルコールである。一部の  
実施形態では、Z<sup>2</sup> はハロゲンである。一部の実施形態では、式 I I c の化合物の式 I I d  
の化合物への変換は、式 I I c の化合物に塩基（例えば、水素化ナトリウム、リチウムジ  
イソプロピルアミド、カリウム tert - ブトキシド、炭酸カリウムなど）を接触させる  
ことを含む。当業者は、式 A の化合物を製造する方法はまた、式 B および / または式 I に  
よる化合物を製造するために使用することができる。

【0143】

同様に、上で説明されている通り、式 I I d による化合物を含む、キナーゼ阻害剤の合  
成のための中間体が提供される。一部の実施形態では、W<sup>2</sup> が N である、式 I I d の化  
合物が提供される。一部のこのような実施形態では、W<sup>1</sup>、W<sup>3</sup> および W<sup>4</sup> は C R<sup>7</sup> である  
。一部の実施形態では、W<sup>2</sup> は N であり、W<sup>1</sup> は、CH であり、W<sup>3</sup> は、CH であり、W<sup>4</sup>  
は C R<sup>7</sup> である。一部の実施形態では、W<sup>2</sup> が N であり、W<sup>1</sup> が CH であり、W<sup>3</sup> が C  
H であり、W<sup>4</sup> が C (CN) である、式 I I d の化合物が提供される；一部のこのような  
実施形態では、Y は CH<sub>2</sub> であり、Z は O である。一部の実施形態では、式 I I d の化  
合物は、以下：

【化 1 8】



またはその塩である。一部の実施形態では、塩は塩酸塩である。一部の実施形態では、塩  
は二塩酸塩である。

【0144】

I V . 医薬組成物

本明細書において提供される化合物は、医薬組成物の形態で通常、投与される。したが  
って、本明細書において記載されている化合物または薬学的に許容されるその塩、互変異  
性体、立体異性体、立体異性体の混合物、プロドラッグまたは重水素化類似体のうちの 1  
つまたは複数、ならびに担体、アジュバントおよび添加剤から選択される 1 種またはそれ  
以上の薬学的に許容されるピヒクルを含有する医薬組成物も提供される。好適な薬学的に  
許容されるピヒクルは、例えば、不活性固体賦形剤および充填剤、滅菌水溶液を含めた賦  
形剤、ならびに様々な有機溶媒、浸透促進剤、可溶化剤およびアジュバントを含むことが  
できる。このような組成物は、医薬品分野における周知の方法で製造される。

10

20

30

40

50

【0145】

本開示の医薬組成物は、下記のために適合させたものを含めた固体または液体形態での投与のために特に製剤化し得る：経口投与、例えば、水薬（水溶液もしくは非水溶液もしくは懸濁液）、錠剤、例えば、口腔内頬側、舌下および全身的吸収を標的とするもの、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤；非経口投与、例えば、皮下、筋内、静脈内もしくは硬膜外の注射、例えば、無菌溶液剤もしくは懸濁剤もしくは持続放出製剤による；局所適用、例えば、皮膚に塗布されるクリーム剤、軟膏剤もしくは制御放出パッチもしくはスプレー剤；腔内もしくは直腸内、例えば、ペッサリー、クリーム剤もしくはフォーム剤として；舌下；目；経皮的；または経鼻、肺および他の粘膜表面へ。

【0146】

語句「薬学的に許容される」は、本明細書において、正しい医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激作用、アレルギー応答または他の問題もしくは合併症を伴わずに、人間および動物の組織と接触させる使用に適した、合理的な利益/リスク比に見合った、それらの化合物、材料、組成物および/または剤形を指すために用いられる。

10

【0147】

語句「薬学的に許容される担体」は、本明細書において使用する場合、1つの器官または体の部分から別の器官または体の部分へと対象化合物を運ぶか、または輸送することに関与する、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体もしくは固体の充填剤、賦形剤、添加剤または溶媒カプセル化材料を意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、かつ患者には傷害性ではないという意味で、「許容され」なくてはならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例は：糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびパレイショデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；界面活性剤、例えば、ポリソルベート80（すなわち、Tween 80）；トラガカント粉末；モルト；ゼラチン；タルク；添加剤、例えば、カカオバターおよび坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；pH緩衝溶液；ポリエステル、ポリカーボネートおよび/またはポリ酸無水物；ならびに医薬製剤中で用いられる他の無毒性の適合性物質を含む。このような製剤の例には、これらに限定されないが、DMSO、10 mMのDMSO、PBS中の8%ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン、プロピレングリコールなどが含まれる。例えば、ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、非経口投与のためのPBS中の8%ヒドロキシプロピル-ベータ-シクロデキストリン中の4 mM溶液として使用することができる。別のある特定の実施形態では、本開示の化合物は、0.1% Tween 80を含有する、0.5% CMC水溶液中の懸濁剤として使用することができる。

20

30

【0148】

本明細書に示したように、本化合物のある特定の実施形態は、塩基性官能基、例えば、アミノまたはメチルアミノ（ $\text{NCH}_3$ ）を含有し得、このように、薬学的に許容される酸と共に薬学的に許容される塩を形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、この点において、本開示の化合物の相対的に無毒性の無機および有機の酸付加塩を指す。これらの塩は、*in situ*で投与ビヒクルにおいて、または剤形生産工程において、またはその遊離塩基の形態の本開示の精製された化合物と適切な有機酸または無機酸とを別々に反応させ、それに続く精製の間にこのように形成された塩を単離することによって製造することができる。代表的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩

40

50

、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチレート ( n a p t h y l a t e )、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクチオン酸塩およびラウリルスルホン酸塩などを含む。

【 0 1 4 9 】

対象化合物の薬学的に許容される塩は、例えば、無毒性の有機酸または無機酸からの、化合物の通常は無毒性の塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、このような通常は無毒性の塩は、無機酸、例えば、塩酸塩、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などに由来するもの；および有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸などから製造される塩を含む。

10

【 0 1 5 0 】

他の場合では、本開示の化合物は、1個もしくはそれ以上の酸性官能基を含有し得、このように、薬学的に許容される塩基と共に薬学的に許容される塩を形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、これらの場合において、本開示の化合物の相対的に無毒性の無機および有機の塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に *i n s i t u* で投与ビヒクルにおいて、または剤形生産工程において、またはその遊離酸の形態の精製した化合物と、適切な塩基、例えば、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩、アンモニア、または薬学的に許容される有機第一級、第二級もしくは第三級アミンとを別々に反応させることによって製造することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩は、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩およびアルミニウム塩などを含む。塩基付加塩の形成のために有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどを含む。

20

【 0 1 5 1 】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および香料、保存剤および抗酸化剤はまた、組成物中に存在することができる。

【 0 1 5 2 】

薬学的に許容される抗酸化剤の例は：水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール ( B H A )、ブチルヒドロキシトルエン ( B H T )、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ - トコフェロールなど；および金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 ( E D T A )、ソルビトール、酒石酸、リン酸などを含む。

30

【 0 1 5 3 】

本開示の製剤は、経口、経鼻、局所 ( 口腔内頬側および舌下を含めた )、直腸、膣ならびに / または非経口投与に適したものを含む。製剤は、好都合に単位剤形で提示し得、製剤分野で周知の任意の方法によって製造し得る。単一の剤形を生成するために担体材料と合わせることができる活性成分の量は、処置される宿主、投与の特定のモードによって変化する。単一の剤形を生成するために担体材料と合わせることができる活性成分の量は一般に、治療効果を生じさせる化合物のその量である。一般に、この量は、活性成分の約 1 % ~ 約 9 9 %、好ましくは、約 5 % ~ 約 7 0 %、最も好ましくは、約 1 0 % ~ 約 3 0 % の範囲である。

40

【 0 1 5 4 】

ある特定の実施形態では、本開示の製剤は、シクロデキストリン、リポソーム、ミセル形成剤、例えば、胆汁酸、ならびにポリマー担体、例えば、ポリエステルおよびポリ酸無水物；ならびに本開示の化合物の 1 つまたはそれ以上を含む。ある特定の実施形態では、上記の製剤は、本開示の化合物を経口的に生体利用可能なものとする。

50

## 【0155】

これらの製剤または組成物を製造する方法は、本開示の化合物と、担体、および場合により、1つもしくはそれ以上の補助成分とを混合するステップを含む。一般に、製剤は、本開示の化合物と、液体担体または微粉化した固体担体または両方とを均一および密接に混合し、次いで、必要に応じて、生成物を形作ることによって製造される。

## 【0156】

経口投与に適した本開示の製剤は、それぞれが活性成分として所定の量の本開示の化合物を含有する、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（香味付けしたベース、通常、スクロースおよびアカシアもしくはトラガントを使用した）、散剤、顆粒剤の形態、または水性もしくは非水性液体中の溶液剤もしくは懸濁剤として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠（不活性なベース、例えば、ゼラチンおよびグリセリンもしくはスクロースおよびアカシアを使用した）として、ならびに/または口内洗浄剤などであり得る。本開示の化合物はまた、ポーラス、舐剤またはペースト剤として投与し得る。

10

## 【0157】

経口投与のための本開示の固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）において、活性成分を、1つもしくはそれ以上の薬学的に許容される担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくは第二リン酸カルシウムおよび/または下記のいずれか：充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸；結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア；保湿剤、例えば、グリセリン；崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム；溶解遅延剤、例えば、パラフィン；吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物；湿潤剤、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリンおよび非イオン性界面活性剤；吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ；滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびこれらの混合物；ならびに着色剤と混合する。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含み得る。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖などの添加剤、および高分子量ポリエチレングリコールなどを使用して、軟殻および硬殻ゼラチンカプセル中の充填剤として用い得る。

20

30

## 【0158】

錠剤は、場合により、1つもしくはそれ以上の補助成分を伴って、圧縮または成形によって作製し得る。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンもしくはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性な賦形剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムもしくは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤または分散化剤を使用して製造し得る。成形錠剤は、その中で粉末状化合物の混合物が不活性な液体賦形剤で湿らされる適切な機械において作製し得る。

## 【0159】

本開示の医薬組成物の錠剤および他の固体剤形、例えば、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、場合により、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶性コーティングおよび医薬製剤化の技術分野において周知の他のコーティングで、刻み目をつけるか、または製造し得る。これらはまた、例えば、所望の放出プロファイルを実現する変動する割合のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/またはマイクロスフィアを使用して、その中の活性成分の持続放出または制御放出を実現するために製剤化し得る。これらは、急速な放出のために製剤化し、例えば、凍結乾燥し得る。これらは、例えば、細菌保持フィルターを通す濾過によって、または使用の直前に、滅菌水もしくはいくつかの他の無菌の注射可能な媒体に溶解することができる無菌の固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって無菌化し得る。これらの組成物はまた、場合により、乳白剤を含有し得、活性成分（複数可）のみをもしくは優先的に、胃腸管の

40

50

特定の部分において、場合により、遅延した様式で放出する組成のものであり得る。使用することができる包埋組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含む。活性成分はまた、適正な場合、上記の添加剤の1つもしくはそれ以上を伴うマイクロカプセル化形態であり得る。

【0160】

本開示の化合物の経口投与のための液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルジョン、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。活性成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性な賦形剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセリン、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含有し得る。

10

【0161】

不活性な賦形剤に加えて、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤および保存剤を含むことができる。

【0162】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天およびトラガント、ならびにこれらの混合物を含有し得る。

20

【0163】

直腸または膣投与のための本開示の医薬組成物の製剤は、1つもしくはそれ以上の本開示の化合物と、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、坐剤ワックスまたはサリチレートを含み、かつ室温にて固体であるが、体温にて液体であり、したがって、直腸または膣腔において融解し、活性化合物を放出する1つもしくはそれ以上の適切な非刺激性の添加剤または担体とを混合することによって製造し得る坐剤として提示し得る。

【0164】

膣投与に適した本開示の製剤はまた、適正であるとして当技術分野において公知の担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤またはスプレー剤製剤を含む。

30

【0165】

本開示の化合物の局所または経皮的投与のための剤形は、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチおよび吸入剤を含む。活性化合物は、無菌状態下にて、薬学的に許容される担体と、および必要とし得る任意の保存剤、緩衝液または噴射剤と混合し得る。

【0166】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、本開示の活性化合物に加えて、添加剤、例えば、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンブロン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛またはこれらの混合物を含有し得る。

40

【0167】

散剤およびスプレー剤は、本開示の化合物に加えて、添加剤、例えば、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有することができる。スプレー剤は、通例の噴射剤、例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパンをさらに含有することができる。

【0168】

経皮パッチは、体への本開示の化合物の制御された送達を実現する付加された利点を有

50

する。適当な媒体に化合物を溶解または分散させることによって、このような剤形を作製することができる。吸収増強剤をまた使用して、皮膚を通る化合物の流れを増加させることができる。律速膜を提供するか、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに化合物を分散することによって、このような流れの速度を制御することができる。

【0169】

眼科用製剤、眼軟膏剤、散剤、溶液剤などはまた、本開示の範囲内であると意図される。

【0170】

非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、使用の直前に無菌の注射可能な溶液剤もしくは分散物へと再構成し得、糖、アルコール、抗酸化剤、緩衝液、制菌剤、製剤を意図するレシピエントの血液と等張とする溶質、または懸濁化剤または増粘剤を含有し得る、1つもしくはそれ以上の薬学的に許容される無菌で等張の水溶液もしくは非水溶液、分散物、懸濁剤もしくは乳剤もしくは無菌の散剤と組み合わせ、1つもしくはそれ以上の本開示の化合物を含む。

10

【0171】

本開示の医薬組成物中に用い得る適切な水性および非水性担体の例は、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）および適切なこれらの混合物、植物性油、例えば、オリーブ油、ならびに注射可能な有機エステル、例えば、オレイン酸エチルを含む。適当な流動性は、例えば、コーティング材料、例えば、レシチンの使用によって、分散物の場合は必要とされる粒径を維持することによって、および界面活性剤を使用することによって、維持することができる。

20

【0172】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散化剤を含有し得る。対象化合物による微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェニル、ソルビン酸などを含むことによって確実にし得る。等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを組成物中に含むことがまた望ましい。さらに、注射可能な医薬形態の持続性吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含むことによってもたらし得る。

【0173】

場合によって、薬物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅くすることが望ましい。これは、乏しい水溶解度を有する結晶性またはアモルファス材料の液体懸濁液の使用によって達成し得る。薬物の吸収の速度は、その溶解速度によって決まり、溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態によって決まり得る。代わりに、非経口的に投与される薬物形態の遅延吸収は、薬物を油ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。

30

【0174】

注射可能なデポー形態は、生分解性ポリマー、例えば、ポリラクチド - ポリグリコリド中で対象化合物のマイクロカプセル化したマトリックスを形成させることによって作製される。薬物とポリマーの比および用いられる特定のポリマーの性質によって、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例は、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）を含む。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に薬物を捕捉することによって製造される。

40

【0175】

V. 処置方法

他の実施形態では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1媒介性疾患または障害を処置する方法が、本明細書において提供される。本方法は、それを必要とする対象に、治療の有効量の明細書に記載されている化合物または医薬組成物を投与する工程を含む。一部の実施形態では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1媒介性疾患または障害は、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染、ゴージェ病、クラッペ病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、HIV関連認知症、網膜変性疾

50

患、緑内障、加齢黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患である。

【0176】

用語「外傷」は、本明細書において使用する場合、暴力、事故、骨折などによってもたらされる体への任意の身体的損傷を指す。用語「虚血」は、組織における低酸素をもたらす動脈血供給の閉塞または不適切な血流量が通常原因である、低酸素状態によって特性決定される心血管障害を指す。用語「脳卒中」は、血管を遮断する血餅からのように、脳内の血液の流れにおける中断によって最も一般にもたらされる脳内の血餅または出血によってもたらされる心血管障害を指し、本開示のある特定の実施形態では、脳卒中という用語は、虚血性脳卒中または出血性脳卒中を指す。用語「心筋梗塞」は、血液供給の閉塞に起因する限局性壊死によって特性決定される心血管障害を指す。

10

【0177】

本明細書に記載の方法は、*in vivo*または*ex vivo*で細胞集団に適用し得る。「*In vivo*」は、動物またはヒト内のような、生きている個体内を意味する。この文脈において、本明細書に記載の方法は、個体において治療的に使用し得る。「*Ex vivo*」は、生きている個体の外を意味する。*ex vivo*での細胞集団の例は、個体から得た液体または組織サンプルを含めた、*in vitro*での細胞培養物および生体サンプルを含む。このようなサンプルは、当技術分野で周知の方法によって得られる。例示的な体液サンプルは、血液、脳脊髄液、尿および唾液を含む。この文脈において、本明細書に記載されている化合物および組成物は、治療および実験目的を含めた種々の目的のために使用し得る。例えば、本明細書に記載されている化合物および組成物は、*ex vivo*で使用して、所与の適応症、細胞型、個体および他のパラメーターのための本開示の化合物の投与の最適なスケジュールおよび/または投薬を決定し得る。このような使用から収集した情報を実験目的のためにまたはクリニックにおいて使用して、*in vivo*での処置のためのプロトコルを設定し得る。本明細書に記載されている化合物および組成物が適している他の*ex vivo*での使用は、下記に記載するか、または当業者には明らかである。選択した化合物は、ヒトまたはヒトではない対象における安全性または耐量を調査するために、さらに特性決定し得る。このような特性は、当業者には一般に公知の方法を使用して調査し得る。

20

【0178】

ノックアウト動物モデルおよびネクロスタチン1、受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤による実験は、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎およびクローン病）、乾癬、網膜剥離により誘発される光受容体壊死、網膜色素変性症、セルレインにより誘発される急性膵炎および敗血症/全身性炎症反応症候群（SIRS）から組織を保護し、かつ虚血性脳傷害、網膜虚血/再灌流傷害、ハンチントン病、腎臓虚血再灌流傷害、シスプラチン誘発腎臓傷害、外傷性脳傷害、血液系および実質臓器の悪性腫瘍、細菌感染およびウイルス感染症（例えば、結核およびインフルエンザ）ならびにリソソーム蓄積症を軽減することにおいて、受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害の有効性を示してきた。したがって、本開示の受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤は、これらに限定されないが、炎症性疾患または障害、壊死細胞疾患、神経変性疾患、中枢神経系（CNS）疾患、眼疾患、感染症および悪性腫瘍を含めた、受容体共役タンパク質キナーゼ1によって媒介される疾患および状態を処置するのに有用である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤は、処方された疾患もしくは状態のいずれかを患っている患者において、炎症を阻害し、組織または細胞を損傷または望まれない細胞死（例えば、壊死もしくはアポトーシス）から保護し、症状を回復させ、免疫応答または神経機能を改善させることができる。さらに、化合物は、これらに限定されないが、アレルギー性疾患、自己免疫疾患などの免疫介在性疾患の処置、および移植による拒絶の予防に適し得る。

30

40

【0179】

本明細書において提供するのは、医薬において使用するための化合物および組成物であ

50

る。ある特定の実施形態では、化合物および組成物は、受容体共役タンパク質キナーゼ 1 によって媒介される疾患または障害の処置における使用のためである。また提供するの は、治療的有効量の本明細書において開示されている化合物または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、受容体共役タンパク質キナーゼ 1 によって媒介される疾患または障害を処置する方法である。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、A 2 0 S N P に関連する炎症性疾患である。

【 0 1 8 0 】

様々な特定の疾患および障害が、以下に記載されている。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、壊死性腸炎、結節性硬化症、タンジール病、ウォルマン症候群、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、乾癬、網膜剥離、網膜色素変性、黄斑変性、すい臓炎（例えば、急性すい臓炎）、アトピー性皮膚炎、関節リウマチ、脊椎関節炎、痛風、S o J I A、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質症候群、脈管炎、骨関節炎、非アルコール脂肪性肝炎、アルコール脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫肝胆道系疾患、原発性硬化性胆管炎、腎炎、セリアック病、自己免疫 I T P、移植拒絶、固形臓器の虚血再灌流損傷、敗血症、全身性炎症反応症候群、脳血管障害、心筋梗塞、ハンチントン病、アルツハイマー病、パーキンソン病、アレルギー性疾患、喘息、アトピー性皮膚炎、多発性硬化症、I 型糖尿病、ウェゲナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン - 1 変換酵素関連熱症候群、慢性閉塞性肺疾患、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群、歯周炎、細菌感染、ブドウ球菌属感染、マイコバクテリウム属感染、網膜色素変性、インフルエンザ、移植拒絶、火傷または低酸素症である。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染、リソソーム蓄積症、ニーマンピック病、ゴーシェ病、クラッペ病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（A L S / ルーゲーリッグ病）、ハンチントン病、H I V 関連認知症、脳症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患である。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、アルツハイマー病、A L S、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（ポリ Q）疾患、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、リソソーム蓄積症またはプリオン病である。ある特定の実施形態では、疾患は A L S である。ある特定の実施形態では、疾患はアルツハイマー病である。ある特定の実施形態では、疾患はリソソーム蓄積症である。ある特定の実施形態では、疾患はパーキンソン病である。ある特定の実施形態では、障害は、これらに限定されないが、脳、心臓、腎臓および肝臓を含めた、臓器の虚血性疾患である。一部の異なる実施形態では、障害は、網膜変性疾患、緑内障または加齢黄斑変性のような眼障害である。一部の異なる実施形態では、障害は、中枢神経系（C N S）障害である。

【 0 1 8 1 】

ある特定の実施形態では、化合物および組成物は、乾癬の処置に有用である。

【 0 1 8 2 】

ある特定の実施形態では、障害は、クローン病または潰瘍性大腸炎（どちらも、一般に、炎症性腸疾患として一緒に知られている）のような腸の炎症性疾患である。ある特定の実施形態では、哺乳動物は霊長類、イヌ科またはネコ科の対象である。ある特定の実施形態では、哺乳動物はヒト対象である。理論によって拘泥されることを望むものではないが、現在開示されている化合物による受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 の阻害は、その抗炎症活性に少なくとも一部、担っていると考えられる。したがって、本開示の実施形態はまた、i n v i t r o で、またはそれを必要とする対象においてのどちらかで、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 を阻害する方法であって、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 に本明細書において開示されている化合物を接触させる工程を含む方法を含む。これらの実施形態の一部では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ 1 の阻害は、T N F および / または I L 6 のような炎症メディエーターの放出を遮断（一部または完全に）するのに有効である。

10

20

30

40

50

## 【0183】

ある特定の実施形態では、関節リウマチ、全身性発症若年性特発性関節炎（S o J I A）、脊椎関節炎、骨関節炎、乾癬、クローン病、潰瘍性大腸炎または多発性硬化症を処置する方法であって、それを必要とする対象に治療的有効量の本明細書において提供されている化合物を投与する工程を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、自己免疫性肝炎、アテローム性動脈硬化、好中球性皮膚症またはA 2 0、N E M Oおよび/もしくはL U B A C変異により推進される希少疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療的有効量の本明細書において提供されている化合物を投与する工程を含む方法が提供される。ある特定の実施形態では、本化合物は、式I（または本明細書に記載されている任意の式、またはその互変異性体）であり、Aはトリアゾールである。ある特定の

10

## 【0184】

炎症性疾患または障害

本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、炎症性疾患および障害を処置し得る。炎症性疾患および障害は典型的には、結合組織における高レベルの炎症またはこれらの組織の変性を示す。

## 【0185】

炎症性疾患および障害の非限定的例には、アルツハイマー病、強直性脊椎炎、骨関節炎を含めた関節炎、関節リウマチ（R A）、乾癬、喘息、アテローム性動脈硬化症、クローン病、大腸炎、皮膚炎、憩室炎、線維筋痛症、肝炎、過敏性腸症候群（I B S）、炎症性腸疾患（I B D）、全身性エリテマトーデス（S L E）、腎炎、パーキンソン病および潰瘍性大腸炎が含まれる。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、自己免疫障害、例えば、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、脳炎、同種異系移植片拒絶、自己免疫性甲状腺疾患（例えば、グレーブス病および橋本甲状腺炎）、自己免疫性網膜ブドウ膜炎、巨細胞性動脈炎、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、肉芽腫性腸炎、遠位回腸炎、限局性回腸炎、および末端回腸炎を含めた）、インスリン依存性真性糖尿病、多発性硬化症、悪性貧血、サルコイドーシス、強皮症、ならびに全身性エリテマトーデスを処置するために有用である。一実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤は、自己免疫性脳炎を処置するのに有用である。

20

30

## 【0186】

ある特定の実施形態では、化合物および組成物は、関節リウマチ（R A）の処置のために有用である。ある特定の実施形態では、化合物および組成物は、潰瘍性大腸炎の処置のために有用である。ある特定の実施形態では、化合物および組成物は、乾癬の処置のために有用である。

## 【0187】

ある特定の実施形態では、障害は、腸の炎症性疾患、例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎である（両方とも一般に、一緒に炎症性腸疾患として公知である）。ある特定の実施形態では、哺乳動物は、霊長類、イヌまたはネコ対象である。ある特定の実施形態では、哺乳動物は、ヒト対象である。理論に束縛されるものではないが、現在開示されている化合物による受容体共役タンパク質キナーゼ1の阻害は、少なくとも部分的に、それらの抗炎症活性に関与していると考えられる。したがって、本開示の実施形態はまた、i n v i t r oでまたはそれを必要とする対象において、受容体共役タンパク質キナーゼ1を阻害する方法を含み、方法は、受容体共役タンパク質キナーゼ1と本明細書において開示されている化合物とを接触させることを含む。これらの実施形態のいくつかにおいて、受容体共役タンパク質キナーゼ1を阻害することは、炎症メディエーター、例えば、T N Fおよび/またはI L 6の放出を（部分的にまたは完全に）ブロックするのに有効である。

40

## 【0188】

壊死細胞疾患

本明細書に記載されている化合物は、細胞壊死で引き起こされるか、またはその他の点

50

で関連する疾患/障害の処置のために使用し得る。特に、本開示は、前記哺乳動物に治療的有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与するステップを含む、哺乳動物における細胞壊死と関連する障害を予防または処置する方法を提供する。用語「壊死細胞疾患」は、細胞壊死と関連するか、または細胞壊死に起因する疾患、例えば、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、感染症、ゴーシェ病、クラッペ病、敗血症、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、HIV関連認知症、網膜変性疾患、緑内障、加齢黄斑変性症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎または炎症性腸疾患を指す。

【0189】

壊死細胞疾患は、急性疾患、例えば、外傷、虚血、脳卒中、心筋梗塞、炭疽致死毒素により誘発される敗血症性ショック、敗血症、LPSにより誘発される細胞死、および免疫不全をもたらすHIVにより誘発されるT細胞死であり得る。ある特定の実施形態では、障害は、これらに限定されないが、脳、心臓、腎臓および肝臓を含めた臓器の虚血性疾患である。

10

【0190】

壊死細胞疾患はまた、慢性神経変性疾患、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、感染性脳症、認知症、例えば、HIV関連認知症を含む。

【0191】

いくつかの異なる実施形態では、障害は、目の障害、例えば、網膜変性疾患、緑内障または加齢黄斑変性症である。いくつかの異なる実施形態では、障害は、中枢神経系(CNS)障害である。

20

【0192】

神経変性のおよびCNS疾患

本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤をまた使用して、神経変性疾患を処置し得る。神経変性疾患は、体の活動、例えば、バランス、動作、会話、呼吸および心臓機能の多くに影響を与えることができる。神経変性疾患は、遺伝的であるか、または医学的状態、例えば、アルコール依存、腫瘍、脳卒中、毒素、化学物質およびウイルスによってもたらし得る。

【0193】

神経変性疾患の非限定例には、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病および脊髄性筋萎縮症が含まれる。ある特定の実施形態では、神経変性疾患およびCNS疾患は、ニーマンピック病C1型(NPC1)、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病および脊髄性筋萎縮症を含む。

30

【0194】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、ニューロンの喪失をもたらすネクロプトーシスを阻害することによってNPC1を処置し得る。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、アルツハイマー病を処置するのに有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、パーキンソン病を処置するのに有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)を処置するのに有用である。

40

【0195】

より一般に、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、ニューロン生存度を保存し、中枢神経系(CNS)内の軸索成長および神経機能を促進することができる。したがって、化合物を使用して、ニューロン生存度を保存し、かつ/または軸索再生および/もしくは神経機能を促進することによって、CNS疾患または障害と関連する認知機能、運動機能および感覚機能の喪失を低減させるか、またはそれ

50

どころか反転し得る。

【0196】

本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤は、CNSニューロン、例えば、CNS感覚ニューロン、運動ニューロン、皮質ニューロン、小脳ニューロン、海馬ニューロンおよび中脳ニューロンにおける軸索再生を促進する方法において使用することができる。CNSニューロンへの傷害に続いて、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤は、神経機能を促進するか、または生存度を保存する方法において使用することができる。別の実施形態では、これらの化合物を使用して、CNS疾患または障害において変性しているCNSニューロンにおける軸索の再生を促進することができる。RIP受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤は、任意の通常的手段によって、例えば、局所的にニューロンへと投与されるか、または*ex vivo*で再埋込の前に適用し得る。

10

【0197】

したがって、一態様において、本開示は、それを必要とする対象においてCNS障害を処置する方法を提供し、CNS障害の症状は、CNSニューロン内の軸索の変性または傷害である。この方法は、対象に有効量の本明細書において開示されている化合物または組成物を投与し、それによって、CNS障害によって影響を受けるCNSニューロンにおける軸索の再生を促進することを含む。投与に続いて、神経機能を、例えば、軸索再生の表れとして測定し得る。化合物または組成物の投与に続いて、CNSニューロンのニューロン機能は、投与の前のニューロン機能に対して保存または改善されることがまた意図される。

20

【0198】

CNS疾患または障害の非限定例には、脳損傷、脊髄損傷、認知症、脳卒中、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS/ルーゲーリック病）、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、糖尿病性神経障害、ポリグルタミン（ポリQ）病、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血およびプリオン病が含まれる。

【0199】

例示的な実施形態では、CNS障害は、脳傷害または脊髄傷害である。

【0200】

本明細書においてまた提供するものは、CNSにおけるニューロン生存および軸索再生を促進する方法である。損なわれたもしくは衰えつつある軸索成長または軸索変性によって特性決定されるCNS障害は、CNSニューロン傷害（例えば、外傷、手術、神経圧迫、神経挫傷、神経切断、神経毒性、または脳もしくは脊髄への他の身体的傷害）、または神経変性CNS疾患から生じ得、障害の症状は、軸索変性（例えば、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS/ルーゲーリック病）、パーキンソン病、多発性硬化症、糖尿病性ニューロパシー、ポリグルタミン（ポリQ）疾患、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、プリオン障害（例えば、クロイツフェルトヤコブ病）である。ある特定の実施形態では、CNS障害は、脳傷害（例えば、外傷性脳傷害）または脊髄傷害（例えば、慢性、急性もしくは外傷性脊髄傷害）である。ある特定の実施形態では、CNS障害、例えば、脳幹への傷害または脳幹における動脈瘤は、対象の基本的な極めて重要な生命機能、例えば、呼吸、心拍動および血圧に影響を与える。

30

40

【0201】

ある特定の実施形態では、CNS疾患または障害は、対象の認知能力に影響を及ぼす。ある特定の実施形態では、CNS疾患または障害は、対象の運動および/または強さに影響を及ぼす。ある特定の実施形態では、CNS疾患または障害は、対象の協調性に影響を及ぼす。

【0202】

ある特定の実施形態では、CNS障害、例えば、大脳皮質への脳傷害、または神経変性CNS障害、例えば、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、レビー小体を伴う認知症、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺およびプリオン障害は、対象の認識能力に影響を与

50

える。

【0203】

ある特定の実施形態では、CNS障害、例えば、脳もしくは脊髄への傷害、または神経変性CNS障害、例えば、パーキンソン病、前頭側頭型認知症、レビー小体を伴う認知症、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、ハンチントン病、多系統萎縮症、筋萎縮性側索硬化症および遺伝性痙性不全麻痺は、対象の動作および/または強度に影響を与える。

【0204】

ある特定の実施形態では、CNS障害、例えば、小脳への脳傷害または神経変性CNS障害、例えば、脊髄小脳萎縮症、フリードライヒ運動失調症およびプリオン障害は、対象の協調に影響を与える。

10

【0205】

上記の方法のそれぞれにおいて、CNS障害には、これらに限定されないが、脳傷害、脊髄傷害、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS/ルーゲーリック病）、パーキンソン病、多発性硬化症、糖尿病性ニューロパシー、ポリグルタミン（ポリQ）疾患、脳卒中、フェール病、メンケス病、ウィルソン病、脳虚血、プリオン障害（例えば、クロイツフェルトヤコブ病）、認知症（例えば、前頭側頭型認知症、レビー小体を伴う認知症）、皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、遺伝性痙性不全対麻痺および脊髄小脳萎縮症が含まれる。

【0206】

神経変性疾患の非限定例には、アルツハイマー病、リソソーム蓄積症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、フリードライヒ運動失調症、ハンチントン病、レビー小体病、パーキンソン病および脊髄性筋萎縮症が含まれる。

20

【0207】

ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、アルツハイマー病の処置に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、パーキンソン病の処置に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）の処置に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物および組成物は、リソソーム蓄積症の処置に有用である。

【0208】

ある特定の実施形態では、障害は、これらに限定されないが、アルツハイマー病、ALS、前頭側頭型認知症、血管性認知症、ハンチントン病、パーキンソン病、ルビー小体型認知症、進行性核上麻痺、多発性硬化症、視神経脊髄炎、虚血性脳損傷（脳卒中）、低酸素性脳損傷、外傷性脳損傷、脊髄損傷、敗血症誘発性脳損傷、CNS感染、CNS膿瘍、多形膠芽細胞腫、てんかん、神経障害性疼痛、大うつ病、双極性障害、統合失調症、自閉症、ニーマンピック病、神経ベーチェット病のような脳障害である。

30

【0209】

ある特定の実施形態では、それを必要とする対象に、治療的有効量の本明細書において提供される化合物を投与する工程を含む、CNS疾患または障害を処置する方法が提供される。ある特定の実施形態では、疾患または障害は、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。ある特定の実施形態では、本化合物は、式I（または本明細書に記載されている任意の式）であり、Aはトリアゾール以外である。ある特定の実施形態では、本化合物は、式VIである。

40

【0210】

目の状態

本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤をまた使用して、目の状態を処置し、例えば、光受容体および/または網膜色素上皮細胞生存度の喪失を低減または予防することができる。

【0211】

ある特定の実施形態において、本開示は、目の状態を有する対象の目の視覚機能を保存する方法を提供し、目の状態の症状は、状態を有する目の網膜における光受容体細胞生存

50

度の喪失である。方法は、対象の目に有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与し、それによって、目の網膜内に配置されている光受容体細胞の生存度を保存することを含む。投与後に、目の視覚機能（例えば、視力）は、投与前の目の視覚機能に対して保存または改善し得る。

#### 【0212】

目の状態は、加齢黄斑変性症（AMD）、網膜色素変性症（RP）、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、中心性輪紋状脈絡膜ジストロフィー、ベスト病、成人卵黄様疾患、パターンジストロフィー、近視性変性症、中心性漿液性網膜症、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィー、ノースカロライナジストロフィー、感染性網膜炎、炎症性網膜炎、ブドウ膜炎、中毒性網膜炎または光誘発性毒性であり得る。AMDは、AMDの血管新生形態または乾燥形態であり得る。網膜剥離は、裂孔原性、漿液性および牽引性網膜剥離であり得る。ある特定の実施形態では、眼の状態は、地図状萎縮、緑内障、または別の虚血性眼疾患とすることができる。

10

#### 【0213】

ある特定の実施形態では、本開示は、本開示の化合物の投与による眼の状態を有する対象の網膜内の網膜顔料上皮（RPE）細胞の生存を保護する方法を提供する。処置される対象は、状態を有する眼の網膜における網膜色素上皮細胞の損失を有することがあり、この眼の状態は、加齢黄斑変性（AMD）、ベスト病、近視性変性、シュタルガルト病、ブドウ膜炎、成人型卵黄様黄斑変性、眼底黄点症、多発消失性白点症候群、匍行性脈絡膜症、急性後部多発性小板状上皮症（AMPPE）または別のブドウ膜炎障害とすることができる。ある特定の実施形態では、本方法は、対象の眼に有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与し、これにより網膜色素上皮細胞の生存を保護する工程を含む。

20

#### 【0214】

別の実施形態では、加齢黄斑変性（AMD）、網膜色素変性（RP）、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、中心性輪紋状脈絡膜萎縮、ベスト病、成人型卵黄様疾患（adult vitelliform disease）、模様黄斑ジストロフィー、近視性変性、中心性漿液性脈絡網膜症、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィー、ノースカロライナジストロフィー（North Carolina dystrophy）、感染性網膜炎、炎症性網膜炎、ブドウ膜炎、中毒性網膜炎（toxic retinitis）または光誘発性毒性を有する対象の網膜内に位置する光受容体の生存を保護する方法が提供される。したがって、ある特定の実施形態では、方法は、目に、有効量の本明細書に記載されている化合物または組成物を投与し、それによって、状態を有する対象の網膜内に配置されている光受容体細胞の生存度を保存することを含む。

30

#### 【0215】

別の実施形態では、哺乳動物の、網膜剥離後の眼の網膜内にある光受容体細胞の生存度を保護する方法が提供される。網膜剥離は、裂孔原性網膜剥離、牽引性網膜剥離または漿液性網膜剥離であり得る。他の実施形態では、網膜剥離は、網膜裂孔、網膜芽細胞腫、黒色腫または他のがん、糖尿病性網膜症、ブドウ膜炎、脈絡膜血管新生、網膜虚血、病的近視または外傷の結果として起こり得る。ある特定の実施形態では、この方法は、本明細書に記載されている化合物または組成物を、網膜の領域が剥離している目に、剥離した網膜の領域内に配置されている光受容体細胞の生存度を保存するのに十分な量で投与することを含む。

40

#### 【0216】

別の実施形態では、加齢黄斑変性（AMD）、網膜色素変性（RP）、黄斑浮腫、中心性輪紋状脈絡膜萎縮、網膜剥離、糖尿病性網膜症、ベスト病、成人型卵黄様疾患、模様黄斑ジストロフィー、近視性変性、中心性漿液性脈絡網膜症、シュタルガルト病、錐体杆体ジストロフィー、ノースカロライナジストロフィー、感染性網膜炎、炎症性網膜炎、ブドウ膜炎、中毒性網膜炎または光誘発性毒性を有する対象の眼の視覚機能を保護する方法であって、眼の状態の症状は、眼の網膜における光受容体細胞の生存度の喪失であり、この

50

方法は、対象への本明細書に記載されている化合物または組成物により、対象を処置する工程を含む方法が提供される。

【0217】

別の態様において、本開示は、目の状態を有する対象の目の視覚機能を保存する方法を提供し、目の状態の症状は、目の網膜における光受容体細胞生存度および/またはRPE生存度の喪失であり、この方法は、対象への本明細書に記載されている化合物または組成物で対象を処置することを含む。

【0218】

ある特定の実施形態では、目の状態を有する対象の目の視覚機能を保存する方法を提供し、ここで、目の状態の症状は、状態を有する目の網膜における網膜神経節細胞生存度の喪失である。この方法は、対象の目に有効量の化合物または組成物を投与し、それによって、目の網膜内に配置されている網膜神経節細胞の生存度を保存することを含む。化合物または組成物の投与の後で、目の視覚機能は、投与の前の目の視覚機能に対して、保存または改善し得る。さらに、投与の後で、保存された網膜神経節細胞は、軸索再生を支えることができる。

10

【0219】

眼の状態に関連する症状の非限定例には、眼の網膜内の網膜神経節細胞の生存の喪失、緑内障、視神経傷害、視神経炎、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症および網膜中心静脈閉塞症が含まれる。

【0220】

本明細書において記載されている化合物はまた、虚血性神経症（例えば、動脈炎性または非動脈炎性前部虚血性神経症および後部虚血性視神経症）、圧迫性視神経症、浸潤性視神経症、外傷性視神経症、ミトコンドリア視神経症（例えば、レーバー視神経症）、栄養性視神経症、中毒性視神経症および遺伝性視神経症（例えば、レーバー視神経症、優性視神経萎縮、ペール症候群）のような）視神経症の処置に使用することもできる。

20

【0221】

また開示されているのは、緑内障、視神経傷害、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症または網膜中心静脈閉塞症を有する対象の目の視覚機能を保存する方法である。この方法は、対象の目に有効量の化合物または組成物を投与し、それによって、目の網膜内に配置されている網膜神経節細胞の生存度および目の視覚機能を保存することを含む。

30

【0222】

別の態様において、本明細書において開示されているのは、例えば、緑内障、視神経傷害、視神経炎、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症および網膜中心静脈閉塞症によって影響を受けている、哺乳動物の目の網膜内に配置されている網膜神経節細胞の生存度を保存する方法である。この方法は、本明細書に記載されている化合物または組成物を、影響を受けている網膜の領域内に配置されている網膜神経節細胞の生存度を保存するのに十分な量で、網膜の領域が影響を受けている目に投与することを含む。保存された網膜神経節細胞は、軸索再生を支えることができる。

【0223】

また開示されているのは、目の状態を有する対象の目において軸索再生を促進する方法であり、ここで、目の状態の症状は、状態を有する目の網膜における網膜神経節細胞生存度の喪失である。この方法は、対象の目に有効量の化合物または組成物を投与し、それによって、目の網膜内の網膜神経節細胞の軸索再生を促進することを含む。

40

【0224】

上記の実施形態のそれぞれにおいて、本明細書に記載されている方法および組成物を使用して、これらに限定されないが、緑内障、視神経傷害、視神経炎、視神経症、糖尿病性網膜症、網膜中心動脈閉塞症および網膜中心静脈閉塞症を含めた根底にある状態の処置の間に、網膜神経節細胞の生存度を保存し、かつ/または軸索再生を促進することができる

50

ことが理解される。

【0225】

組織の傷害もしくは損傷

炎症および細胞死を阻害する本明細書に記載されている化合物の能力によって、これらは組織の傷害もしくは損傷を回復させるのに適したものとなる。組織の傷害もしくは損傷は、上記の疾患もしくは状態のいずれかの結果であり得る。例えば、化合物は、虚血性脳傷害もしくは外傷性脳傷害に続く脳組織の傷害もしくは損傷の回復、または心筋梗塞に続く心臓組織の傷害もしくは損傷の回復、またはハンチントン病、アルツハイマー病もしくはパーキンソン病と関連する脳組織の傷害もしくは損傷の回復、または非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎、自己免疫性肝炎、自己免疫性肝胆道疾患もしくは原発性硬化性胆管炎と関連する肝臓組織の傷害もしくは損傷の回復、またはアセトアミノフェンの過量服用と関連する肝臓組織の傷害もしくは損傷の回復、または腎移植もしくは腎毒性薬もしくは物質の投与に続く腎臓組織の傷害もしくは損傷の回復のために使用し得る。ある特定の実施形態では、例えば、本化合物は、肺損傷または損傷後の脳組織傷害または損傷の改善に使用されてもよい。

10

【0226】

脳傷害もしくは損傷の非限定的例には、脳卒中（例えば、出血性および非出血性）、外傷性脳傷害（TBI）、脳出血、くも膜下出血、大脳動脈奇形に続発する頭蓋内出血、脳梗塞、周産期脳傷害、非外傷性脳傷害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脳出血、脳の感染症、脳腫瘍、無症状性脳傷害、脊髄傷害、低酸素性虚血性脳傷害、局所脳虚血、全脳虚血、および低酸素性低酸素症が含まれる。

20

【0227】

一実施形態では、本開示の化合物および組成物を使用して、腹膜組織傷害を処置し得る。腹膜組織傷害の非限定的例は、腹膜の劣化、腹膜硬化症、および腹膜がんを含む。例えば、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、腹膜透析液（PDF）およびPDに関連する副作用によってもたらされる腹膜損傷を処置し得る。

【0228】

肝臓の傷害および疾患

一実施形態では、本開示の化合物および組成物を使用して、肝臓の傷害および疾患を処置し得る。肝臓の傷害もしくは損傷の非限定的例は、ある特定の要因によってもたらされる傷害に起因する肝実質細胞の変性または壊死だけでなく、単独でまたは組み合わせて起こる、傷害に対する生体反応、例えば、クッパー細胞、白血球などの動員、浸潤、活性化、肝臓組織の線維症などによってもたらされる望ましくない現象もまた含む。ある特定の実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、肝細胞の受容体共役タンパク質キナーゼ1活性依存性アポトーシス、および肝臓癌形成を阻害することによって、脂肪性肝炎および肝細胞癌を処置し得る。実施形態では、本明細書に記載されている受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害剤は、アルコール性肝炎、自己免疫性肝炎、劇症型肝不全、急性胆汁鬱滞および肝臓損傷を処置するために使用することができる。

30

40

【0229】

腎臓の傷害および疾患

一実施形態では、本開示の化合物および組成物を使用して、腎臓の傷害および疾患を処置し得る。腎臓疾患の非限定的例は、慢性腎臓疾患（CKD）（例えば、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、閉塞、多発性嚢胞腎疾患）、急性腎臓傷害（AKI）、糖尿病性ネフロパシー、線維症、糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、免疫複合体ネフロパシー、結晶性ネフロパシーまたはループス腎炎を含む。腎臓疾患は、薬物によって誘発される腎傷害または腎移植片拒絶によってもたらし得る。腎臓疾患は、ネフローゼ症候群または腎機能不全として特性決定し得る。一実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質

50

キナーゼ1阻害剤を使用して、腎臓疾患における細胞死経路を阻害することによって、腎臓疾患（例えば、AKI）を処置し得る。一実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、腎臓結石を有する患者を処置し、かつ受容体共役タンパク質キナーゼ3 - MLKLによって媒介されるネクロプトーシスを阻害することによって、結晶誘発性細胞毒性および急性腎臓傷害を予防し得る。

#### 【0230】

##### 皮膚疾患

実施形態では、本開示の化合物および組成物は、これらに限定されないが、炎症皮膚疾患または好中球性皮膚症を含めた、真皮（または皮膚）疾患の処置に使用することができる。

#### 【0231】

##### 悪性腫瘍

一実施形態では、本開示の化合物および組成物は、悪性腫瘍/がん、例えば、癌腫、肉腫、黒色腫、リンパ腫または白血病を処置するのに有用である。本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤によって適切に処置される悪性腫瘍の非限定的例は、肺がん（例えば、非小細胞肺がん、小細胞肺がん）、肝細胞がん、黒色腫、膵臓がん、泌尿器がん、膀胱がん、結腸直腸がん、結腸がん、乳がん、前立腺がん、腎臓がん、甲状腺がん、胆嚢がん、腹膜がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、子宮内膜がん、食道がん、頭頸部がん、神経内分泌がん、CNSがん、脳腫瘍（例えば、神経膠腫、退形成乏突起膠腫、成人多形神経膠芽腫、および成人未分化星状細胞腫）、骨がん、軟部組織肉腫、網膜芽細胞腫、神経芽細胞腫、腹膜滲出液、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、絨毛性新生物、血管外皮細胞腫、カボジ肉腫、粘液様癌、円形細胞癌、扁平上皮細胞癌、食道扁平上皮細胞癌、口腔癌、外陰がん、副腎皮質のがん、ACTH産生腫瘍、リンパ腫、および白血病を含む。

#### 【0232】

##### 感染症

一実施形態では、本開示の化合物および組成物は、病原性ウイルス、病原菌、真菌、原虫、多細胞寄生虫、およびプリオンとして公知の異常なタンパク質を含めた病原体の存在からもたらされる感染症の処置に有用である。本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤によって適切に処置される感染症の非限定的例は、ウイルス感染症および細菌感染症を含む。ウイルス感染病は特に限定されず、例えば、呼吸器感染ウイルス（例えば、インフルエンザウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、パラインフルエンザウイルス、RSウイルス、アデノウイルス、レオウイルスなどのような呼吸器感染ウイルスによる感染病）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）（MRSA）肺炎、セラチア・マルセッセンス（*Serratia marcescens*）出血性肺炎、ヘルペスウイルスにより引き起こされる帯状疱疹、ロタウイルスにより引き起こされる下痢、ウイルス肝炎、AIDSなどを含む。細菌感染症は、特に限定されず、例えば、パチルス・セレウス、腸炎ピブリオ、腸管出血性大腸菌、スタフィロコッカス・アウレウス、MRSA、サルモネラ、ボツリヌス、カンジダなどに起因する感染症を含む。

#### 【0233】

##### 骨疾患

一実施形態では、本開示の化合物および組成物は、それによって骨形成および骨吸収の間のバランスがシフトする、骨リモデリング障害からもたらされる骨疾患を処置するのに有用である。骨リモデリング障害の非限定的例は、骨粗鬆症、パジェット病、骨関節炎、関節リウマチ、軟骨無形成、骨軟骨炎、副甲状腺機能亢進、骨形成不全症、先天性低ホスファターゼ症、線維腫性病変、線維性骨異形成、多発性骨髄腫、異常な骨代謝、溶骨性骨疾患および歯周疾患を含む。本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤によって適切に処置される骨疾患のさらなる例は、骨折、骨外傷、または外傷後骨手術、補綴後の関節手術、整形後の骨手術、ポスト歯科手術、骨化学療法処置もしくは骨

10

20

30

40

50

放射線療法処置と関連する骨欠損状態を含む。本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤によって適切に処置される骨または関節に影響を与える疾患のさらなる例は、転移性骨がん、リウマチ性疾患、例えば、関節リウマチ、骨関節炎および他の炎症性関節症を含む。一実施形態では、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、骨細胞ネクロトーシスおよび骨梁劣化を阻害することによって、閉経後骨粗鬆症を処置し得る。

#### 【0234】

##### 心血管疾患

一実施形態では、本開示の化合物および組成物は、脆弱性プラーク障害、閉塞性障害および狭窄症の心血管障害と関連し得る心血管疾患を処置するのに有用である。非限定的な心血管疾患は、他の中でも、アテローム性動脈硬化、動脈閉塞、動脈瘤形成、血栓形成、外傷後の動脈瘤形成、再狭窄、および手術後移植片閉塞を含めた冠動脈障害および末梢動脈障害を含む。アテローム性動脈硬化症は、マクロファージによって主に促進される非適応性炎症からもたらされると考えられる。このように、本開示の化合物および組成物を使用して、マクロファージネクロトーシスを阻害することを介して、アテローム性動脈硬化症を処置し得る。

10

#### 【0235】

##### 移植術

一実施形態では、本開示の化合物および組成物は、臓器移植患者を処置するのに有用である。本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤によって適切に処置される臓器移植患者の非限定的例は、実質臓器および非実質臓器および組織の移植術および移植体、例えば、肝臓、心臓、腎臓、ならびに異種および自家骨髄の移植術/移植体を有する患者を含む。典型的には、免疫抑制治療を使用して、実質臓器移植体のレシピエントにおける移植片拒絶を回避する。骨髄移植のレシピエントは通常、移植術の前に広範な照射および化学療法に供される。死にかけている細胞における受容体共役タンパク質キナーゼ1およびNF- $\kappa$ Bシグナル伝達は、CD8+T細胞の交差提示を決定すると考えられる。このように、本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤を使用して、臓器移植患者を処置し、CD8+T細胞の交差提示をモジュレートすることによって移植片拒絶を回避し得る。

20

#### 【0236】

##### 他の疾患および状態

本明細書に記載されている受容体共役タンパク質キナーゼ1阻害剤によって適切に処置される疾患および障害のさらなる例は、ゴースェ病、臓器不全、膵炎、アトピー性皮膚炎、脊椎関節炎、痛風、全身型若年性特発性関節炎(SoJIA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、シェーグレン症候群、全身性強皮症、抗リン脂質症候群(APS)、血管炎、原発性硬化性胆管炎(PSC)、アセトアミノフェン毒性、腎臓の損傷/傷害(腎炎、腎移植、手術、腎毒性薬、例えば、シスプラチンの投与、急性腎臓傷害(AKI))、セリアック病、自己免疫特発性血小板減少性紫斑病(自己免疫ITP)、脳血管発作(CVA、脳卒中)、心筋梗塞(MI)、アレルギー性疾患(喘息を含めた)、糖尿病、ウェゲナー肉芽腫症、肺サルコイドーシス、ベーチェット病、インターロイキン-1変換酵素(ICE/カスパーゼ-1)関連発熱症候群、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、腫瘍壊死因子受容体関連周期性症候群(TRAPS)、歯周炎、NEMO欠乏症候群(F-カップ-B必須モジュレーター遺伝子(IKKガンマもしくはIKKGとしてまた公知である)欠乏症候群)、HOIL-1欠乏((RBLK1としてまた公知である)ヘム酸化IRP2ユビキチンリガーゼ-1欠乏)、直鎖状ユビキチン鎖アセンブリ複合体(LUBAC)欠乏症候群、血液系および実質臓器の悪性腫瘍、細菌感染症およびウイルス感染症(例えば、結核およびインフルエンザ)ならびにリソソーム蓄積症を含む。

30

40

#### 【0237】

リソソーム蓄積症の非限定的例は、ゴースェ病、GM2ガングリオシドーシス、アルファ-マンノシドーシス、アスパルチルグルコサミン尿症、コレステリルエステル蓄積症、

50

慢性ヘキササミニダーゼA欠乏症、シスチン症、ダノン病、ファブリー病、ファーバー病、フコシドーシス、ガラクトシアリドーシス、GM1ガングリオシドーシス、ムコリピドーシス、乳児性遊離シアル酸蓄積症、若年性ヘキササミニダーゼA欠乏症、クラッペ病、リソソーム酸リパーゼ欠乏症、異染性脳白質変性症、ムコ多糖症障害、多種スルファターゼ欠乏症、ニーマンピック病、神経セロイドリポフスチン症、ボンペ病、濃化異骨症、サンドホフ病、シンドラー病、シアル酸蓄積症、テイ・サックス病およびウォルマン病を含む。

#### 【0238】

ある特定の実施形態では、医薬において使用するための化合物および組成物を提供する。ある特定の実施形態では、化合物および組成物は、受容体共役タンパク質キナーゼ1によって媒介される疾患または障害の処理における使用のためである。また提供するものは、治療的有効量の本明細書において開示されている化合物または医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、受容体共役タンパク質キナーゼ1によって媒介される疾患または障害を処置する方法である。

10

#### 【0239】

別の実施形態では、本開示は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1を阻害する方法を提供する。本方法は、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1に有効量の本明細書に記載されている化合物を接触させる工程を含む。受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害は、一般に、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1に、本化合物の非存在下での受容体相互作用タンパク質キナーゼ1と比べて、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の活性を低下させるのに十分な化合物の量を接触させることを含む。例えば、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1に本化合物を接触させると、約1%~約99%の受容体相互作用タンパク質キナーゼ1の阻害をもたらすことができる(すなわち、阻害された酵素の活性は、本化合物の非存在下での酵素活性の99%~1%の範囲となる)。受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害のレベルは、約1%~約10%、または約10%~約20%、または約20%~約30%、または約30%~約40%、または約40%~約50%、または約50%~約60%、または約60%~約70%、または約70%~約80%、または約80%~約90%、または約90%~約99%の範囲とすることができる。受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害のレベルは、約5%~約95%、または約10%~約90%、または約20%~約80%、または約30%~約70%、または約40%~約60%の範囲とすることができる。一部の実施形態では、受容体相互作用タンパク質キナーゼ1に本明細書に記載されている化合物を接触させると、完全(すなわち、100%)な阻害をもたらされる。

20

30

#### 【0240】

##### 投薬

語句「非経口投与」および「非経口的に投与すること」は、本明細書において使用する場合、通常、注射による、経腸および局所投与以外の投与方法を意味し、これらに限定されないが、静脈内、筋内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内および胸骨内の注射および注入を含む。

40

#### 【0241】

語句「全身投与」、「全身的に投与された」、「末梢投与」および「末梢的に投与された」は、本明細書において使用する場合、化合物、薬物または他の材料が患者の系に入り、このように、代謝および他の同様のプロセスに供されるような、中枢神経系へ直接以外の、化合物、薬物または他の材料の投与、例えば、皮下投与を意味する。

#### 【0242】

これらの化合物は、経口的、経鼻、例えば、スプレーによる、直腸、腔内、非経口的、大槽内、ならびに口腔内頬側および舌下を含めて、局所的、例えば、散剤、軟膏剤またはドロップ剤によるものを含めた任意の適切な投与経路によって、治療のためにヒトおよび他の動物に投与し得る。

50

## 【0243】

選択した投与経路に関わらず、適切な水和形態および/または本開示の医薬組成物中で使用し得る本開示の化合物は、当業者には公知の従来の方法によって薬学的に許容される剤形に製剤化される。

## 【0244】

本開示の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性であることを伴わずに、特定の患者、組成および投与のモードについて、所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量を得るために変化し得る。

## 【0245】

選択した投与量レベルは、用いられる本開示の特定の化合物、またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与の時間、用いられる特定の化合物の排泄率または代謝、処置の期間、他の薬物、用いられる特定の化合物と組み合わせて使用される化合物および/または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、身体全体の健康および前病歴、ならびに医術において周知の同様の要因を含めた種々の要因によって決まる。毎日、毎週もしくは毎月の投与量（または他の時間間隔）を使用することができる。

10

## 【0246】

当技術分野で通常の技量を有する医師または獣医師は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定および処方することができる。例えば、医師または獣医師は、医薬組成物中に用いられる本開示の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するのに必要とされるものより低いレベルで開始し、次いで、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることができる。

20

## 【0247】

一般に、本開示の化合物の適切な1日用量は、治療効果（例えば、壊死の阻害）を生じさせるのに有効である最も低い用量である化合物のその量である。このような有効用量は一般に、上記の要因によって決まる。一般に、患者のための本開示の化合物の用量は、示された効果のために使用されるとき、1日当たり体重1kg当たり約0.0001~約100mgの範囲である。好ましくは、1日投与量は、体重1kg当たり0.001~50mgの化合物、さらにより好ましくは、体重1kg当たり0.01~10mgの化合物の範囲である。

## 【0248】

必要に応じて、活性化合物の有効な1日用量は、場合により、単位剤形で、1日を通して適正な間隔で別々に投与される、2つ、3つ、4つ、5つ、6つもしくはそれ超の部分用量として投与し得る。

30

## 【0249】

ある特定の実施形態では、本開示は、細胞死を阻害するための化合物に関し、化合物は、構造(I)によって表される。ある特定の実施形態では、本開示の化合物は、細胞死の阻害剤である。いずれにしても、本開示の化合物は好ましくは、約50マイクロモル未満の濃度で、より好ましくは、約10マイクロモル未満の濃度で、最も好ましくは、1マイクロモル未満の濃度で、細胞死を阻害することに対してこれらの効果を発揮する。

## 【0250】

本開示の化合物は、脳卒中の標準的な動物モデルおよび標準的なプロトコル、例えば、Hara, H.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997年、94(5): 2007~12頁によって記載されているものにおいて試験することができる。

40

## 【0251】

本開示の化合物が医薬としてヒトおよび動物に投与されるとき、これらはそれ自体として、または薬学的に許容される担体と組み合わせて、例えば、0.1%~99.5%（より好ましくは、0.5%~90%）の活性成分を含有する医薬組成物として与えることができる。

## 【0252】

本出願の化合物またはその組成物は、上記の任意の適切なモードを使用して、毎日1回

50

、2回、3回または4回投与し得る。また、化合物による投与または処置は、数日間続き得る；例えば、一般に、処置は、1サイクルの処置について少なくとも7日間、14日間または28日間続く。処置サイクルは周知であり、サイクルの間の約1~28日、一般に、約7日または約14日の休止期間と頻りに交代する。処置サイクルはまた、ある特定の実施形態では、連続的であり得る。

#### 【0253】

経口的に投与されるとき、ヒト対象のための1日総投与量は、1mg~1,000mg、約1,000~2,000mg/日、約10~500mg/日、約50~300mg/日、約75~200mg/日または約100~150mg/日であり得る。

#### 【0254】

1日投与量はまた、用量毎または1日毎で投与される、本明細書に記載されている化合物の総量として記載し得る。化合物の1日投与量は、約1mg~4,000mg、約2,000~4,000mg/日、約1~2,000mg/日、約1~1,000mg/日、約10~500mg/日、約20~500mg/日、約50~300mg/日、約75~200mg/日または約15~150mg/日であり得る。

10

#### 【0255】

ある特定の実施形態では、方法は、対象に約1~800mgの本明細書に記載されている化合物の最初の1日用量を投与し、臨床的効能が達成されるまで用量を一定量ずつ増やすことを含む。約5mg、10mg、25mg、50mgまたは100mgの増加を使用して、用量を増加させることができる。投与量は、毎日、1日おき、週2回または週1回増加させることができる。

20

#### 【0256】

ある特定の実施形態では、化合物または医薬製造物は、経口的に投与される。ある特定の実施形態では、化合物または医薬製造物は、静脈内に投与される。代替の投与経路は、舌下、筋内および経皮的投与を含む。

#### 【0257】

本開示の製造物は、経口的、非経口的、局所的または直腸に与え得る。これらは当然ながら、それぞれの投与経路に適した形態で与えられる。例えば、これらは、錠剤またはカプセル剤形態、注射、吸入による、目薬、軟膏剤、坐剤など、注射、注入または吸入による投与；ローション剤もしくは軟膏剤によって局所；および坐剤によって直腸に投与される。ある特定の実施形態では、投与は、経口である。

30

#### 【0258】

### VI. 実施例

使用したすべての溶媒は市販されており、それ以上精製することなく使用した。反応は典型的には、窒素の不活性雰囲気下で無水溶媒を使用して実行した。略称 aq. (水性)、EtOAc (酢酸エチル)、DCM (ジクロロメタン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、HATU (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)、TEA (トリエチルアミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、THF (テトラヒドロフラン)、MeTHF (2-メチルテトラヒドロフラン)、PE (石油エーテル)、T3P (プロピルホスホン酸無水物)、AcOH (酢酸)、hex (ヘキサン)、DIAD (ジイソプロピルアゾジカルボキシレート)、IPA (イソプロピルアルコール)、MTBE (メチル tert-ブチルエーテル)、MsCl (塩化メタンスルホニル)、Boc<sub>2</sub>O (ジ-tert-ブチルジカーボネート)、DMP (デス-マーチンペルヨージナン)、LDA (リチウムジイソプロピルアミド)、DAST (三フッ化(ジエチルアミノ)硫黄)、i-PrOH (イソプロピルアルコール)、TBAF (フッ化テトラブチルアンモニウム)、DIEA (ジイソプロピルエチルアミン)、EtOH (エタノール)、DMPU (1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン)、BAST (ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド)、XPhos (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル)、BINAP ((2

40

50

、2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)、LHMDS(リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)、Select F(Select fluor、1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンピス(テトラフルオロボレート)、DCE(1,2-ジクロロエタン)、TMSCF<sub>3</sub>(トリフルオロメチル)トリメチルシラン)、ACN(アセトニトリル、シアン化メチル)、NaHMDS(ナトリウムヘキサメチルジシラジド)、NMI(N-メチルイミダゾール)、equiv.(当量)、M(モル濃度)、mM(ミリモル濃度)、μM(マイクロモル濃度)、h(時間)、min.(分間)、mm(ミリリットル)、mL(ミリリットル)、μL(マイクロリットル)、N(規定)、RT(室温)、mol(モル)、mmol(ミリmol)、g(グラム)、mg(ミリグラム)、sat.(飽和)、v/v(体積/体積)、i.d.(内径)、psi(ポンド/平方インチ)、LC-MS(液体クロマトグラフィー質量スペクトル)、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)、TLC(薄層クロマトグラフ)、SFC(超臨界流体クロマトグラフ)。

#### 【0259】

NMR分光法。<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)分光法は、300MHzで操作するBBFO 300MHzのプローブを装備したBruker Avance III、または以下の機器の1つ：プローブDUAL 400MHz S1を装備したBruker Avance 400機器、プローブ6 S1 400MHz 5mm <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C IDを装備したBruker Avance 400機器、プローブブロードバンドBBFO 5mmダイレクトを装備したナノベイを備えるBruker Avance III 400機器、Bruker 400 BBOプローブを装備したBruker Mercury Plus 400 NMR分光計を使用して行い、すべて、400MHzで操作した。重水素化溶媒はすべて、0.03%~0.05%のv/vテトラメチルシランを通常、含有し、これは、参照シグナルとして使用した(<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>Cの両方に対して、0.00に設定)。ある特定の場、特に明記しない限り、<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)分光法は、室温付近で記述した溶媒を使用する400メガヘルツ(MHz)に操作したBruker Avance 400機器を使用して行った。すべての例では、NMRデータは、提案した構造と一致した。特徴的な化学シフト( )は、主要なピークの指定についての通常略語を使用した百万分率で示す：例えば、s、一重線；d、二重線；t、三重線；q、四重線；dd、二重線の二重線；ddd、二重線の二重線の二重線、dt、三重線の二重線；br、幅広い；m、多重線。化学シフトは、Hz(ヘルツ)で表される。

#### 【0260】

クロマトグラフィー。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、Manchesterey - Nagel製のシリカゲルF254(Merck)プレートまたはAlugram(登録商標)(シリカゲル60 F254)を使用して行った。カラムクロマトグラフィーは、EtOAc/ヘキサンまたはMeOH/DCMのような典型的な溶媒で溶出したシリカゲル上の自動フラッシュクロマトグラフィーシステムを使用して行った。逆相HPLCは、添加物としてギ酸、TFAまたはHClを含有する水およびアセトニトリルのような典型的な溶媒で溶出させるC18カラムを使用して行った。

#### 【0261】

液体クロマトグラフィー質量分析法A：総イオン電流(TIC)およびDAD UVクロマトグラフィートレースは、ピークと関連するMSおよびUVスペクトルと一緒に、PDA検出器を備えており、かつ交互のポジティブおよびネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで作動するWatersシングル四重極型質量分析計にカップリングしている、UPLC/MS Acuity(商標)システム上で取得した。LC/MS-ES(+/-)：下記を使用して分析を行った。Acuity UPLC(商標)CSH、C18カラム(50×2.1mm、1.7μmの粒径)、カラム温度40、移動相：A-水+0.1% HCOOH/B-CH<sub>3</sub>CN+0.1% HCOOH、流量：1.0mL/分、実行時間=2.0分、勾配：t=0分、3%B、t=1.5分、99.9%B、t=1.9分、99.9%B、t=2.0分、3%B、停止時間2.0分。ポジティブES10

10

20

30

40

50

0 ~ 1000、ネガティブES100 ~ 1000、UV検出DAD210 ~ 350 nm。

【0262】

液体クロマトグラフィー質量分析法B：総イオン電流(TIC)およびDAD UVクロマトグラフートレースは、ピークと関連するMSおよびUVスペクトルと一緒に、PDA検出器を備えており、かつ交互のポジティブおよびネガティブエレクトロスプレーイオン化モードで作動するWatersシングル四重極型質量分析計にカップリングしている、UPLC/MS Acuity(商標)システム上で取得した。使用したカラムは、Cortecs UPLC C18、1.6 μm、2.1 × 50 mmであった。2.5分の総実行時間を伴う、2.0分に亘り95% A(A:水中の0.1%ギ酸)で開始し、95% B(B: MeCN中の0.1%ギ酸)で終了する、直線勾配を適用した。カラム温度は、0.8 mL/分の流量を伴って40 °Cであった。

10

【0263】

液体クロマトグラフィー質量分析法C：LCMS分析は、UFLC20-ADおよびLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMS上で行った。ダイオードアレイ検出器は、190 ~ 400 nmでスキャンした。質量分析計は、ポジティブまたはネガティブモードで作動するエレクトロスプレーイオン源(ESI)を備えた。質量分析計は、0.5 ~ 1.0秒のスキャン時間を伴ってm/z 90 ~ 900でスキャンした。使用したカラムは、Shim-pack XR-ODS、2.2 μm、3.0 × 50 mmであった。2.6分の総実行時間を伴う、2.2分に亘り95% A(A:水中の0.05% TFA)で開始し、100% B(B: MeCN中の0.05% TFA)で終了する、直線勾配を適用した。カラム温度は、1.0 mL/分の流量を伴って40 °Cであった。

20

【0264】

液体クロマトグラフィー質量分析法D：LCMS分析は、UFLC20-ADおよびLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMS上で行った。ダイオードアレイ検出器は、190 ~ 400 nmでスキャンした。質量分析計は、ポジティブまたはネガティブモードで作動するエレクトロスプレーイオン源(ESI)を備えた。質量分析計は、0.5 ~ 1.0秒のスキャン時間を伴ってm/z 90 ~ 900でスキャンした。使用したカラムは、Kinetex EVO、2.6 μm、3.0 × 50 mmであった。3.0分の総実行時間を伴う、2.7分に亘り90% A(A:水中の0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で開始し、95% B(B: MeCN)で終了する、直線勾配を適用した。カラム温度は、1.3 mL/分の流量を伴って40 °Cであった。

30

【0265】

液体クロマトグラフィー質量分析法E：LCMS分析は、UFLC20-ADおよびLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMS上で行った。ダイオードアレイ検出器は、190 ~ 400 nmでスキャンした。質量分析計は、ポジティブまたはネガティブモードで作動するエレクトロスプレーイオン源(ESI)を備えた。質量分析計は、0.5 ~ 1.0秒のスキャン時間を伴ってm/z 90 ~ 900でスキャンした。使用したカラムは、Ascendis Express C18、2.7 μm、2.1 × 50 mmであった。2.0分の総実行時間を伴う、1.70分に亘り90% A(A:水中の0.1%ギ酸)で開始し、100% B(B: MeCN中の0.1%ギ酸)で終了する、直線勾配を適用した。カラム温度は、1.0 mL/分の流量を伴って45 °Cであった。

40

【0266】

液体クロマトグラフィー質量分析法F：LCMS分析は、UFLC20-ADおよびLCMS2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMS上で行った。ダイオードアレイ検出器は、190 ~ 400 nmでスキャンした。質量分析計は、ポジティブまたはネガティブモードで作動するエレクトロスプレーイオン源(ESI)を備えた。質量分析計は、0.5 ~ 1.0秒のスキャン時間を伴ってm/z 90 ~ 900でスキャンした。使用したカラムは、Agilent Poroshell HPH-C18、2.7 μm、3.0 × 50 mmであった。3分の総実行時間を伴う、2.7分に亘り95% A(A:水中の0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で開始し、95% B(B: MeCN中の0.05% TFA

50

)で終了する、直線勾配を適用した。カラム温度は、1.5 mL / 分の流量を伴って45であった。

**【0267】**

液体クロマトグラフィー質量分析法G: LCMS分析は、UFLC 20-ADおよびLCMS 2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSで行った。ダイオードアレイ検出器は、190~400 nmで走査した。質量分析計は、ポジティブモードまたはネガティブモードで操作したエレクトロスプレーイオン源(ESI)を装備した。質量分析計は、0.5~1.0秒の走査時間で、m/z 90~900の間で走査した。使用したカラムは、Agilent Poroshell HPH-C18、2.7 μm、3.0 x 50 mmとした。95%のA(A:水中0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で開始し、4.7分間かけて、95% B(B:MeCN中の0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で終了する直線勾配を適用し、全稼働時間は5.0分間であった。カラム温度は、1.5 mL / 分の流速で40とした。

10

**【0268】**

液体クロマトグラフィー質量分析法H: LCMS分析は、UFLC 20-ADおよびLCMS 2020MS検出器からなるSHIMADZU LCMSで行った。ダイオードアレイ検出器は、190~400 nmで走査した。質量分析計は、ポジティブモードまたはネガティブモードで操作したエレクトロスプレーイオン源(ESI)を装備した。質量分析計は、0.5~1.0 sの走査時間で、m/z 90~900の間で走査した。使用したカラムは、Agilent Poroshell HPH-C18、2.7 μm、3.0 x 50 mmとした。95% A(A:水中0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で開始し、1.8分間かけて、95% B(B:MeCN中の0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で終了する直線勾配を適用し、全稼働時間は2.0分間であった。カラム温度は、1.5 mL / 分の流速で40とした。

20

**【0269】**

方法A、T3Pカップリング: 溶媒(0.1 M)中にアミン(1.0当量)およびカルボン酸(2.0当量)を含有するフラスコに、N-メチルイミダゾール(2.0当量)、次いでT3P溶液(2.0当量、EtOAc中50%)を加えた。得られた反応混合物を室温で16時間、攪拌し、この時点で、1 M NaOH溶液、次いでEtOAcを加えた。層を分離して、水層をEtOAc(3x)により抽出した。合わせた有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーまたは逆相分取HPLCを使用して精製して、所望の生成物を得た。

30

**【0270】**

方法B、HATUカップリング: アミン(1.0当量)、カルボン酸(1.5当量)およびHATU(2.0当量)を含有するフラスコに、DMF(0.1 M)、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3~5当量)を加えた。得られた反応混合物を一晩、攪拌し、ブラインおよびEtOAcにより希釈した。層を分離して、水層をEtOAc(3x)により抽出した。合わせた有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーまたは逆相分取HPLCを使用して精製し、所望の生成物を得た。

40

**【0271】**

方法C、HATUカップリング: アミン(1.0当量)、カルボン酸(1.5当量)およびHATU(2.0当量)を含有するバイアルに、TEA(5.0当量)およびDMF(0.15 M)を加えた。得られた反応混合物を室温で16時間、攪拌し、この時点で、水を加えた。この反応混合物をEtOAcにより希釈した。層を分離して、水層をEtOAc(3x)により抽出した。合わせた有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーまたは逆相分取HPLCを使用して精製し、所望の生成物を得た。

**【0272】**

方法D: 酸塩化物を製造する必要がある場合、SOCl<sub>2</sub>または塩化オキサリルのどち

50

らかを使用する標準的手順を使用する対応する酸からそのようにした。酸塩化物 (1.5 当量) の THF (0.15 M) 溶液に、室温で、トリエチルアミン (5 当量) および THF (0.15 M) 中のアミン (1 当量) 溶液を加えた。得られた反応混合物を室温で 16 時間、攪拌し、この時点で、この混合物を EtOAc、および飽和水性 NaHCO<sub>3</sub> で希釈した。層を分離して、有機物を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。

## 【0273】

方法 E : 9 - フルオロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンの製造

## 【化19】



10

## 【0274】

4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボアルデヒド : N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン ( 9 . 23 g、91 . 24 mmol ) の THF ( 100 mL ) 溶液に、  
- 30 で 15 分間かけて、n - ブチルリチウム ( 2 . 5 M、76 . 03 mmol、36 . 49 mL ) を加え、15 分間、攪拌した。4 - クロロ - 3 - フルオロ - ピリジン ( 10 g、76 . 03 mmol ) の THF ( 20 mL ) 溶液を - 78 で 15 分間、かけて滴下して加え、次に、- 78 で 6 時間、攪拌した後、DMF ( 7 . 02 mL、91 . 24 mmol ) を加え、20 までゆっくりと昇温した。この反応混合物を 0 で飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 300 mL ) の添加によりクエンチし、EtOAc ( 3 × 300 mL ) により抽出した。有機層を合わせて、ブライン ( 3 × 50 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 100 : 1 ~ 4 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 12 g、99% ) を褐色油として得た。

20

30

## 【0275】

2 - [ ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] エタノール : MeOH ( 20 mL ) 中の 4 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリジン - 3 - カルボアルデヒド ( 2 g、12 . 54 mmol ) の混合物に、AcOH ( 1 . 51 g、25 . 07 mmol )、次いで 2 - アミノエタノール ( 3 . 83 g、62 . 68 mmol ) を加え、次に、この反応溶液を 25 で 3 時間、攪拌した。NaBH<sub>3</sub>CN ( 2 . 36 g、37 . 61 mmol ) を加え、25 で 16 時間、攪拌した。この反応混合物を、0 で水 ( 50 mL ) を添加することによりクエンチし、DCM : i - PrOH ( v : v = 10 : 1、3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機相をブライン ( 50 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 . 46 g、57% ) を黄色の油として得た。

40

## 【0276】

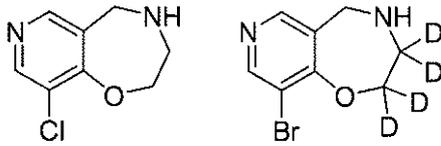
9 - フルオロ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン : 2 - [ ( 4 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] エタノール ( 1 . 4 g、6 . 84 mmol ) の DMF ( 20 mL ) 溶液に、NaH ( 鋳物油中 60% ) ( 1 . 37 g、34 . 21 mmol ) を加え、25 で 16 時間、攪拌した。この反応混合物を水 ( 30 mL ) により希釈した。この混合物を DCM : i - PrOH ( v : v = 3 : 1、3 × 30 mL ) により抽出して、水 ( 30 mL ) およびブライン ( 30 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 0 . 82 g、71% ) を黄色の油として得た。

50

## 【0277】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

## 【化20】

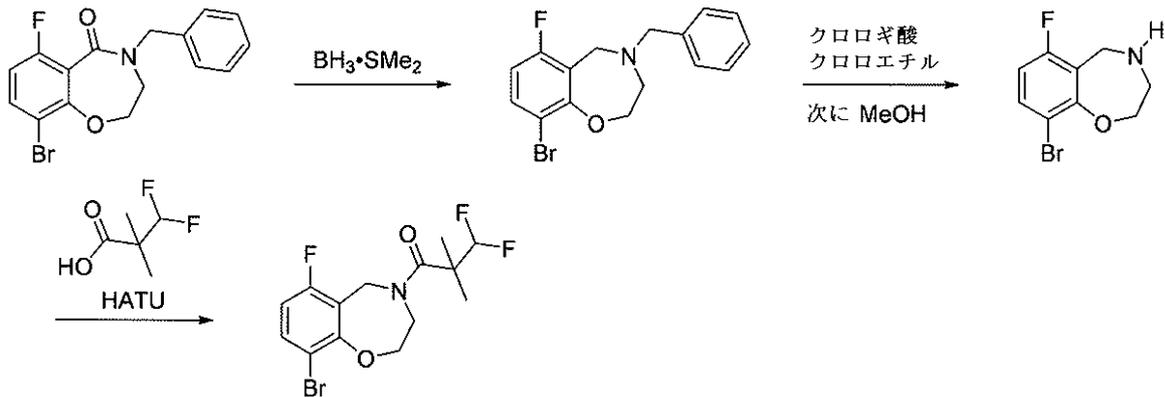


## 【0278】

方法F：1-(9-プロモ-6-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキシアゼピン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オンの製造

10

## 【化21】



20

## 【0279】

4-ベンジル-9-プロモ-6-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン。4-ベンジル-9-プロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-5-オン(1.0g、2.9mmol)のTHF(11.0mL)溶液に、室温で、 $BH_3 \cdot SMe_2$ (5.7mL、11.4mmol)を加えた。得られた反応混合物を60℃で2時間、加熱し、0℃まで冷却して、NaOH溶液(25mL、1M)およびMeOH(10mL)でゆっくりと処理した。得られた混合物を15分間、攪拌し、EtOAc(50mL)を加えた。層を分離して、水層をEtOAc(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ で脱水して濾過し、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0~30% EtOAc/ヘキサン)を使用して精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。

30

## 【0280】

9-プロモ-6-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン。4-ベンジル-9-プロモ-6-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキシアゼピン(430mg、1.28mmol)をDCE(5.1mL)に溶解し、90℃で1時間、クロロギ酸1-クロロエチル(0.28mL、2.56mmol)で処理した。この反応混合物を濃縮して、残留物をMeOH(10mL)に溶解し、80℃まで2時間、加熱した。この溶液を濃縮し、EtOAc(25mL)およびNaOH溶液(25mL)を加えた。層を分離して、水層をEtOAc(3×25mL)により抽出した。合わせた有機層を無水 $MgSO_4$ で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製反応混合物を精製することなく直接、使用した。

40

## 【0281】

1-(9-プロモ-6-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキシアゼピン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン。表題

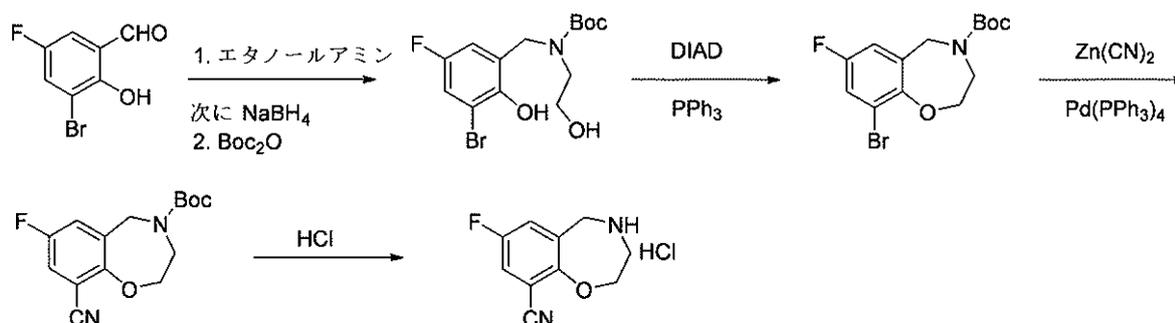
50

化合物を、DMF (1 mL) 中で、9 - ブロモ - 6 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾキシアゼピン (74 mg、0.3 mmol)、HATU (171 mg、0.45 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL、0.9 mmol) および 3, 3 - ジフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロパン酸 (62 mg、0.45 mmol) を使用する一般手順 B を使用して製造した。combi flash でカラムクロマトグラフィー (0 ~ 40% の EtOAc / hex)、次に逆相 HPLC を使用して精製し、所望の生成物を褐色固体として得た。

## 【0282】

方法 G : 7 - フルオロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾキシアゼピン - 9 - カルボニトリル塩酸塩の製造

## 【化22】



10

20

## 【0283】

tert - ブチル (3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシベンジル) (2 - ヒドロキシエチル) カルバメート。3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - ベンズアルデヒド (240 mg、1.1 mmol) の THF (1.0 mL) およびエタノール (1.0 mL) 溶液に、室温でエタノールアミン (80 μL、1.37 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間、攪拌し、0 まで冷却して、NaBH<sub>4</sub> (17 mg、0.44 mmol) を加え、この反応混合物を室温まで温め、4 時間、攪拌した。水 (5 mL) を加え、二相混合物を 1 時間、攪拌した。NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (10 mL) および EtOAc (10 mL) を加え、この層を分離し、水層を EtOAc (3 × 25 mL) および DCM (3 × 25 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を THF (4.0 mL) および MeOH (1.0 mL) に懸濁させて、0 まで冷却した。NEt<sub>3</sub> (152 mg、1.5 mmol)、次いで Boc<sub>2</sub>O (218 mg、1.0 mmol) を加え、得られた反応混合物を一晩、攪拌した。反応混合物を濃縮して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (25 ~ 75% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。

30

## 【0284】

tert - ブチル 9 - ブロモ - 7 - フルオロ - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキシアゼピン - 4 - カルボキシレート。tert - ブチル N - [(3 - ブロモ - 5 - フルオロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル)メチル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) カルバメート (200 mg、0.55 mmol) および PPh<sub>3</sub> (144 mg、0.55 mmol) を THF (2.0 mL) に溶解して、0 まで冷却した。DIAD (111 mg、0.55 mmol) を滴下して加え、この反応混合物を一晩、攪拌して、室温まで温めた。反応混合物を濃縮して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 30% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。

40

## 【0285】

tert - ブチル 9 - シアノ - 7 - フルオロ - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキシアゼピン - 4 - カルボキシレート。tert - ブチル 9 - ブロモ - 7 - フルオロ - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾキシアゼピン - 4 - カルボキシレート (79 mg、0.23 mmol) および Zn(CN)<sub>2</sub> (26.8 mg、0.23 mmol) を含

50

有するフラスコに、DMF (2.0 mL) を加えた。この溶液に15分間、アルゴンで脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (26.4 mg、0.02 mmol) を加えた。この反応混合物を100 で一晩、加熱し、室温まで冷却して、ブライン(10 mL) および EtOAc (10 mL) により希釈した。層を分離して、水層を EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(0 ~ 50% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。

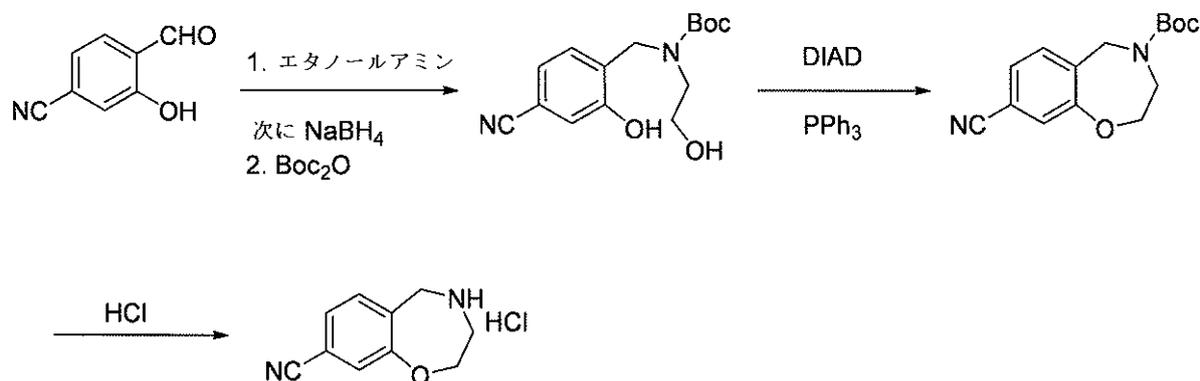
## 【0286】

7-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-9-カルボニトリル塩酸塩。tert-ブチル9-シアノ-7-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキシアゼピン-4-カルボキシレート(25 mg、0.09 mmol) を HCl 溶液に溶解し(2.0 mL、1,4-ジオキサン中 4 M)、室温で1時間、撹拌した。得られた沈殿物を採集し、直接、使用した。

## 【0287】

方法 H: 2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾキシアゼピン-8-カルボニトリル塩酸塩の製造

## 【化23】



## 【0288】

3-ヒドロキシ-4-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]ベンゾニトリル。エタノールアミン(0.13 mL、2.12 mmol) および 4-ホルミル-3-ヒドロキシ-ベンゾニトリル(250 mg、1.7 mmol) を THF (2 mL) およびエタノール(2 mL) 中、室温で一晩撹拌した。次に、水素化ホウ素ナトリウム(64.3 mg、1.7 mmol) を加え、この反応混合物を室温で1時間、撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を EtOAc (25 mL) に溶解し、2 × mL 水、次に、1 × mL の飽和ブライン溶液で洗浄した。次に、有機物を分離して、乾燥(MgSO<sub>4</sub>) した後、濃縮乾固した。この組成物を次の工程にそのまま持ち越した LC-MS: m/z = 193.01 [M-Boc+H]<sup>+</sup>。

## 【0289】

tert-ブチル N-[(4-シアノ-2-ヒドロキシ-フェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート。THF (2 mL) およびメタノール(2 mL) 中の 3-ヒドロキシ-4-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]ベンゾニトリル(235 mg、1.22 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン(0.26 mL、1.83 mmol) およびジ-tert-ブチル-カーボネート(266.83 mg、1.22 mmol) を加えた。この反応混合物を室温までゆっくりと温め、一晩、撹拌した。反応混合物を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(0 ~ 60% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、所望の生成物を無色の油として得た。

## 【0290】

tert-ブチル N-[(4-シアノ-2-ヒドロキシ-フェニル)メチル]-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバメート。THF (2 mL) およびメタノール(2 mL) 中の 3-ヒドロキシ-4-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]ベンゾニトリル(235 mg、1.22 mmol) の溶液に、0 でトリエチルアミン(0.26 mL、1.83 mmol) およびジ-tert-ブチル-カーボネート(266.83 mg、1.22 mmol) を加えた。この反応混合物を室温までゆっくりと温め、一晩、撹拌した。反応混合物を濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィー(0 ~ 60% EtOAc / ヘキサン) を使用して精製して、所望の生成物を無色の油として得た。

tert - ブチル 8 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン - 4 - カルボキシレート。tert - ブチル N - [ ( 4 - シアノ - 2 - ヒドロキシ - フェニル ) メチル ] - N - ( 2 - ヒドロキシエチル ) カルバメート ( 4 2 5 m g , 1 . 4 5 m m o l ) およびトリフェニルホスフィン ( 4 5 8 m g , 1 . 7 4 m m o l ) を T H F ( 1 0 m L ) に溶解し、0 に冷却した。D I A D ( 0 . 3 1 m L , 1 . 6 m m o l ) を滴下して加え、この反応混合物を一晩、攪拌して、室温まで温めた。反応混合物を濃縮して、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / ヘキサンの 0 ~ 3 0 % グラジエント ) を使用して精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。LC-MS: m/z = 175 . 02 [M-Boc +H]<sup>+</sup>.

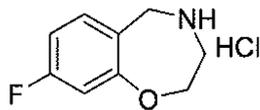
## 【 0 2 9 1 】

2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン - 8 - カルボニトリル塩酸塩。ジオキサン中の 4 M H C l 溶液 ( 2 . 5 5 m L , 1 0 . 2 1 m m o l ) を tert - ブチル 8 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン - 4 - カルボキシレート ( 2 8 0 m g , 1 . 0 2 m m o l ) に加えた。2 0 分間後に、この反応混合物をエーテルで希釈し、白色固体を濾過により採集して、所望の生成物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 9 . 6 5 - 9 . 6 3 ( m , 2 H ) , 7 . 6 8 - 7 . 6 0 ( m , 3 H ) , 4 . 4 2 ( s , 2 H ) , 4 . 2 8 ( d t , J = 4 . 5 , 2 . 3 H z , 2 H ) , 3 . 5 2 - 3 . 4 9 ( m , 2 H ) . LC-MS: m/z = 175 . 02 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 9 2 】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

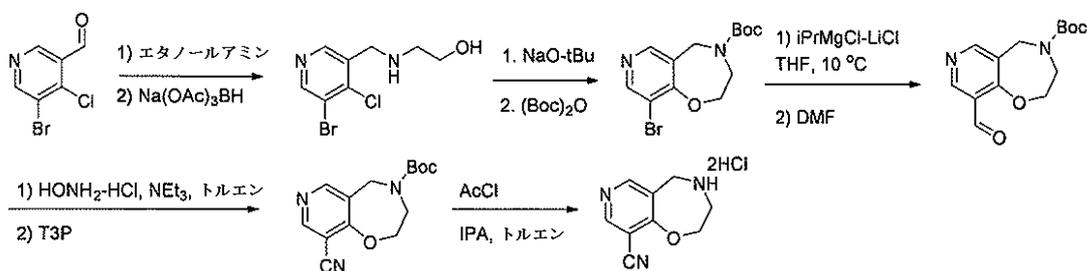
## 【 化 2 4 】



## 【 0 2 9 3 】

方法 I : 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル二塩酸塩および 4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【 化 2 5 】



## 【 0 2 9 4 】

2 - [ ( 5 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] エタノール。5 - プロモ - 4 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボアルデヒド ( 1 当量 ) をジクロロエタンに溶解した ( 0 . 2 3 M ) 。 A c O H をエタノールアミン ( 2 当量 ) と共に加え、この混合物を 1 0 分間、攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 3 当量 ) を加え、この混合物を室温で一晩、攪拌した。揮発物を減圧下で除去した。p H が塩基性になるまで、残留物を 1 N N a O H により処理し、D C M で抽出して、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、所望の物質を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 8 . 7 0 ( s , 1 H ) , 8 . 5 4 ( d , J = 0 . 6 H z , 1 H ) , 4 . 0 3 ( s , 2 H ) , 3 . 7 5 - 3 . 7 0 ( m , 2 H ) , 2 . 8 8 - 2 . 8 5 ( m , 2 H ) . LCMS: m/z = 266 . 87 [M + H]<sup>+</sup>.

## 【 0 2 9 5 】

10

20

30

40

50

tert - ブチル 9 - プロモ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート。ナトリウム tert - ブトキシド ( 3 . 0 当量 ) の 10 の Me T H F ( 2 . 2 5 M ) 溶液に、15 未満の温度を維持しながら 2 - [ ( 5 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] エタノール ( 1 . 0 当量 ) の Me T H F ( 0 . 3 8 M ) 溶液を加えた。この反応混合物を 10 ~ 15 で 1 時間、攪拌した後、AcOH ( 2 . 0 当量 ) の Me T H F ( 1 . 5 M ) 溶液でクエンチした。( Boc )<sub>2</sub>O ( 1 . 0 当量 ) の Me T H F ( 0 . 3 8 M ) 溶液を加えた。この反応混合物を、10 ~ 15 で 3 . 5 時間、攪拌した後、水で希釈した。これらの層を分離して、水層を Me T H F により抽出した。合わせた有機物をブラインにより洗浄して真空で濃縮して、表題化合物を得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 8.62-8.60 ( m, 1H ), 8.31-8.29 ( m, 1H ), 4.66-4.52 ( m, 2H ), 4.39-4.32 ( m, 2H ), 3.93-3.90 ( m, 2H ), 1.43 ( dd, J = 1 . 3, 0.7 Hz, 9H ). LCMS: m/z = 330.40 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【 0 2 9 6 】

tert - ブチル 9 - ホルミル - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート。tert - ブチル 9 - プロモ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 1 当量 ) の 0 の T H F ( 0 . 7 5 M ) 溶液に、不活性雰囲気下、10 未満の温度を維持しながら、T H F 中の i - P r M g C l - L i C l 1 . 3 M 溶液 ( 1 . 3 当量 ) を加えた。この反応混合物を 20 で 1 時間、攪拌し、10 まで冷却して、DMF ( 1 . 5 当量 ) を滴下漏斗により加えた。この反応混合物を、20 で 1 5 時間、攪拌した後、真空で濃縮した。得られた残留物を水と Et O A c 1 : 1 v / v との間に分配した。層を分離して、有機溶液を真空で濃縮して、表題化合物 ( 9 5 % 収率 ) を黄色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 10.47 ( s, 1H ), 8.85 ( s, 1H ), 8.56-8.49 ( m, 1 H ), 4.66-4.53 ( m, 2H ), 4.41 ( br s, 2H ), 3.91-3.89 ( m, 2H ), 1.40 ( br s, 9H ). LCMS : m/z = 279 [M + H]<sup>+</sup>.

20

## 【 0 2 9 7 】

tert - ブチル 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート。tert - ブチル 9 - ホルミル - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 1 当量 )、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 1 . 1 当量 ) およびトルエン中の NEt<sub>3</sub> ( 2 当量 ) ( 0 . 6 M ) からなる混合物を 90 で 30 分間、加熱し、次に 50 まで冷却した。Et O A c 中の T 3 P ( 2 当量 ) の 50 % 溶液を加え、この反応混合物を 90 で 30 分間、加熱し、次に、室温まで冷却した。この混合物を 10 % K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> に加え、この層を分離した。有機層を 10 % 水性 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> および 5 % 水性 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> により洗浄し、次に、真空で濃縮して、表題化合物を黄色の油として ( 7 8 % 収率 ) として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) = 8.62 ( br s, 1H ), 8.45 ( br s, 1H ), 4.40-4.70 ( m, 4H ), 3.84-3.91 ( m, 2H ), 1.34-1.46 ( m, 9H ) ppm. LCMS: m/z = 276.2 [M + H]<sup>+</sup>.

30

## 【 0 2 9 8 】

2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル二塩酸塩。tert - ブチル 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 1 当量 ) のトルエンおよび IPA 1 : 1 v / v ( 0 . 5 M ) 溶液に、10 で塩化アセチル ( 6 当量 ) を加えた。この反応混合物を室温で約 3 時間、攪拌した。LCMS により、反応が完了していないことが示された。追加の塩化アセチル ( 3 当量 ) を加え、この混合物を一晩、攪拌した。得られた沈殿物を真空濾過により採集し、MTBE により洗浄して、表題化合物を白色固体として得た ( 8 7 % 収率 )。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 10.17 ( br s, 2H ), 8.89 ( s, 1H ), 8.74 ( s, 1H ), 4.54-4.74 ( m, 2H ), 4.54 ( s, 2H ), 3.60 ( s, 2H ). LCMS: m/z = 176 [M + H]<sup>+</sup>.

40

## 【 0 2 9 9 】

4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ -

50

2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル。3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン酸 ( 1 . 3 当量 ) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  溶液 ( 1 M ) に、N - メチルイミダゾール ( 7 当量 )、次いで  $\text{MsCl}$  ( 1 . 3 当量 ) を加えた。この反応混合物を、55 で 90 分間、加熱した。この反応混合物を 20 まで冷却し、2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル二塩酸塩 ( 1 当量 ) を加え、この反応混合物を 45 分間、撹拌した。10 % 水性  $\text{K}_2\text{CO}_3$  および  $\text{DCM}$  ( 1 : 1 v / v ) を加え、層を分離した。有機層を 10 % 水性  $\text{K}_2\text{CO}_3$  により洗浄し、次に、真空で濃縮した。得られた固体を IPA から再結晶させて、表題化合物を得た。

## 【 0 3 0 0 】

2 - [ ( 5 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] エタノール。5 - プロモ - 4 - クロロ - ピリジン - 3 - カルボアルデヒド ( 600 mg、2.72 mmol ) をジクロロエタン ( 12 mL ) に溶解した。AcOH をエタノールアミン ( 332 mg、5.44 mmol ) と共に加え、この混合物を 10 分間、撹拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 1730 mg、8.16 mmol ) を加え、この混合物を室温において一晩、撹拌した。揮発物を減圧下で除去した。pH が塩基性になるまで、残留物を 1 N NaOH により処理し、DCM ( 40 mL ) で抽出して、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、所望の物質を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.75-3.70 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H). LCMS (方法B): m/z [M + H]<sup>+</sup> = 266.87, 268.76.

## 【 0 3 0 1 】

tert - ブチル 9 - プロモ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 4 - カルボキシレート。2 - [ ( 5 - プロモ - 4 - クロロ - 3 - ピリジル ) メチルアミノ ] エタノール ( 0.48 g、1.81 mmol ) の DMF 溶液に、NaH ( 0.36 g、9.04 mmol ) を加えた。室温で一晩、撹拌した後、この反応物を 0 で水により注意深く処理した。この反応混合物を EtOAc ( 30 mL ) により希釈した。次に、有機物を分離し、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) した後、濃縮乾固して、所望の環化中間体 ( LCMS (方法B) : m/z [M + H]<sup>+</sup> = 228.95、230.93 ) を得た。次に、粗製物質を DMF ( 10 mL ) に溶解し、室温でジ - tert - ブチルジカーボネート ( 0.79 g、3.62 mmol ) で処理した。この反応混合物を、室温で 2 時間、撹拌した。次に、この反応混合物を、水 ( 20 mL ) および EtOAc ( 20 mL ) により希釈した。次に、有機物を分離して、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) した後、濃縮乾固した。次に、この粗製物を 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンで溶出したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色の油として得た。 $^1\text{H-NMR}$  ( 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  ) : 8.62-8.60 (m, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 4.66-4.52 (m, 2H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 2H), 1.43 (dd, J = 1.3, 0.7 Hz, 9H). LC-MS (方法B): m/z = 330.40 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 3 0 2 】

tert - ブチル 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 4 - カルボキシレート。tert - ブチル 9 - プロモ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 4 - カルボキシレート ( 230 mg、0.7 mmol ) およびシアン化亜鉛 ( 82 mg、0.7 mmol ) を含有するフラスコに、DMF ( 5 mL ) を加えた。この溶液に 15 分間、アルゴンを吹き付け、次に、テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 242 mg、0.21 mmol ) を加えた。この反応混合物を 100 で一晩、加熱し、室温まで冷却して、水 ( 10 mL ) および EtOAc ( 10 mL ) で希釈した。次に、有機物を分離して、乾燥 (  $\text{MgSO}_4$  ) し、濃縮乾固した。次に、この粗製物を 0 ~ 100 % の EtOAc / ヘキサンで溶出したフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色の油として得た。LC-MS (方法B): m/z = 276.48 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 3 0 3 】

2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル塩酸塩。4 M HCl / ジオキサソ 10 mL ( 40 mmol ) を tert - ブチル 9 - シアノ - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 120 mg, 0.44 mmol ) に加えた。20分後に、この反応混合物をエーテル ( 10 mL ) で希釈し、固体を濾過により採集して、所望の生成物をオレンジ色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ): 10.04-10.03 ( m, 2H ), 8.90 ( s, 1H ), 8.74 ( s, 1H ), 4.74-4.72 ( m, 2H ), 4.55-4.54 ( m, 2H ), 3.64-3.59 ( m, 2H ). LC-MS ( 方法B ): m/z = 176.37 [ M+H ]<sup>+</sup>.

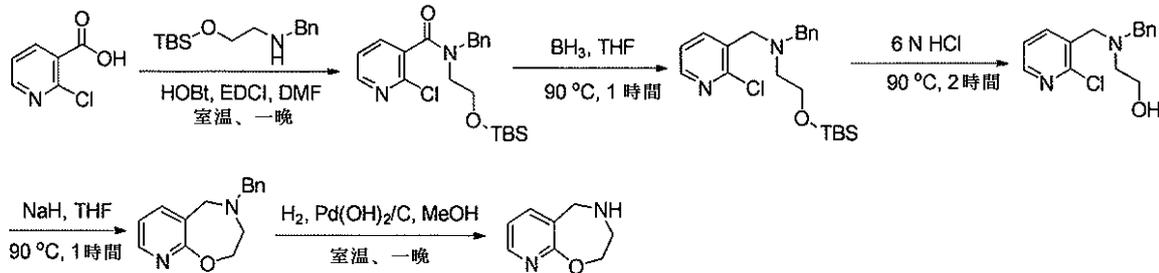
【 0 3 0 4 】

4 - ( 3, 3 - ジフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロパノイル ) - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル。DMF ( 1 mL ) 中の 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル塩酸塩 ( 35 mg, 0.17 mmol )、3, 3 - ジフルオロ - 2, 2 - ジメチル - プロパノ酸 ( 34 mg, 0.248 mmol )、TEA ( 0.230 mL, 1.65 mmol ) および HATU ( 125 mg, 0.33 mmol ) を用いて、一般手順 C を使用して製造した。逆相 HPLC を使用して精製して、所望の生成物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ): 8.67 ( s, 1H ), 8.61 ( s, 1H ), 6.11 ( t, J = 56.5 Hz, 1H ), 4.80 ( s, 2H ), 4.62-4.60 ( m, 2H ), 4.13 ( t, J = 5.0 Hz, 2H ), 1.39 ( t, J = 1.3 Hz, 6H ). LC-MS ( 方法B ): m/z = 296.29 [ M+H ]<sup>+</sup>.

【 0 3 0 5 】

方法 J : 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3, 2 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピンの製造

【 化 2 6 】



【 0 3 0 6 】

N - ベンジル - N - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) エチル ) - 2 - クロロニコチンアミド。N, N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) 中の 2 - クロロピリジン - 3 - カルボン酸 ( 1.0 g, 6.37 mmol ) の混合物に、N - ベンジル - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) エタンアミン ( 1.69 g, 6.37 mmol )、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 1.29 g, 9.55 mmol ) および N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1.83 g, 9.55 mmol ) を加えた。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を水 ( 100 mL ) の添加によりクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 100 mL ) により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル / 石油エーテル、1 / 2 ) によって残留物を精製して、表題化合物を黄色の油として得た ( 2.2 g, 85% )。LC-MS: m/z = 405.00 [ M+H ]<sup>+</sup>.

【 0 3 0 7 】

N - ベンジル - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - N - ( ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ) エタンアミン。テトラヒドロフラン ( 30 mL ) 中の N - ベンジル - N - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) エチル ) - 2 - クロロニコチンアミド ( 1.4 g, 3.46 mmol ) からなる混合物に、テトラヒドロフラン中のボラン溶液 ( 1 M, 17.3 mL ) を加えた。得られた混合物を、90 で加熱し、窒素下、1時間、攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をメタノール ( 20 mL ) を

ゆっくりと滴下することによりクエンチして、真空下で濃縮して、表題化合物 ( 1 . 7 g 粗製 ) を白色の油として得た。LC-MS:  $m/z = 391.15 [M+H]^+$ .

【 0 3 0 8 】

2 - ( ベンジル ( ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) エタノール。N - ベンジル - 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - N - ( ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ) エタンアミン ( 1 . 7 g 、 3 . 4 6 m m o l ) を塩酸 ( 6 N 、 1 5 m L ) に加えた。得られた混合物を、90 で加熱し、2時間、攪拌した。室温まで冷却した後、この反応混合物のpHの値を水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 M 、 1 5 m L ) で8に調節した。次に、得られた混合物を酢酸エチル ( 3 × 2 0 m L ) により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水して濾過した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物 ( 5 5 0 m g 、 2 工程で 5 7 % 収率 ) を白色の油として得た。LC-MS:  $m/z = 277.0 5 [M+H]^+$ .

10

【 0 3 0 9 】

4 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン。テトラヒドロフラン ( 1 0 m L ) 中の 2 - ( ベンジル ( ( 2 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ) アミノ ) エタノール ( 5 5 0 m g 、 1 . 9 9 m m o l ) の攪拌混合物に、0 で水素化ナトリウム ( 9 6 m g 、 4 . 0 m m o l ) を加えた。次に、得られた混合物を90まで加熱し、1時間、攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水 ( 2 0 m L ) の添加によりクエンチし、酢酸エチル ( 3 × 1 5 m L ) により抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過して真空下で濃縮した。分取TLC ( 酢酸エチル ) によって残留物を精製して、表題化合物 ( 4 7 0 m g 、 9 8 % ) を白色の油として得た。LC-MS:  $m/z = 241.2 [M+H]^+$ .

20

【 0 3 1 0 】

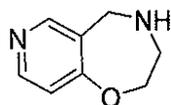
2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン。メタノール ( 5 m L ) 中の 4 - ベンジル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 2 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン ( 2 0 0 m g 、 0 . 8 3 m m o l ) の混合物を、水酸化パラジウム ( 2 0 % 、 1 2 0 m g ) の存在下、水素雰囲気下 ( 2 ~ 3 a t m ) で水素化した。室温で一晩、攪拌した後に、この反応混合物をセライトにより濾過した。濾液を真空下で濃縮して、表題化合物 ( 1 1 0 m g 、 8 8 % 収率 ) を白色の油として得た。LC-MS:  $m/z = 150.88 [M+H]^+$ .

30

【 0 3 1 1 】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

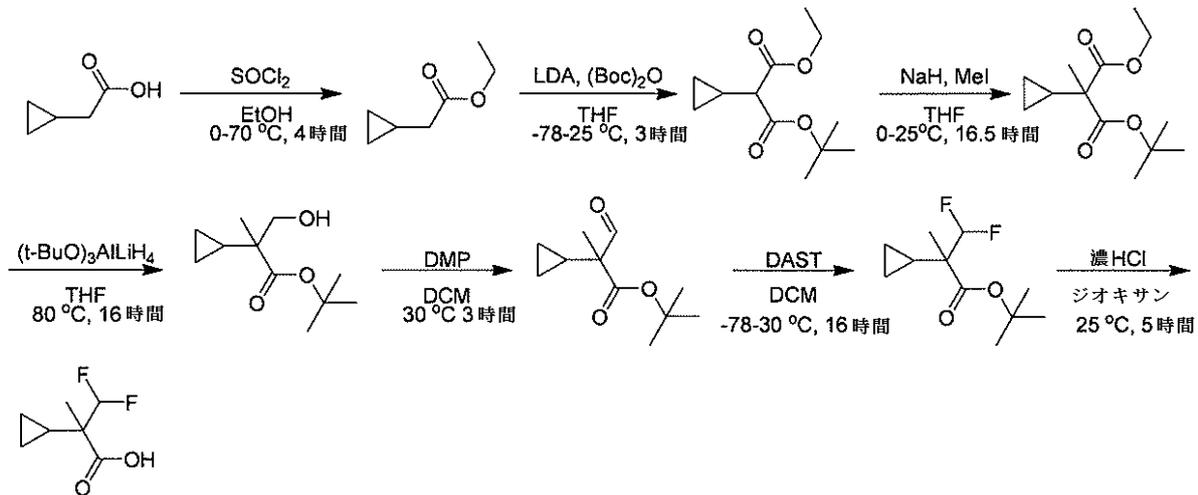
【 化 2 7 】



【 0 3 1 2 】

方法 K : 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパン酸の製造 :

## 【化 2 8】



10

## 【0313】

2 - シクロプロピル酢酸エチル：2 - シクロプロピル酢酸 (10.00 g、99.88 mmol) の EtOH (40 mL) 溶液に、0 で SOCl<sub>2</sub> (17.82 g、149.83 mmol) を加えた。この反応溶液を 70 で 4 時間、撹拌した後、直接、濃縮して、所望の生成物 (7 g、55%) を無色の油として得た。

20

## 【0314】

1 - tert - ブチル 3 - エチル 2 - シクロプロピルマロネート：LDA (2 M、43.89 mL) の THF (10 mL) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、-78 で THF (5 mL) 中の 2 - シクロプロピル酢酸エチル (4.50 g、35.11 mmol) を加えた。この反応溶液を -78 で 30 分間、および 0 で 30 分間、撹拌した。次に、Boc<sub>2</sub>O (8.05 g、36.87 mmol) を -78 で滴下して加えた。この反応溶液を 25 で 2 時間、撹拌した。この反応混合物を 0 で飽和 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) でクエンチし、次に、EtOAc (3 × 30 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) により洗浄して無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 0 ~ 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (5.55 g、69%) を無色の油として得た。

30

## 【0315】

1 - tert - ブチル 3 - エチル 2 - シクロプロピル - 2 - メチルマロネート：THF (100 mL) 中の 1 - tert - ブチル 3 - エチル 2 - シクロプロピルマロネート (5.55 g、24.31 mmol) の撹拌溶液に、0 で NaH (1.46 g、36.47 mmol、60% 純度) をゆっくりと加えた。30 分間後、MeI (6.90 g、48.62 mmol) を加えた。この混合物を 25 において 16 時間、撹拌した。この反応溶液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) により抽出し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 50 : 1) によって精製して、表題化合物 (3.6 g、61%) を黄色の油として得た。

40

## 【0316】

tert - ブチル 2 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパノエート：THF (30 mL) 中の 1 - tert - ブチル 3 - エチル 2 - シクロプロピル - 2 - メチルマロネート (1.8 g、7.43 mmol) および水素化リチウムトリ - tert - ブトキシアルミニウム (1 M、44.57 mmol) からなる混合物を 16 時間、加熱して還流した。この反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液 (200 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮し、所望の化合物 (1.3 g、粗製物) を黄色の油として得た。

50

## 【0317】

tert - ブチル 2 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - オキシ - プロパノエート : DCM ( 20 mL ) 中の tert - ブチル 2 - シクロプロピル - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロパノエート ( 1.3 g, 6.5 mmol ) の攪拌溶液に DMP ( 3.30 g, 7.79 mmol ) を加えた。この反応混合物を 30 で 3 時間、攪拌した後、飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 30 mL ) でクエンチした。この混合物を EtOAc ( 3 × 20 mL ) により抽出し、合わせた有機層をブライン ( 20 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 50 : 1 ~ 20 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 0.7 g, 55% ) を黄色固体として得た。

10

## 【0318】

tert - ブチル 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエート : DCM ( 10 mL ) 中の tert - ブチル 2 - シクロプロピル - 2 - メチル - 3 - オキシ - プロパノエート ( 0.3 g, 1.51 mmol ) の攪拌溶液に、-78 で DAST ( 610 mg, 3.78 mmol ) を加えた。この混合物を、30 で 16 時間、攪拌した。この反応物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 ( 30 mL ) でクエンチし、DCM ( 3 × 20 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 30 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮して、表題化合物 ( 0.31 g ) を黄色の油として得た。

20

## 【0319】

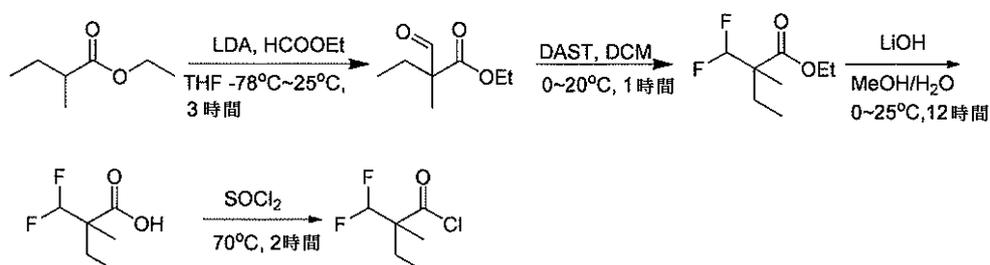
2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパン酸 : tert - ブチル 2 - シクロプロピル - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエート ( 0.15 g, 0.68 mmol ) の 1, 4 - ジオキサン ( 3 mL ) 溶液に、濃 HCl ( 1.5 mL ) を加えた。この反応溶液を 25 で 5 時間、攪拌し、H<sub>2</sub>O ( 10 mL ) により希釈して DCM ( 2 × 30 mL ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( 20 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮して、表題化合物 ( 0.08 g ) を暗黄色の油として得て、この油をさらに精製することなく使用した。LCMS: m/z = 163.1 [M-H]<sup>-</sup>

## 【0320】

方法 L : 塩化 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルブタノイルの製造

30

## 【化 29】



## 【0321】

40

エチル - 2 - ホルミル - 2 - メチル - ブタノエート : 2 - メチルブタン酸エチル ( 10 g, 76.81 mmol ) の THF ( 100 mL ) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、-78 で LDA ( 2 M, 46.09 mL ) を滴下して加えた。この混合物を -78 で 30 分間、攪拌し、次に、ギ酸エチル ( 6.83 g, 92.18 mmol ) を -78 で滴下して加えた。この混合物を 25 で 2.5 時間、攪拌して、水 ( 100 mL ) に注ぎ入れ、EtOAc ( 3 × 80 mL ) により抽出した。合わせた有機層をブライン ( 50 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮し、表題化合物 ( 7 g, 58% ) を黄色の油として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 9.66 ( s, 1H ), 4.15-4.21 ( m, 2H ), 1.79-1.95 ( m, 2H ), 1.22-1.24 ( m, 6H ), 1.07-1.10 ( m, 3H ) .

## 【0322】

50

エチル 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルブタノエート : エチル 2 - ホルミル - 2 - メチル - ブタノエート (0.5 g、3.16 mmol) の DCM (10 mL) 溶液に、0 で DAST (1.02 g、6.32 mmol) を加えた。反応混合物を 25 まで温め、12 時間、撹拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) でクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮して、表題化合物 (350 mg、61%) を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.00 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.23-4.12 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 6H), 0.92-0.88 (t, J = 7.60 Hz, 3H).

## 【0323】

2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルブタン酸 : MeOH (3 mL) および H<sub>2</sub>O (1 mL) 中のエチル 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - ブタノエート (350 mg、1.94 mmol) の溶液に、0 で NaOH (233.07 mg、5.83 mmol) を加えた。この混合物を、25 で 12 時間、撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、水 (10 mL) を加えた。水を EtOAc (3 × 10 mL) により洗浄し、水溶液を 2N HCl により pH = 4 に調節し、DCM : i-PrOH (3 × 10 mL、v : v = 3 : 1) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (150 mg、51%) を黄色の油として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.02 (t, J = 56 Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.69-1.64 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.00-0.96 (t, J = 7.60 Hz, 3H).

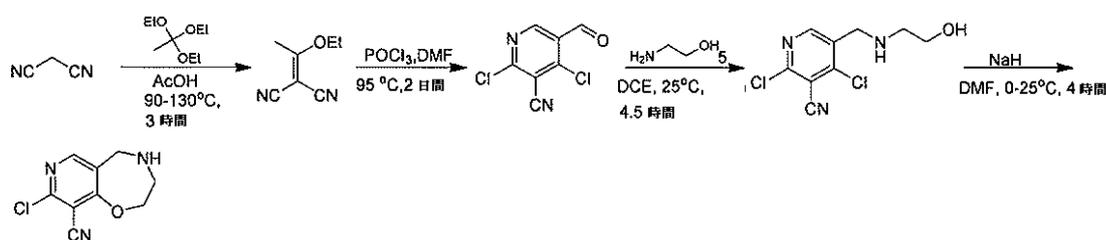
## 【0324】

塩化 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルブタノイル : 2 - (ジフルオロメチル) - 2 - メチル - ブタン酸 (100 mg、657.29 μmol) の SOCl<sub>2</sub> (4.37 g、36.76 mmol) 溶液を 70 で 2 時間、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (110 mg) を黄色の油として得た。粗生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。

## 【0325】

方法 M : 8 - クロロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化30】



## 【0326】

2 - (1 - エトキシエチリデン) プロパンジニトリル : N<sub>2</sub> 下、20 で、マロノニトリル (45.5 g、688.75 mmol) に、1, 1, 1 - トリエトキシエタン (134 g、826 mmol) および AcOH (2.1 g、34.97 mmol) を、逐次、加えた。この混合物を撹拌し、90 まで 2 時間、穏やかに加熱し、蒸留によりエタノールを除去した。次に、この反応物をさらに 1 時間、130 で撹拌し、反応の完了を確実にした。この反応混合物を室温まで冷却し、得られた固体にヘキサン (200 mL) を加えた。固体を粉末にして、濾過により採集し、フィルターケーキを EtOH (50 mL) で洗浄して、表題化合物 (87 g、93%) を白色固体として得た。

## 【0327】

2, 4 - ジクロロ - 5 - ホルミル - ピリジン - 3 - カルボニトリル : 2 - (1 - エトキシエチリデン) プロパンジニトリル (35 g、257.07 mmol) の DMF (80 g

10

20

30

40

50

、1.08 mol) 溶液に、95 で  $\text{POCl}_3$  (165.6 g、1.08 mol) をゆっくりと滴下して加えた。この混合物を、95 で2日間、撹拌した。この反応混合物を  $\text{DCM}$  (1 L) により希釈して、1時間、撹拌した後、この溶液を  $\text{H}_2\text{O}$  (1 L) にゆっくりと注ぎ入れ、さらに1時間、撹拌した。この反応混合物を  $\text{DCM}$  (3 × 600 mL) により抽出した。有機層を合わせて、ブライン (800 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (37 g、36%) を黄色固体として得た。

## 【0328】

2,4-ジクロロ-5-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]ピリジン-3-カルボニトリル : 2,4-ジクロロ-5-ホルミル-ピリジン-3-カルボニトリル (5 g、24.87 mmol) の  $\text{DCE}$  (50 mL) 溶液に、25 で  $\text{AcOH}$  (3 g、49.75 mmol) を加え、次に、この溶液を30分間、撹拌した。2-アミノエタノール (1.7 g、27.36 mmol) を25 で加え、25 で2時間、撹拌した。次に、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (15.8 g、74.62 mmol) を小分けにして加えた。この反応溶液を25 で2時間、撹拌した。この反応混合物を0 で飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) の添加によりクエンチし、次に、飽和  $\text{NaHCO}_3$  で水相を  $\text{pH} = 7$  まで中和し、 $\text{EtOAc}$  (3 × 20 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 1 から  $\text{DCM} : \text{MeOH} = 1 : 1$  まで) によって精製して、表題化合物 (2.7 g、44%) を黄色固体として得た。LCMS:  $m/z = 246.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10

20

## 【0329】

8-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル : 2,4-ジクロロ-5-[(2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル]ピリジン-3-カルボニトリル (0.5 g、2.03 mmol) の  $\text{DMF}$  (10 mL) 溶液に、0 で  $\text{NaH}$  (鋳物油中60%) (163 mg、4.06 mmol) を加えた。この反応混合物を25 において4時間、撹拌した。この反応混合物を0 で飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) の添加によりクエンチし、次に、 $\text{EtOAc}$  (4 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 1 から  $\text{EtOAc} : \text{MeOH} = 1 : 1$  まで) によって精製して、表題化合物 (230 mg、54%) を黄色固体として得た。LCMS:  $m/z = 210.1.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

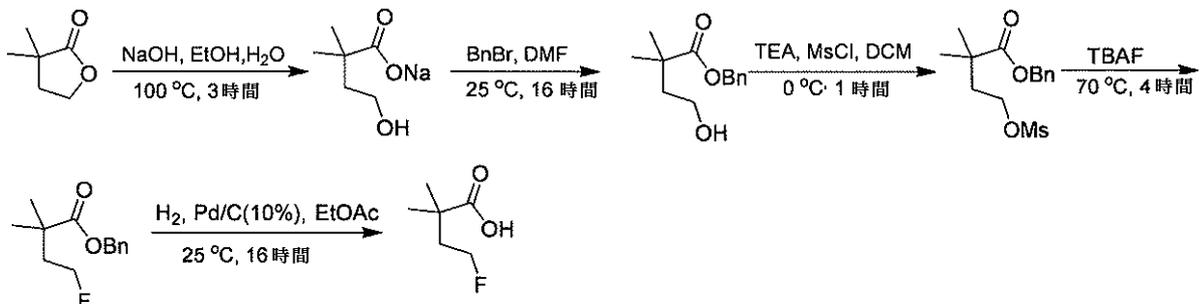
30

40

## 【0330】

方法 N : 4-フルオロ-2,2-ジメチル-ブタン酸の製造

## 【化31】



## 【0331】

(4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブタノイル)オキシナトリウム : 3,3-ジメチルテトラヒドロフラン-2-オン (0.7 g、6.13 mmol) の  $\text{EtOH}$  (6 mL) 溶液に、 $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) および  $\text{NaOH}$  (245.31 mg、6.13 mmol) を加えた。反応混合物を100 で加熱し、3時間、撹拌した。この混合物を濃縮して、表題化合物 (1.1 g) を白色固体として得て、これを次の工程に直接、使用した。

50

## 【0332】

ベンジル 4 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - ブタノエート : ( 4 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - ブタノイル ) オキシナトリウム ( 1 . 1 g , 7 . 1 4 m m o l ) の D M F ( 1 0 m L ) 溶液に、25 でプロモメチルベンゼン ( 1 . 2 8 g , 7 . 4 9 m m o l ) を加えた。この溶液を 25 で 1 6 時間、撹拌した後、0 で水 ( 2 0 m L ) でクエンチし、次に、E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) により抽出した。合わせた有機層をブライン ( 2 0 m L ) により洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を分取 T L C ( S i O <sub>2</sub> , P E : E t O A c = 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 5 4 m g , 1 6 % ) を黄色の油として得た。

## 【0333】

ベンジル 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチルスルホニルオキシ - ブタノエート : ベンジル 4 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - ブタノエート ( 0 . 0 9 g , 4 0 5 μ m o l ) の D C M ( 1 m L ) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、0 で T E A ( 6 1 . 4 6 m g , 6 0 7 μ m o l , 8 5 μ L ) および M s C l ( 6 9 . 5 7 m g , 6 0 7 μ m o l , 4 7 μ L ) を加えた。この混合物を 0 で 1 時間、撹拌した。この混合物を D C M ( 1 0 m L ) により希釈し、水 ( 3 m L ) およびブライン ( 3 m L ) により洗浄した。この有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮して、表題化合物 ( 0 . 1 2 g , 9 9 % ) を無色の油として得て、これを次の工程に直接、使用した。

## 【0334】

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - ブタノエート : T B A F ( T H F 中の 1 M , 4 m L ) 中のベンジル 2 , 2 - ジメチル - 4 - メチルスルホニルオキシ - ブタノエート ( 0 . 1 2 g , 3 9 9 μ m o l ) の溶液を 7 0 で加熱し、4 時間、撹拌した。この混合物を E t O A c ( 1 0 m L ) により希釈し、水 ( 3 m L ) およびブライン ( 3 m L ) により洗浄した。有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮した。得られた残留物を分取 T L C ( S i O <sub>2</sub> , P E : E t O A c = 2 0 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 0 . 0 7 g , 7 8 % ) を無色の油として得た。

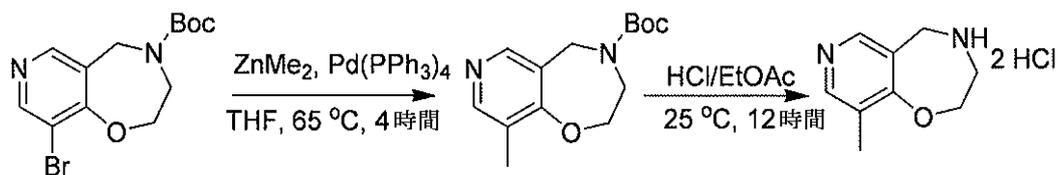
## 【0335】

4 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - ブタン酸 : ベンジル 4 - フルオロ - 2 , 2 - ジメチル - ブタノエート ( 0 . 0 7 g , 3 1 2 μ m o l ) の E t O A c ( 2 m L ) 溶液に、N<sub>2</sub> 下で 1 0 % P d / C ( 0 . 0 2 g ) を加えた。この懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub> により 3 回、パージした。この混合物を、H<sub>2</sub> ( 5 0 p s i ) 下、25 で 1 6 時間、撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を濃縮して、表題化合物 ( 0 . 0 3 g , 7 2 % ) を無色の油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

## 【0336】

方法 O : 9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン二塩酸塩の製造

## 【化 3 2】



## 【0337】

t e r t - ブチル 9 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート : t e r t - ブチル 9 - プロモ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 3 0 0 m g , 9 1 1 μ m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 溶液に、P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ( 1 0 5 m g , 9 1 μ m o l ) および Z n M e <sub>2</sub> ( 1 M , 1 . 8 m L ) を加え、次に、N<sub>2</sub> 下、6 5 で 4 時間、撹拌した。この反応混合物を飽和 N H <sub>4</sub> C l ( 1 0 m L ) の添加によ

10

20

30

40

50

リクエンチし、EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (233 mg、73%) を黄色の油として得た。

【0338】

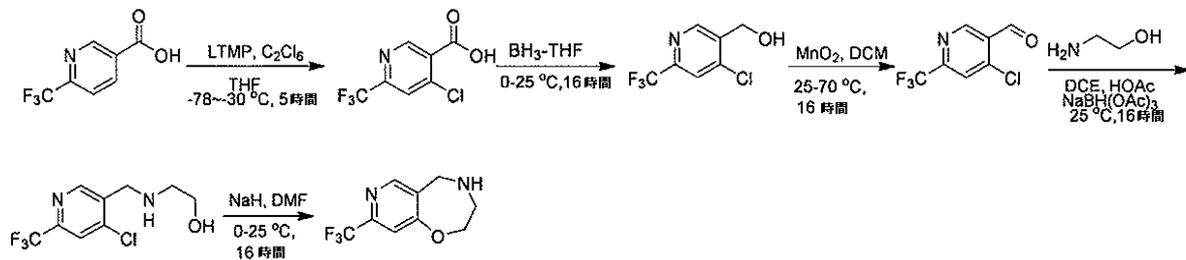
9 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン二塩酸塩 : tert - ブチル 9 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 230 mg、765 μmol ) の HCl / EtOAc ( 3 mL ) 溶液を 25 で 12 時間、撹拌した。この反応溶液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 72 % ) を褐色固体として得た。

10

【0339】

方法 P : 8 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピンの製造

【化33】



20

【0340】

4 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - カルボン酸 : 無水 THF ( 700 mL ) 中の 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン ( 33 . 26 g、235 . 47 mmol、39 . 98 mL ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、- 78 で n - ブチルリチウム ( 235 . 47 mmol、2 . 5 M、94 . 19 mL ) を滴下して加えた。この混合物を - 78 で 30 分間、撹拌した。6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 15 g、78 . 49 mmol ) の THF ( 700 mL ) 溶液に、この混合物を - 78 で滴下して加えた。この混合物を - 78 で 1 時間、撹拌し、次に、ヘキサクロロエタン ( 37 . 16 g、156 . 98 mmol、17 . 78 mL ) の THF ( 700 mL ) 溶液に加え、- 78 で 3 時間、撹拌した。この反応混合物を - 40 で飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 500 mL ) でクエンチし、25 まで温めた。この混合物を水 ( 200 mL ) により希釈し、EtOAc ( 3 × 300 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 200 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を MTBE ( 100 mL ) 中で粉末にして、表題化合物 ( 10 g、27% 収率 ) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 225.9 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0341】

4 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジルメタノール : THF ( 50 mL ) 中の 4 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - カルボン酸 ( 5 g、22 . 17 mmol ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、0 で BH<sub>3</sub> · THF ( 66 . 50 mmol、1 M、66 . 50 mL ) を加えた。この混合物を 25 で 16 時間、撹拌した。この混合物を MeOH ( 10 mL ) でクエンチし、水 ( 100 mL ) に注ぎ入れた。混合物を EtOAc ( 3 × 30 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 30 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 5 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 . 5 g、32% ) を無色の油として得た。LCMS: m/z = 211.9 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0342】

4 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) ピリジン - 3 - カルボアルデヒド : CHCl<sub>3</sub> ( 20 mL ) 中の [ 4 - クロロ - 6 - ( トリフルオロメチル ) - 3 - ピリジル ] メタノ

50

ール (700 mg、3.31 mmol) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、25 °C で MnO<sub>2</sub> (1.44 g、16.54 mmol) を加えた。この混合物を 70 °C で 16 時間、撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (460 mg、66%) を黄色の油として得た。

【0343】

2 - [ (4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル) メチルアミノ ] エタノール : DCE (25 mL) 中の 4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - カルボアルデヒド (460 mg、2.20 mmol) および 2 - アミノエタノール (134 mg、2.20 mmol) からなる混合物に、N<sub>2</sub> 下、25 °C で AcOH (264 mg、4.39 mmol) を加えた。この混合物を 25 °C で 30 分間、撹拌した後、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.40 g、6.59 mmol) を加え、16 時間、撹拌した。この混合物を水 (20 mL) に注ぎ入れ、有機相を分離した。水相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> で pH = 7 に調節し、DCM / i - PrOH (3 × 10 mL、v : v = 3 : 1) で抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (163 mg、29%) を無色の油として得た。

10

【0344】

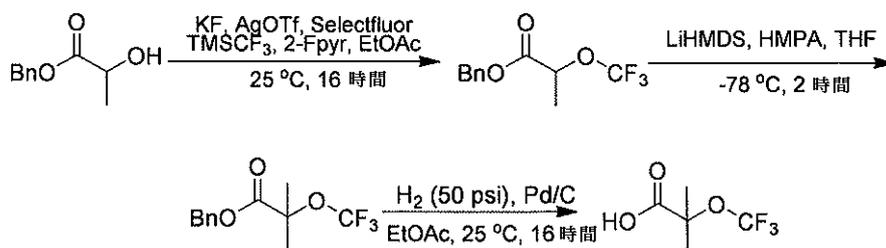
8 - (トリフルオロメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン : DMF (3 mL) 中の 2 - [ (4 - クロロ - 6 - (トリフルオロメチル) - 3 - ピリジル) メチルアミノ ] エタノール (163 mg、640.13 μmol) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、0 °C で NaH (64 mg、1.60 mmol、60% 純度) を加えた。この混合物を 25 °C で 16 時間、撹拌した。この混合物を氷水 (10 mL) に注ぎ入れ、DCM / i - PrOH (3 × 5 mL、v : v = 3 : 1) により抽出した。合わせた有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (SiO<sub>2</sub>、EtOAc) によって精製して、表題化合物 (34 mg、2.4%) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 219.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0345】

方法 Q : 2 - メチル - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロパン酸の製造

【化34】



30

【0346】

ベンジル 2 - (トリフルオロメトキシ) プロパノエート : EtOAc (30 mL) 中の AgOTf (12.83 g、49.94 mmol)、Selectfluor (8.85 g、24.97 mmol) および KF (3.87 g、66.59 mmol) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、25 °C でベンジル 2 - ヒドロキシプロパノエート (3 g、16.65 mmol) を加えた。次に、2 - フルオロピリジン (4.85 g、49.94 mmol、4.29 mL) および TMSCF<sub>3</sub> (7.1 g、49.94 mmol) を加えた。この混合物を 25 °C で 16 時間、撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 : 1 ~ 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.7 g、41%) を無色の油として得た。

40

【0347】

ベンジル 2 - メチル - 2 - (トリフルオロメトキシ) プロパノエート : THF (5 mL) 中の LiHMDS (1 M、12.09 mL) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、-78 °C で HMPA (722 mg、4.03 mmol、708 μL) およびベンジル 2 - (トリフルオロメト

50

キシ)プロパノエート(1g、4.03mmol)を加えた。この混合物を-78で5分間、攪拌し、次に、MeI(572mg、4.03mmol)を加えた。この混合物を-78のままにして、2時間、攪拌した。この混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(50mL)でクエンチした。水相をEtOAc(3×15mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=100:1~50:1)によって精製して、表題化合物(0.3g、28%)を無色の油として得た。

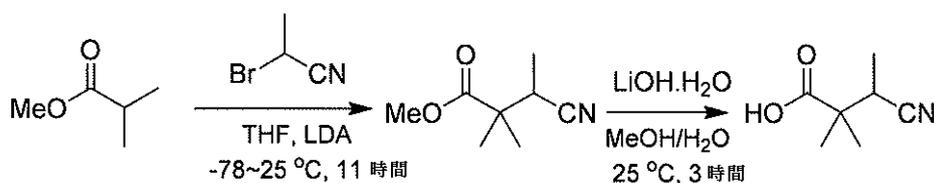
【0348】

2-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)プロパン酸:ベンジル2-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)プロパノエート(200mg、762.71μmol)のEtOAc(5mL)溶液に、N<sub>2</sub>下で10%Pd/C(0.07g)を加えた。この懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub>により3回、パーズした。この混合物を、H<sub>2</sub>(50psi)下、25で16時間攪拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(0.12g、91%)を無色の油として得て、これを次の工程に直接、使用した。

【0349】

方法R:3-シアノ-2,2-ジメチルブタン酸の製造

【化35】



【0350】

メチル3-シアノ-2,2-ジメチルブタノエート:LDA(2M、3.50mL)のTHF(15mL)溶液に、N<sub>2</sub>下、-78でメチル2-メチルプロパノエート(0.65g、6.36mmol)を滴下して加えた。この混合物を1時間、攪拌し、次に、2-プロモプロパニトリル(1.02g、7.64mmol)を-78で滴下して加えた。得られた混合物を、25で10時間、攪拌した。この反応混合物を0で水性HCl(3mL、1N)でクエンチし、次に、H<sub>2</sub>O(10mL)により希釈してEtOAc(2×15mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(30mL)により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物(0.84g、85%)を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

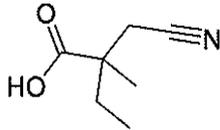
【0351】

3-シアノ-2,2-ジメチルブタン酸:MeOH(3mL)およびH<sub>2</sub>O(1mL)中のメチル3-シアノ-2,2-ジメチル-ブタノエート(400mg、2.58mmol)の溶液に、LiOH·H<sub>2</sub>O(433mg、10.31mmol)を加えた。この混合物を25で3時間、攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。残留物を水(2mL)により希釈し、HCl(2N)水溶液でpH=4に調節し、EtOAc(2×5mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(10mL)により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物(270mg、74%)を黄色の油として得て、これを次の工程に直接、使用した。LCMS: m/z = 140.1 [M-H]<sup>-</sup>

【0352】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

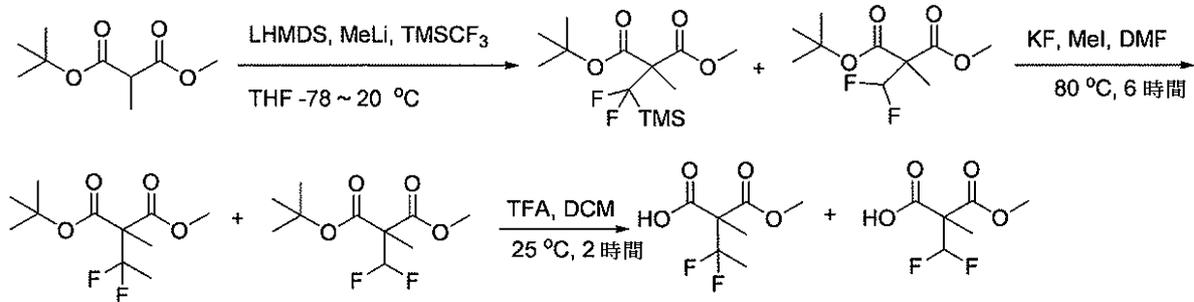
## 【化36】



## 【0353】

方法S：3,3-ジフルオロ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-ブタン酸および2-(ジフルオロメチル)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-プロパン酸の製造

## 【化37】



## 【0354】

1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロ(トリメチルシリル)メチル)-2-メチルマロネートおよび1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロメチル)-2-メチルマロネート：1-tert-ブチル3-メチル2-メチルマロネート(20g、106.26mmol)のTHF(200mL)溶液に、N<sub>2</sub>下、-78でLiHMDS(THF中、1M、106.26mL)を加えた。この混合物を-78で30分間、攪拌し、次に、MeLi(THF中の1M、106.26mL)を加えた。この混合物を10分間、攪拌し、次に、TMSCF<sub>3</sub>(75.55g、531.29mmol)を加えた。20までゆっくりと昇温させながら、この反応混合物を16時間、攪拌した。この混合物を飽和水性NH<sub>4</sub>Cl(200mL)でゆっくりとクエンチした。有機相を分離して、水相をMTBE(2×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物(40g、粗製物)を無色液体として得た。

## 【0355】

1-tert-ブチル3-メチル2-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチルマロネートおよび1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロメチル)-2-メチルマロネート：KF(1.68g、28.99mmol)を真空乾燥し、DMF(20mL)中の1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロ(トリメチルシリル)メチル)-2-メチルマロネートおよび1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロメチル)-2-メチルマロネート(3g、9.66mmol)およびMeI(4.12g、28.99mmol、1.80mL)からなる混合物に、N<sub>2</sub>下、25で加えた。次に、この混合物を80まで加熱し、6時間、攪拌した。これを4回の回分で行った。この混合物をセライトパッドに通して濾過し、フィルターケーキをMTBE(3×20mL)で洗浄した。濾液を水(200mL)に注ぎ入れた。水相をMTBE(3×50mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水して、濾過して濃縮して、残留物を得た。この残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE：MTBE=30：1~10：1)によって精製して、1-tert-ブチル3-メチル2-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチルマロネートおよび1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロメチル)-2-メチルマロネートの混合物を無色液体として得た。(6.5g、67%；比=2：3)

## 【0356】

10

20

30

40

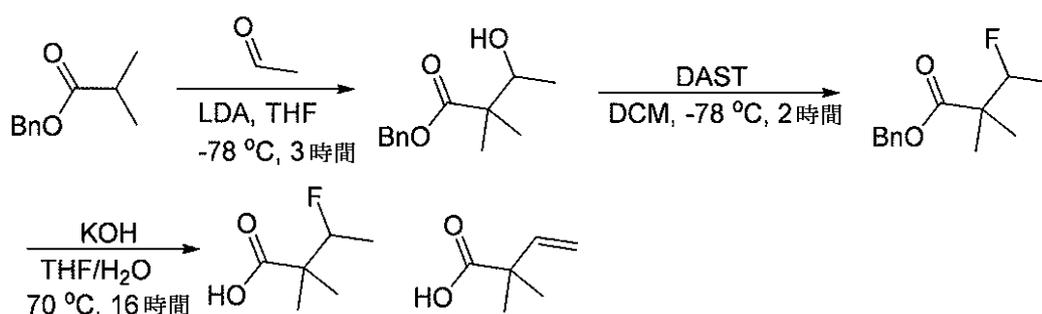
50

3,3-ジフルオロ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-ブタン酸および2-(ジフルオロメチル)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-プロパン酸: DCM (20 mL) 中の1-tert-ブチル3-メチル2-(1,1-ジフルオロエチル)-2-メチルマロネートおよび1-tert-ブチル3-メチル2-(ジフルオロメチル)-2-メチルマロネート(2 g、7.93 mmol)の混合物に、N<sub>2</sub>下、25℃でTFA(20 mL)を加えた。この反応混合物を25℃において2時間、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この残留物を水(20 mL)により希釈し、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、3,3-ジフルオロ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-ブタン酸および2-(ジフルオロメチル)-3-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-プロパン酸の混合物(2.7 g、粗製物; 比=2:3)を淡黄色の油として得た。この残留物を、精製することなく次の工程に使用した。

【0357】

方法T: 3-フルオロ-2,2-ジメチル-ブタン酸および2,2-ジメチルブタ-3-エン酸の製造

【化38】



【0358】

ベンジル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブタノエート: THF(200 mL)中のベンジル2-メチルプロパノエート(10.0 g、56.11 mmol)の混合物に、N<sub>2</sub>下、-78℃でLDA(1 M、56.11 mL)を滴下して加えた。この混合物を-78℃で1時間、撹拌した。次に、この混合物に、-78℃で撹拌しながらアセトアルデヒド(3.0 g、67.33 mmol)を滴下して加え、この混合物を-78℃で2時間、撹拌した。この反応混合物を0℃で飽和NH<sub>4</sub>Cl(150 mL)でクエンチし、水(50 mL)により希釈してDCM(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=1:0~20:1)によって精製して、表題化合物(4 g、32%)を黄色の油として得た。

【0359】

ベンジル3-フルオロ-2,2-ジメチル-ブタノエート: DCM(40 mL)中のベンジル3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ブタノエート(2.00 g、9.00 mmol)の混合物に、N<sub>2</sub>下、-78℃でDAST(1.74 g、10.80 mmol)を滴下して加えた。この混合物を-78℃で2時間、撹拌した。この反応混合物を0℃で飽和NaHCO<sub>3</sub>(40 mL)でクエンチし、水(40 mL)により希釈してDCM(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=100:1~20:1)によって精製して、表題化合物(500 mg、25%)を黄色の油として得た。

【0360】

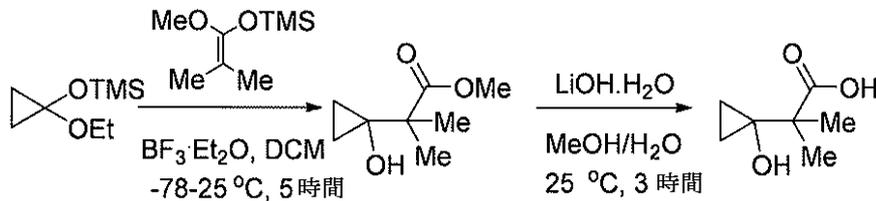
3-フルオロ-2,2-ジメチル-ブタン酸および2,2-ジメチルブタ-3-エン酸: THF(5 mL)およびH<sub>2</sub>O(2 mL)中のベンジル3-フルオロ-2,2-ジメチル

ル - ブタノエート (500 mg、2.23 mmol) の混合物に、 $N_2$  下、 $20^\circ C$  で、1 回で、 $KOH$  (375 mg、6.69 mmol) を加えた。この混合物を  $20^\circ C$  で、10 分間、攪拌し、次に、 $70^\circ C$  まで加熱して、16 時間、攪拌した。この反応混合物を水 (14 mL) により希釈し、 $EtOAc$  (5 mL) で抽出した。有機相を分離した。水相を  $pH = 4 \sim 5$  に調節し、 $DCM/i-PrOH$  (3 x 8 mL、 $v:v = 3/1$ ) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (250 mg) の混合物を無色の油として得た。

【0361】

方法 U: 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) - 2 - メチルプロパン酸の製造

【化39】



【0362】

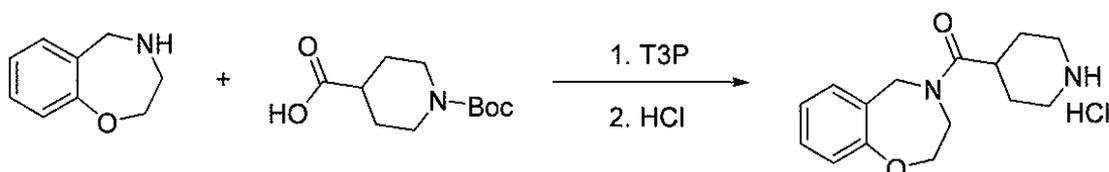
メチル 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) - 2 - メチルプロパノエート :  $DCM$  (50 mL) 中の (1 - エトキシシクロプロポキシ) - トリメチル - シラン (5.0 g、28.68 mmol) および (1 - メトキシ - 2 - メチル - プロパ - 1 - エノキシ) - トリメチル - シラン (10.0 g、57.37 mmol) からなる混合物に、 $-78^\circ C$  で  $BF_3 \cdot Et_2O$  (6.5 g、45.89 mmol) を加えた。この混合物を 5 時間かけて、ゆっくりと  $25^\circ C$  に温めた。この反応混合物を  $0^\circ C$  で飽和  $NaHCO_3$  (20 mL) でクエンチし、次に、 $DCM$  (20 mL) により希釈し、 $DCM$  (2 x 25 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (2 x 30 mL) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : MTBE = 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、表題化合物 (3.0 g、66%) を黄色の油として得た。

【0363】

2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) - 2 - メチルプロパン酸 :  $MeOH$  (3 mL) および  $H_2O$  (1 mL) 中のメチル 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) - 2 - メチルプロパノエート (500 mg、3.16 mmol) の溶液に、 $LiOH \cdot H_2O$  (398 mg、9.48 mmol) を加えた。この混合物を  $25^\circ C$  で 3 時間、攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、 $MeOH$  を除去した。この残留物を  $H_2O$  (2 mL) で希釈し、 $EtOAc$  (2 x 3 mL) により抽出した。1 N  $HCl$  を添加することにより水相を  $pH = 5$  に調節し、 $EtOAc$  (2 x 3 mL) により抽出した。合わせた有機物を無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (240 mg、42%) を黄色の油として得た。LCMS:  $m/z = 143.1 [M-H]^-$ .

【0364】

方法 V: (2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メタノンの製造  
【化40】



表題化合物を、 $EtOAc$  (5 mL) 中で 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベ

10

20

30

40

50

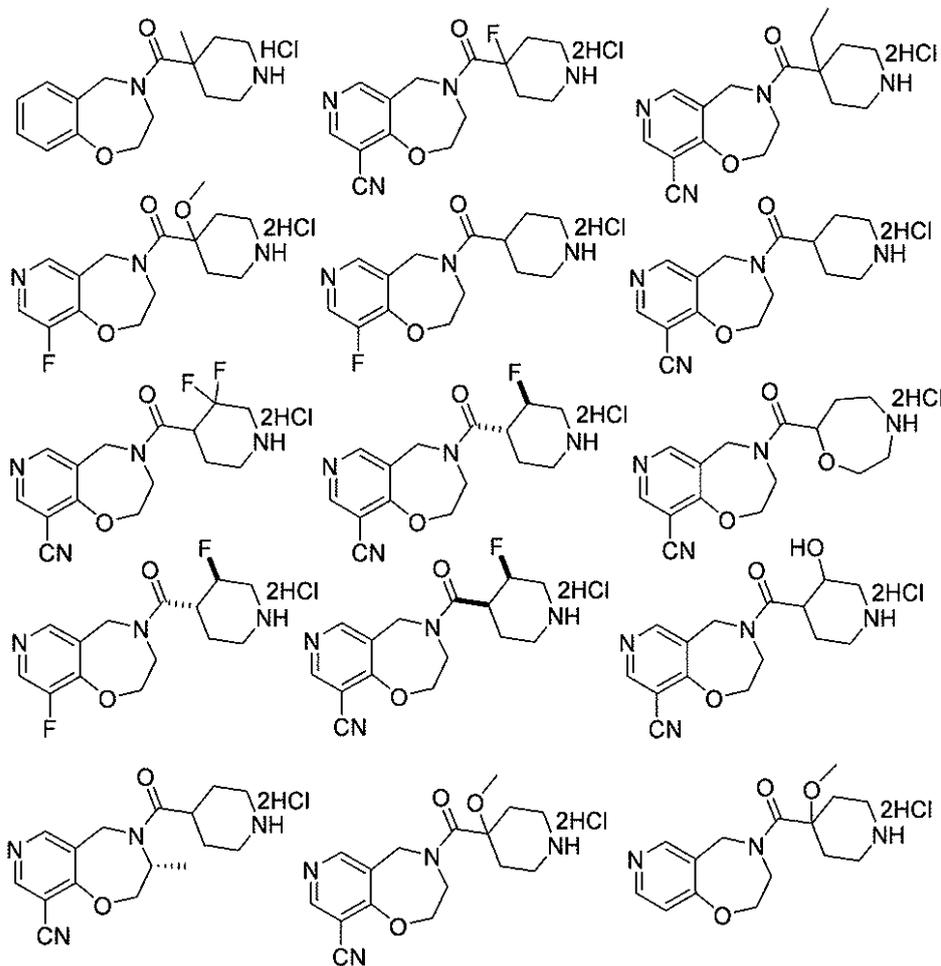
ンゾキシアゼピン (149 mg、1.0 mmol)、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-カルボン酸 (343 mg、1.5 mmol)、N-メチルイミダゾール (246 mg、3.0 mmol) および T3P 溶液 (954 mg、1.5 mmol) を用いる一般手順 A を使用して製造した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0~40% EtOAc / ヘキサン) を使用する精製により、所望の Boc 保護中間体を白色泡状物として得た。この物質を HCl 溶液 (4 mL、ジオキサン中 4 M) に溶解した。この溶液を、室温で 1 時間、攪拌して濃縮して、所望の化合物を HCl 塩として得た。

## 【0365】

以下の中間体は、一般手順 A、B または C を使用し、次いで HCl を使用して脱保護して製造した。

## 【0366】

## 【化41】



## 【0367】

方法 W：求核芳香族置換：

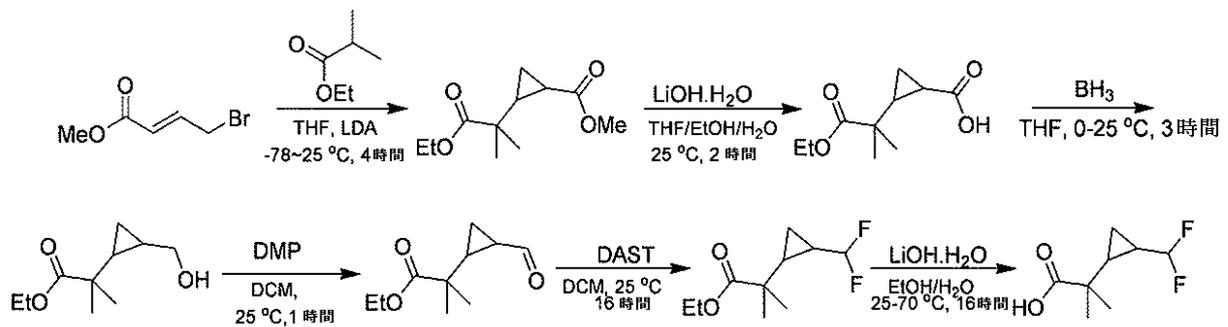
DMF (0.2 M) 中のアミン (1 当量)、ハロゲン化ヘテロアリアル (2 当量) および  $Cs_2CO_3$  (3 当量) からなる混合物を、反応が完了するまで 100 で加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、飽和  $NH_4Cl$ 、次いで EtOAc を加えた。層を分離して、水層を EtOAc により 3 回、抽出した。合わせた有機物を  $MgSO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーまたは HPLC によって精製した。一部の場合、DIPEA、 $K_2CO_3$  または  $NEt_3$  を塩基として使用し、アセトニトリル、ジオキサンまたは IPA を溶媒として使用した。

## 【0368】

方法 X：2-(2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-メチル-プロパン酸の

製造

## 【化42】



10

## 【0369】

メチル2-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)シクロプロパンカルボキシレート:  $i\text{-Pr}_2\text{NH}$  (22.65 g、223.83 mmol)の無水THF (200 mL) 溶液に、 $\text{N}_2$  下、 $-78^\circ\text{C}$  で  $n\text{-BuLi}$  (2.5 M、89.53 mL) を滴下して加えた。この反応混合物を0 まで温め、30分間、撹拌した。次に、エチル2-メチルプロパノエート (20 g、172.18 mmol) の無水THF (50 mL) 溶液を、 $\text{N}_2$  下、 $-78^\circ\text{C}$  で滴下して加えた。この混合物を30分間、撹拌した。次に、メチル(E)-4-ブロモブタ-2-エノエート (30.82 g、172.18 mmol) のTHF (50 mL) 溶液を滴下して加えた。この混合物を25 までゆっくりと温め、3時間、撹拌した。この混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 mL) でクエンチした。この混合物を水 (100 mL) により希釈し、 $\text{EtOAc}$  (3×200 mL) により抽出した。合わせた有機物をブライン (200 mL) により洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (30 g、81%) を黄色の油として得た。

20

## 【0370】

2-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)シクロプロパンカルボン酸: THF (100 mL)、EtOH (100 mL) および $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) 中のメチル2-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)シクロプロパンカルボキシレート (30 g、140.02 mmol) の混合物に、25 で、1回で、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (11.75 g、280.04 mmol) を加えた。この混合物を25 で2時間、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。この残留物を水 (50 mL) により希釈し、次に、MTBE (25 mL) で抽出した。 $\text{HCl}$  (1 N) 水溶液により有機相を $\text{pH} = 3 \sim 4$  に調節した。水相を $\text{EtOAc}$  (3×30 mL) により抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) により洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (21 g、75%) を黄色の油として得た。

30

## 【0371】

エチル2-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-2-メチル-プロパノエート: 2-(2-エトキシ-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)シクロプロパンカルボン酸 (10 g、49.94 mmol) のTHF (100 mL) 溶液に、 $\text{N}_2$  下、0 で $\text{BH}_3$  THF (1 M、149.83 mL) を滴下して加えた。この混合物を0 で、30分間、撹拌し、次に、25 まで温めて、3時間、撹拌した。この反応混合物を水 (100 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (3×50 mL) により抽出した。合わせた有機物をブライン (5 mL) により洗浄し、無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (6 g、65%) を黄色の油として得た。

40

## 【0372】

エチル2-(2-ホルミルシクロプロピル)-2-メチル-プロパノエート: エチル2-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)-2-メチル-プロパノエート (0.5 g、2.68 mmol) のDCM (40 mL) 溶液に、 $\text{N}_2$  下、0 でDMP (1.37 g、3.22 mmol) を加えた。この反応混合物を25 において1時間、撹拌した。

50

この混合物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL)、 $\text{Na}_2\text{SO}_3$  水溶液 (10 mL、10%) およびブライン (10 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EtOAc = 100~10:1) によって精製して、表題化合物 (0.25 g、51%) を無色の油として得た。

【0373】

エチル 2 - (2 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート : DCM (2 mL) 中のエチル 2 - (2 - ホルミルシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート (150 mg、814.19 mmol) の混合物に、 $\text{N}_2$  下、0 で DAST (328 mg、2.04 mmol) を滴下して加えた。この混合物を 0 で、30 分間、10 攪拌し、次に、25 まで温めて、16 時間、攪拌した。この反応混合物を氷冷  $\text{NaHCO}_3$  溶液にゆっくりと注ぎ、次に、EtOAc (3 x 10 mL) により抽出した。合わせた有機物をブライン (5 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (150 mg、89%) を黄色の油として得た。

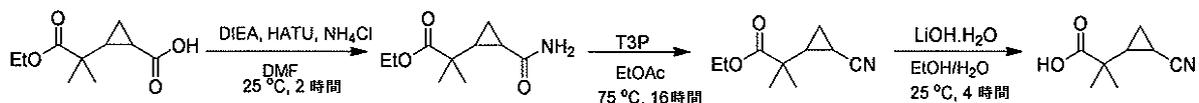
【0374】

2 - (2 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メチル - プロパン酸 : EtOH (2 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中のエチル 2 - (2 - (ジフルオロメチル)シクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート (150 mg、727.35  $\mu\text{mol}$ ) の混合物に、25 で、1 回で、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (183.13 mg、4.36 mmol) を加えた。この混合物を 25 で、30 分間、攪拌し、次に、70 まで加熱して、16 時間、攪拌した。この混合物を、25 まで冷却し、減圧下で濃縮した。この残留物を水 (3 mL) により希釈し、MTBE (5 mL) で抽出した。水相を HCl 水溶液 (1N) で pH = 3~4 に調節し、EtOAc (3 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (5 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮し、黄色の油としての表題化合物 (70 mg、54%) になった。

【0375】

方法 Y : 2 - (2 - シアノシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパン酸の製造

【化 4 3】



【0376】

エチル 2 - (2 - カルバモイルシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート : 2 - (2 - エトキシ - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル)シクロプロパンカルボン酸 (280 mg、1.40 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、25 で  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (449 mg、8.39 mmol、293.33  $\mu\text{L}$ ) および DIEA (1.08 g、8.39 mmol、1.46 mL) を加え、10 分間、攪拌した。HATU (1.06 g、2.80 mmol) を 25 で加え、次に、この混合物を 25 で 2 時間、攪拌した。この反応混合物を 0 で水 (10 mL) によりクエンチし、次に、EtOAc (3 x 10 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (220 mg、79%) を淡黄色の油として得た。

【0377】

エチル 2 - (2 - シアノシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート : エチル 2 - (2 - カルバモイルシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート (0.22 g、1.10 mmol) の EtOAc (2 mL) 溶液に、25 で T3P (3.51 g、5.52 mmol、3.28 mL、EtOAc 中 50%) を加え、次に、この溶液を 75 で 16 時間、攪拌した。この反応混合物を 0 で水 (10 mL) によりクエンチし、次に、EtOAc (3 x 10 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により

洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 ~ 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (220 mg、55%) を淡黄色の油として得た。LC-MS:  $m/z = 182.2$  [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

## 【0378】

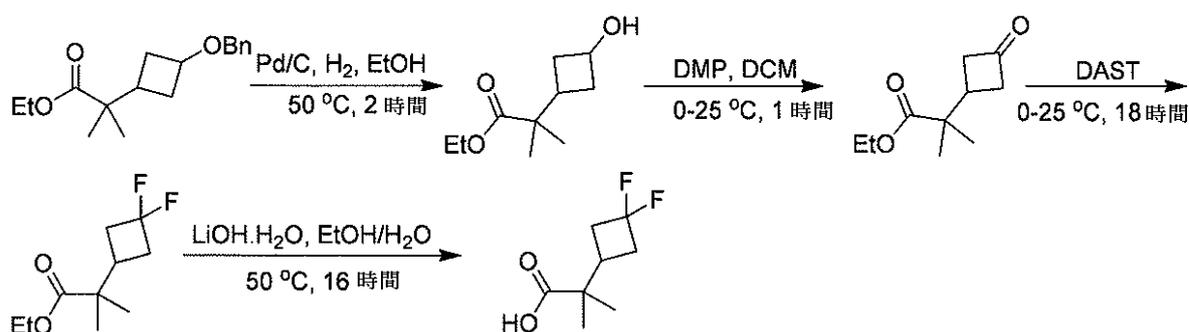
2 - (2 - シアノシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパン酸 : EtOH (2 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) 中のエチル 2 - (2 - シアノシクロプロピル) - 2 - メチル - プロパノエート (50 mg、275.89  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、25 で  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (46 mg、1.10 mmol) を加え、次に、25 で4時間、撹拌した。この反応混合物を EtOAc (3 × 10 mL) により洗浄した。HCl (1 M) を添加することにより水層を pH = 4 ~ 5 に調節し、次に、EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (40 mg、95%) を淡黄色の油として得た。

10

## 【0379】

方法 Z : 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - メチル - プロパン酸の製造

## 【化44】



20

## 【0380】

エチル 2 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - メチル - プロパノエート : エチル 2 - (3 - ベンジルオキシシクロブチル) - 2 - メチル - プロパノエート (3.2 g、11.58 mmol) の EtOH (150 mL) 溶液に、 $\text{N}_2$  下で 10% Pd/C (1 g) を加えた。この懸濁液を減圧で脱気し、 $\text{H}_2$  で数回、パージした。この混合物を、 $\text{H}_2$  (50 psi) 下、50 で2時間、撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 (2 g) を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。

30

## 【0381】

エチル 2 - メチル - 2 - (3 - オキシシクロブチル) プロパノエート : DCM (20 mL) 中のエチル 2 - (3 - ヒドロキシシクロブチル) - 2 - メチル - プロパノエート (2 g、10.74 mmol) の混合物に、 $\text{N}_2$  下、0 で DMP (5.47 g、12.89 mmol) を加えた。この混合物を 25 で1時間、撹拌した。この混合物を DCM (60 mL) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL)、10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (30 mL)、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (1 g、51%) を無色の油として得た。

40

## 【0382】

エチル 2 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - メチル - プロパノエート : エチル 2 - メチル - 2 - (3 - オキシシクロブチル) プロパノエート (0.3 g、1.63 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、 $\text{N}_2$  下、0 で DAST (787 mg、4.89 mmol) を加えた。この反応混合物を 25 において16時間、撹拌した。この混合物を 0 まで冷却し、氷 - 水 (30 mL) に注ぎ入れた。水相を飽和  $\text{NaHCO}_3$  で pH = 8 に調節し、MTBE (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL

50

)により洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過して濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:MTBE=30:1~20:1)によって精製して、表題化合物(0.3g、89%)を淡黄色の油として得た。

【0383】

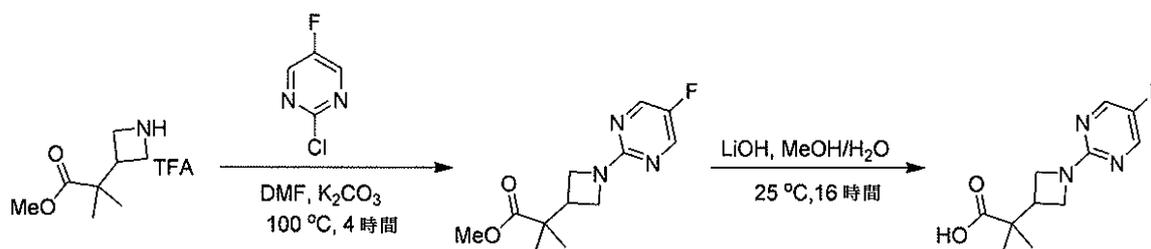
2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-プロパン酸:EtOH(4mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (2mL)中のエチル2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-プロパノエート(0.3g、1.45mmol)の溶液に、 $\text{N}_2$ 下、25でLiOH· $\text{H}_2\text{O}$ (366mg、8.73mmol)を加えた。この反応混合物を50で16時間、加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、EtOHを除去した。残りの水相を水(5mL)により希釈し、MTBE(5mL)で洗浄した。水相を水性HCl(2N)でpH=3~4に調節し、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(5mL)により洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過して濃縮して、表題化合物(0.17g、66%)を淡黄色の油として得て、これをさらに精製することなく使用した。

10

【0384】

方法AA:2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-2-メチル-プロパン酸の製造

【化45】



20

【0385】

メチル2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-2-メチル-プロパノエート:DMF(2mL)中のメチル2-(アゼチジン-3-イル)-2-メチル-プロパノエートトリフルオロアセテート(0.2g、737.37μmol)および2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン(195mg、1.47mmol)の混合物に、 $\text{N}_2$ 下、25で $\text{K}_2\text{CO}_3$ (407mg、2.95mmol)を加えた。この反応混合物を100で4時間、加熱した。この反応混合物を25まで冷却し、氷-水(60mL)に注ぎ入れた。水相をEtOAc(3×20mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)により洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取TLC( $\text{SiO}_2$ 、PE:EtOAc=10:1)によって精製して、表題化合物(0.11g、59%)を淡黄色の油として得た。

30

【0386】

2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-2-メチル-プロパン酸:MeOH(4mL)および $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)中のメチル2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-2-メチル-プロパノエート(0.11g、434.32μmol)の溶液に、 $\text{N}_2$ 下、25でLiOH· $\text{H}_2\text{O}$ (182mg、4.34mmol)を加えた。この反応混合物を25で16時間、撹拌した。反応混合物を0に冷却して、水性HCl(2N)でpH=3~4に調節して、減圧下で濃縮乾固して、表題化合物(0.103g)を黄色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LC-MS: m/z = 240.2 [M+H]<sup>+</sup>。

40

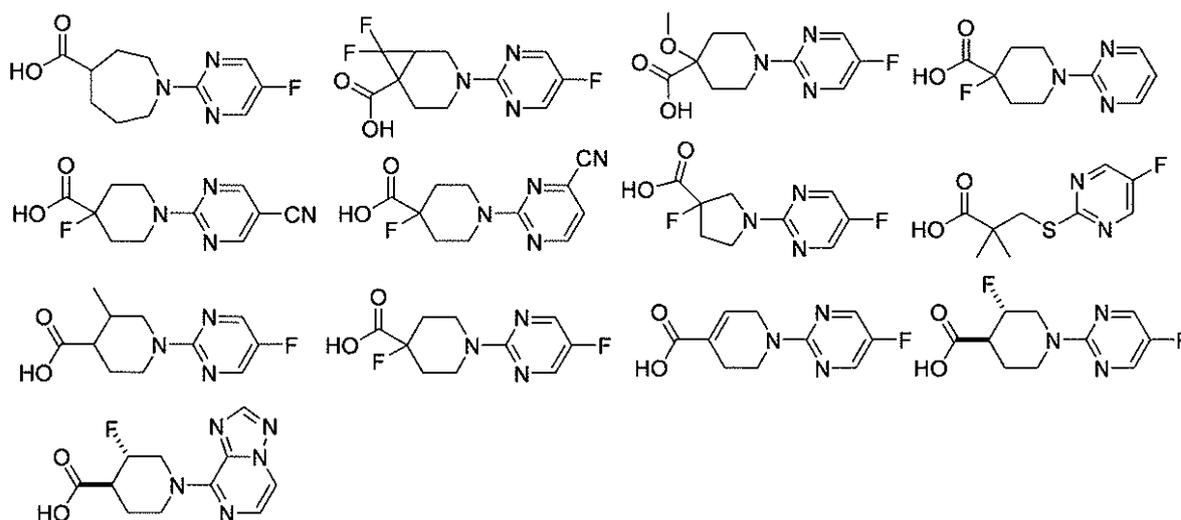
【0387】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。一部の場合、第1の工程は、塩基としてTEAまたはDIPEA、および溶媒としてEtOHを使用して、マイクロ波照射により加熱しながら行った。

50

【 0 3 8 8 】

【 化 4 6 】



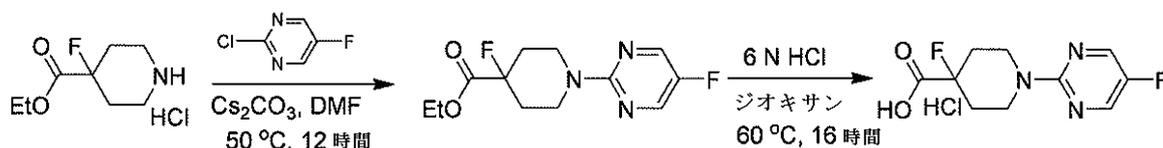
10

【 0 3 8 9 】

方法 A B : 4 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩の製造

20

【 化 4 7 】



【 0 3 9 0 】

エチル 4 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート : エチル 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 ( 5 0 0 mg、2 . 3 6 mmol ) の DMF ( 5 mL ) 溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 5 4 g、4 . 7 2 mmol ) および 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン ( 3 1 3 mg、2 . 3 6 mmol ) を加えた。この反応混合物を 5 0 において 1 2 時間、撹拌した。この反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 5 mL ) により希釈し、EtOAc ( 3 × 5 mL ) により抽出した。合わせた有機層をブライン ( 1 0 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、PE : EtOAc = 1 0 : 1 ~ 0 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 7 0 mg、5 8 % ) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 272.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【 0 3 9 1 】

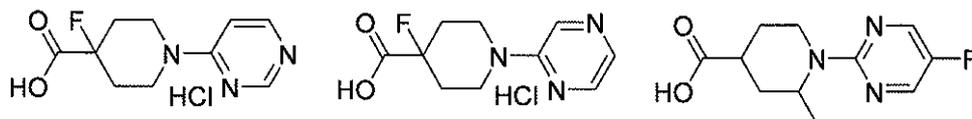
4 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩 : エチル 4 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 1 9 0 mg、7 0 0 . 4 3 μmol ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 2 mL ) 溶液に、HCl ( 6 M、2 mL ) を加えた。この反応混合物を 6 0 において 1 2 時間、撹拌し、次に、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 7 0 mg、9 0 % ) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 244.1, [M+H]<sup>+</sup>.

40

【 0 3 9 2 】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

## 【化48】

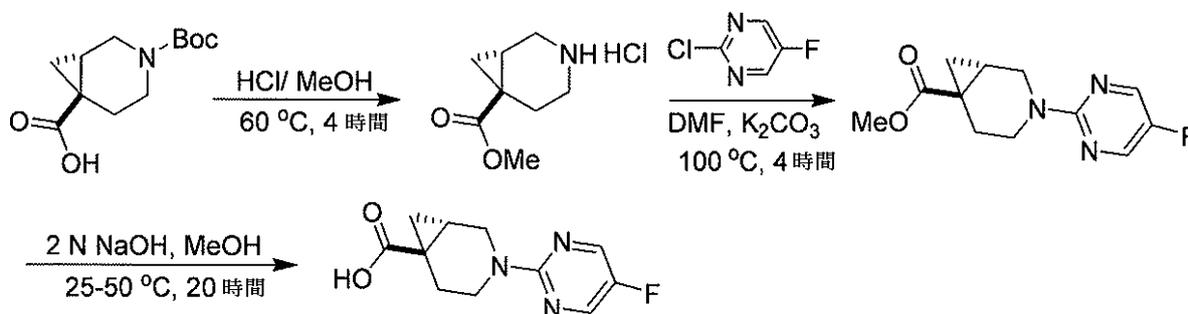


## 【0393】

方法AC: cis-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボン酸の製造

## 【化49】

10



20

## 【0394】

cis-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボキシレート塩酸塩: HCl/MeOH (1 mL、4 N) 中の cis-3-tert-ブトキシカルボニル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボン酸 (100 mg、414.45 μmol) の混合物を 60 で 4 時間、加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.096 g) を白色固体として得て、これを次の工程に直接、使用した。

## 【0395】

メチル cis-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボキシレート: DMF (4 mL) 中のメチル cis-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボキシレート塩酸塩 (0.09 g、469.59 μmol) および 2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン (124 mg、939.19 μmol) からなる混合物に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (259 mg、1.88 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 で 4 時間、加熱した。この混合物を 25 に冷却して、水 (20 mL) に注ぎ入れ、EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (SiO<sub>2</sub>、PE:EtOAc = 9:1) によって精製して、表題化合物 (0.1 g、85%) を白色固体として得た。LC-MS: m/z = 252.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0396】

cis-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボン酸: MeOH (4 mL) 中のメチル cis-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボキシレート (0.1 g、398.00 μmol) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、25 で NaOH (2 N、0.8 mL) を加えた。この反応混合物を 25 で 16 時間、次に 50 で 4 時間、撹拌した。この混合物を、25 まで冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水 (10 mL) により希釈した。この溶液を KHSO<sub>4</sub> 水溶液 (1 N) で pH = 3 ~ 4 に調節し、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.09 g、95%) を白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。

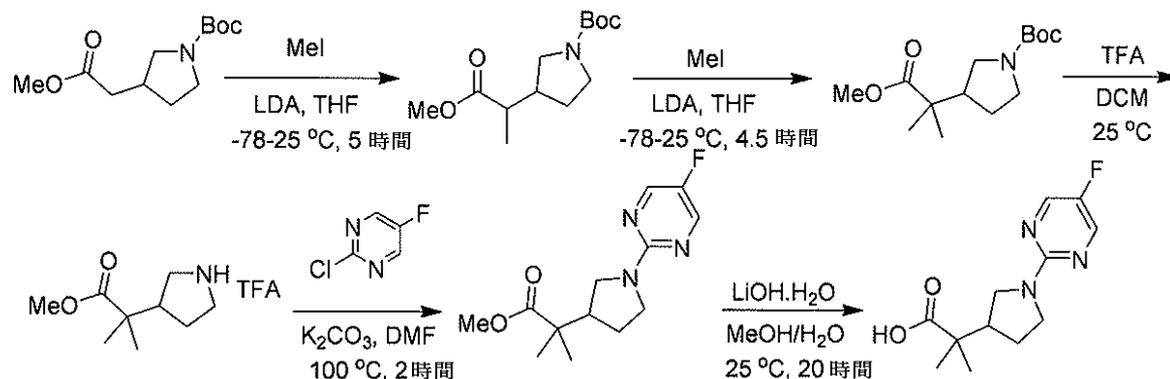
40

## 【0397】

50

方法 A D : 2 - ( 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - メチルプロパン酸の製造

【化 5 0】



10

20

30

40

50

【 0 3 9 8】

tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシ - エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : THF ( 5 mL ) 中の DIPEA ( 645 mg、6.37 mmol、900  $\mu$ L ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、-40 で n - BuLi ( 2.5 M、2.47 mL ) を加えた。この混合物を -40 で 1 時間、攪拌した。この混合物を -78 に冷却し、次に、tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 2 - オキシ - エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 500 mg、2.06 mmol ) の THF ( 5 mL ) 溶液を滴下して加えた。この反応混合物を -78 において 1 時間、攪拌した。この混合物に MeI ( 1.75 g、12.33 mmol、768  $\mu$ L ) を加え、この反応混合物を -78 で 1 時間、攪拌し、次に、25 まで温めて、2 時間、攪拌した。この反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 5 mL ) により希釈し、EtOAc ( 3  $\times$  5 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物の混合物 ( 0.5 g ) を黄色の油として得た。

【 0 3 9 9】

tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシ - エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート : THF ( 5 mL ) 中の DIPEA ( 610 mg、6.02 mmol、851  $\mu$ L ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、-40 で n - BuLi ( 2.5 M、2.33 mL ) を加えた。この混合物を -40 で 1 時間、攪拌した。この混合物を -78 まで冷却し、次に、tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートおよび tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシ - エチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 0.50 g、1.94 mmol ) の THF ( 5 mL ) 溶液に加えた。この混合物を -78 で 1 時間、攪拌した。この混合物に MeI ( 1.65 g、11.66 mmol、726  $\mu$ L ) を加え、この反応混合物を -78 において 30 分間、攪拌した。次に、この混合物を 25 まで温め、2 時間、攪拌した。この反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 5 mL ) により希釈し、EtOAc ( 3  $\times$  5 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 0.2 g ) を黄色の油として得た。

【 0 4 0 0】

メチル 2 - メチル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - プロパノエートトリフルオロアセテート : tert - ブチル 3 - ( 2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキシ - エチル ) ピ

ロリジン - 1 - カルボキシレート (0.2 g、737  $\mu\text{mol}$ ) の DCM (6 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を加えた。この混合物を 25 で 4 時間、攪拌し、次に、減圧下で濃縮して、表題化合物 (390 mg) を褐色固体として得た。

【0401】

メチル 2 - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパノエート : メチル 2 - メチル - 2 - ピロリジン - 3 - イル - プロパノエートトリフルオロアセテート (390 mg、684  $\mu\text{mol}$ ) の DMF (5 mL) 溶液に、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (380 mg、2.73 mmol) および 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン (181 mg、1.37 mmol、169  $\mu\text{L}$ ) を加えた。この混合物を 100 で 2 時間、攪拌した。この反応混合物を水 (5 mL) により希釈し、EtOAc (3 x 5 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) により洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を分取 TLC ( $\text{SiO}_2$ 、PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (140 mg) を黄色の油として得た。LCMS:  $m/z = 268.1$  [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0402】

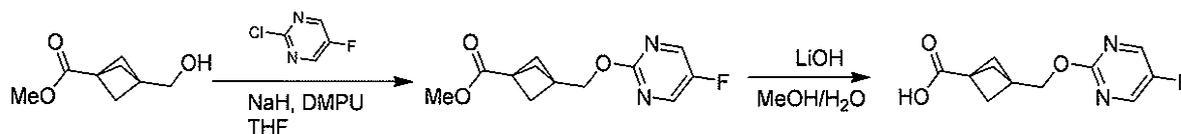
2 - (1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)ピロリジン - 3 - イル) - 2 - メチルプロパン酸 : MeOH (4 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中のメチル 2 - [1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)アゼチジン - 3 - イル] - 2 - メチル - プロパノエート (140 mg、524  $\mu\text{mol}$ ) の溶液に、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (659 mg、15.71 mmol) を加えた。この反応混合物を 25 において 20 時間、攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を  $\text{H}_2\text{O}$  (3 mL) により希釈し、pH = 4 に調節した。この混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (132 mg、99%) を白色固体として得た。

20

【0403】

方法 AE : 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピシクロ [1.1.1] - ペンタン - 1 - カルボン酸の製造

【化51】



30

【0404】

メチル 3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボキシレート : メチル 1 - (ヒドロキシメチル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 3 - カルボキシレート (300 mg、1.92 mmol) および 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン (254.6 mg、1.92 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、窒素下、0 で DMPU (984.8 mg、7.68 mmol)、4 のモレキュラーシーブおよび NaH (153.7 mg、3.84 mmol、鉍物油中 60%) を加えた。この反応混合物を 20 において 3 時間、攪拌した。この混合物をセライトパッドにより濾過して、濾液を 0 で飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) を添加することによりクエンチした。この水性混合物を EtOAc (2 x 10 mL) により抽出し、合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水して、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC ( $\text{SiO}_2$ 、3 : 1、PE / EtOAc) によって精製して、表題化合物 (60 mg、13%) を白色固体として得た。LCMS:  $m/z = 253.1$  [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0405】

3 - ((5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)オキシ)メチル)ピシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - カルボン酸 : MeOH (2 mL) および  $\text{H}_2\text{O}$  (1 mL) 中のメチル 1 - [(5 - フルオロピリミジン - 2 - イル)オキシメチル]ピシクロ [1.1.1] ペ

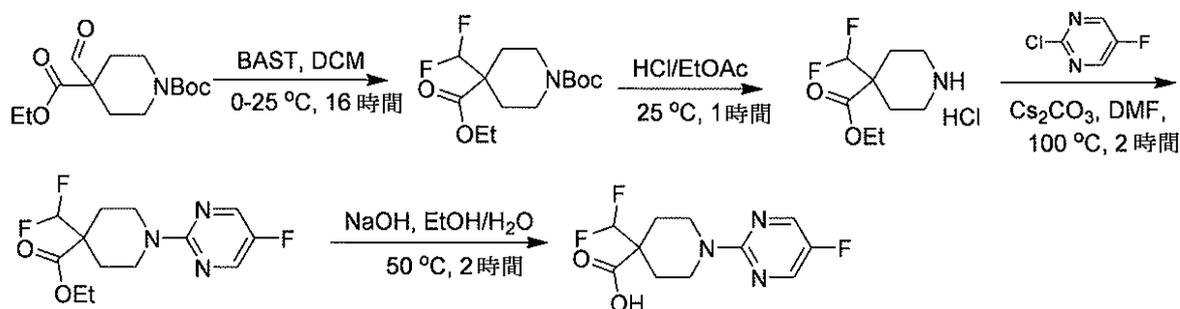
50

ンタン - 3 - カルボキシレート (60 mg、0.237 mmol) の溶液に、LiOH・H<sub>2</sub>O (49.9 mg、1.19 mmol) を加えた。この混合物を 25 で 12 時間、攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOH を除去した。残留物を H<sub>2</sub>O (3 mL) により希釈し、HCl で pH = 4 に調節し、次に減圧下で濃縮して、表題化合物 (60 mg) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 239.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0406】

方法 A F : 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造

## 【化52】



10

## 【0407】

1 - tert - ブチル 4 - エチル 4 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート : 1 - tert - ブチル 4 - エチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート (1.2 g、4.21 mmol) の DCM (24 mL) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、0 で BAST (2.05 g、9.25 mmol、2.03 mL) を加えた。この反応混合物を 25 で 16 時間、攪拌した。この混合物を氷 - 水 (50 mL) に注ぎ入れた。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液により水相を pH = 7 ~ 8 に調節した。有機相を分離し、水相を DCM (30 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (20 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (0.8 g、62%) を無色の油として得た。

20

## 【0408】

エチル 4 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 : HCl / EtOAc (4 M、10 mL) 中の 1 - tert - ブチル 4 - エチル 4 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート (0.6 g、1.95 mmol) を 25 で 1 時間、攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.5 g) を無色の油として得て、これを次の工程に直接、使用した。LC-MS: m/z = 208.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0409】

エチル 4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート : エチル 4 - (ジフルオロメチル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 (0.5 g、2.05 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、25 で Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.67 g、8.21 mmol) および 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン (543 mg、4.10 mmol) を加えた。この反応混合物を 100 で 2 時間、加熱した。この混合物を 25 まで冷却し、氷 - 水 (60 mL) に注ぎ入れた。水相を EtOAc (3 x 20 mL) により抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (0.52 g、84%) を無色の油として得た。LC-MS: m/z = 304.1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0410】

4 - (ジフルオロメチル) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 : EtOH (4 mL) および H<sub>2</sub>O (2 mL) 中のエチル 4 - (ジフルオ

50

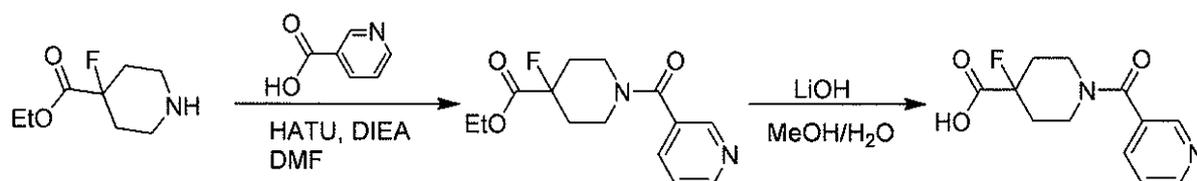
ロメチル) - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (0.28 g, 0.92 mmol) の混合物に、 $N_2$  下、25 °C で NaOH (147.71 mg, 3.69 mmol) を加えた。この混合物を 50 °C で 2 時間、撹拌した。この混合物を、25 °C まで冷却し、水 (30 mL) により希釈した。水相を MTBE (10 mL) で洗浄し、2 N  $KHSO_4$  水溶液で pH を 3 ~ 4 に調節した。水相を DCM (3 x 15 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (10 mL) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.24 g, 95%) を白色固体として得て、これを次の工程に直接、使用した。LC-MS:  $m/z = 276.3 [M+H]^+$ 。

## 【0411】

方法 AG: 4 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造

10

## 【化53】



## 【0412】

エチル 4 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート: エチル 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボキシレート (200 mg, 0.94 mmol) およびニコチン酸 (151 mg, 1.23 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、DIEA (366 mg, 2.83 mmol) および HATU (431 mg, 1.13 mmol) を加えた。この反応混合物を、20 °C で 2 時間、撹拌した。この反応混合物を  $H_2O$  (20 mL) により希釈し、EtOAc (3 x 20 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2 x 10 mL) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC ( $SiO_2$ 、DCM: MeOH = 20:1) によって精製して、表題化合物 (200 mg, 76%) を得た。LCMS:  $m/z = 281.2 [M+H]^+$ 。

20

## 【0413】

4 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸: MeOH (2 mL) および  $H_2O$  (1 mL) 中のエチル 4 - フルオロ - 1 - (ピリジン - 3 - カルボニル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (45 mg, 0.16 mmol) の混合物に、LiOH ·  $H_2O$  (34 mg, 0.80 mmol) を加えた。この反応混合物を、20 °C で 12 時間、撹拌した。この反応混合物を pH = 5 に調節して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (38 mg) を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS:  $m/z = 253.2 [M+H]^+$ 。

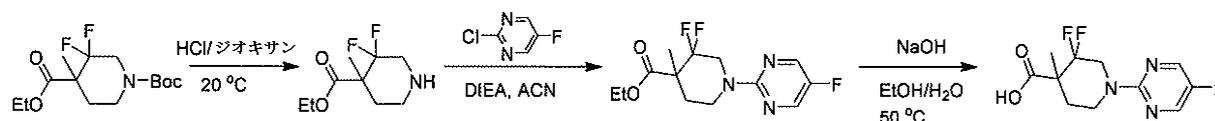
30

## 【0414】

方法 AH: 3,3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造

40

## 【化54】



## 【0415】

エチル 3,3 - ジフルオロ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩: 1 - tert - ブチル 4 - エチル 3,3 - ジフルオロ - 4 - メチル - ピペリジン - 1,4 - ジカルボキシレート (200 mg, 0.65 mmol) の HCl / 1,4 - ジオキサン (

50

5 mL、4 N) 溶液を 20 で 1 時間、撈拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 (150 mg) を白色固体として得た。

【0416】

エチル 3, 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート : MeCN (5 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン (150 mg、1.13 mmol) およびエチル 3, 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 (235 mg、0.96 mmol) の混合物に、15 において 1 回で、DIEA (146 mg、1.13 mmol) を加えた。この混合物を、封管中、120 で加熱し、16 時間、撈拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を分取 TLC (SiO<sub>2</sub>、PE : EtOAc = 5 : 1) によって精製して、表題化合物 (60 mg、18%) を淡黄色の油として得た。LCMS: m/z = 304.1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0417】

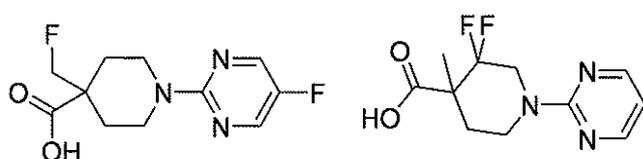
3, 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 : EtOH (2 mL) および H<sub>2</sub>O (0.4 mL) 中のエチル 3, 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート (60 mg、198 μmol) の混合物に、NaOH (32 mg、0.79 mmol) を 1 回で加えた。この混合物を 50 で 4 時間、加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を水 (2 mL) に溶解した。HCl 水溶液 (2 N) を添加することにより、水相を pH = 3 に調節した。水相を EtOAc (2 × 5 mL) により抽出した。合わせた有機物をブライン (5 mL) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (50 mg、92%) を淡黄色固体として得た。

20

【0418】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

【化55】

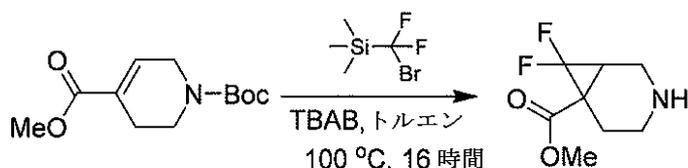


30

【0419】

方法 A I : メチル 7, 7 - ジフルオロ - 3 - アザビシクロ [4.1.0] ヘプタン - 6 - カルボキシレートの製造

【化56】



40

1 - tert - ブチル 4 - メチル 3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピリジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (500 mg、2.07 mmol) のトルエン (2.5 mL) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、臭化テトラブチルアンモニウム (33 mg、0.10 mmol) を加え、次に、N<sub>2</sub> 下、[プロモ (ジフルオロ) メチル] - トリメチル - シラン (842 mg、4.14 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を封管中で 110 において加熱し、16 時間、撈拌した。この残留物を濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (700 mg) を褐色油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。LC-MS: m/z = 192.1 [M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【0420】

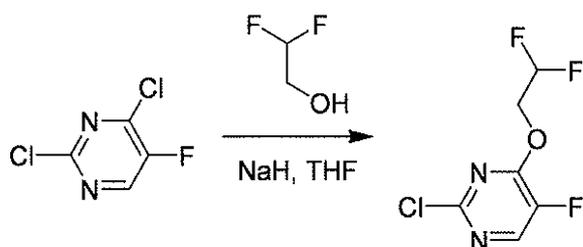
方法AJ：パラジウムを触媒とするカップリング：

1,4-ジオキサン(0.2M)中のアミン(1当量)、ハロアール(1当量)、XPhos(0.1当量)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.1当量)およびNaOt-Bu(4当量)からなる混合物をマイクロ波照射下、120℃で120分間、加熱した。この反応混合物を濾液して、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をクロマトグラフィーによって精製した。一部の場合、使用される配位子はBINAPであり、溶媒はトルエンであるか、または溶媒としてTHF中、RuPhos Pd G3を使用した。

## 【0421】

方法AK：2-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロ-ピリミジンの製造

## 【化57】

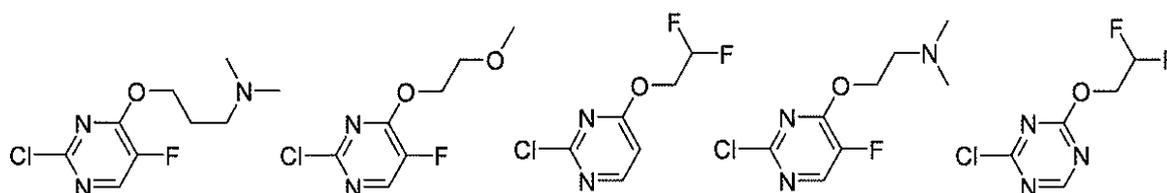


2,4-ジクロロ-5-フルオロ-ピリミジン(1g、5.99mmol)および2,2-ジフルオロエタノール(540mg、6.59mmol)のTHF(20mL)溶液に、0℃でNaH(287mg、7.19mmol、鉱物油中60%)を小分けにして加えた。この混合物を15℃まで温めて、1時間、撹拌した。この混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl(20mL)でクエンチし、EtOAc(2×10mL)により抽出した。有機層を合わせてブライン(20mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物(1.2g、94%)を淡黄色固体として得た。LCMS: m/z = 213.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0422】

以下の中間体は、上記の手順と同様の手順を使用して製造した。

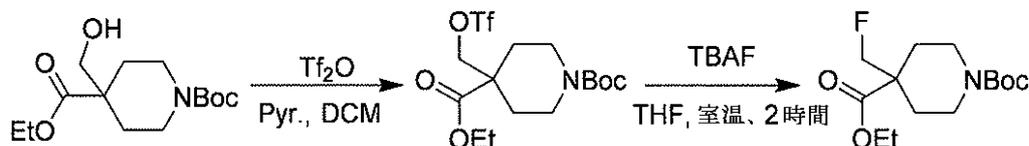
## 【化58】



## 【0423】

方法AL：1-tert-ブチル4-エチル4-(フルオロメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレートの製造

## 【化59】



## 【0424】

tert-ブチル4-エチル4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシメチル)ピペリジン-1,4-ジカルボキシレート：1-tert-ブチル4-エチル4-(ヒドロキ

10

20

30

40

50

シメチル) ピペリジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (300 mg、1.04 mmol) およびピリジン (248 mg、3.13 mmol) の DCM (3 mL) 溶液に、0 で  $\text{TF}_2\text{O}$  (324 mg、1.15 mmol) を加えた。この反応混合物を、20 で2時間、攪拌した。この混合物を  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) に注ぎ入れ、DCM (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (340 mg、78%) を黄色の油として得た。生成物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

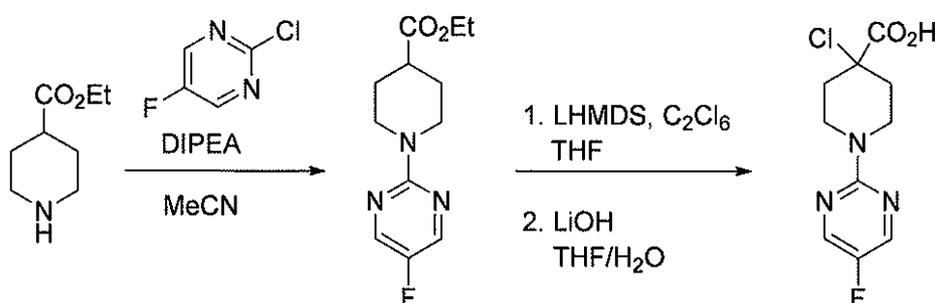
【0425】

1 - tert - ブチル 4 - エチル 4 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1, 4 - ジカルボキシレート : 1 - tert - ブチル 4 - エチル 4 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシメチル) ピペリジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (300 mg、0.72 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、TBAF (1.07 mmol、THF 中の 1 M、1.07 mL) を加えた。この混合物を 20 で1時間、攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 10 : 1) によって精製して、表題化合物 (180 mg、87%) を無色の油として得た。

【0426】

方法 AM : 4 - クロロ - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造

【化60】



【0427】

エチル 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート : MeCN (31.8 mL) 中のエチルピペリジン - 4 - カルボキシレート (2.0 g、12.72 mmol) および 2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン (1.57 mL、12.72 mmol) を含有する乾燥丸底フラスコに DIPEA (6.65 mL、38.17 mmol) を加えた。この反応混合物一晩、還流して攪拌し、次に、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 10% EtOAc / ヘキサン) を使用してを精製して、所望の生成物を無色の油として得た。

【0428】

エチル 4 - クロロ - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート : エチル 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (426.0 mg、1.68 mmol) の THF (8.41 mL) 溶液に、-78 で LHMDS (2.02 mL、THF 中 1 M 溶液) を滴下して加えた。この反応混合物を -78 から 0 まで3時間かけて温め、この時点で、この反応混合物を -78 まで冷却し、ヘキサクロロエタン (478 mg、2.02 mmol) を加えた。この反応混合物を -78 から室温まで一晩で温め、この時点で、この反応混合物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (20 mL) および EtOAc (20 mL) により希釈した。層を分離して、水層を EtOAc (3 × 20 mL) により抽出した。合わせた有機層を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0 ~ 25% EtOAc / ヘキサン) を使用してを精製して、所望の生成物を無色の油として得た。

## 【0429】

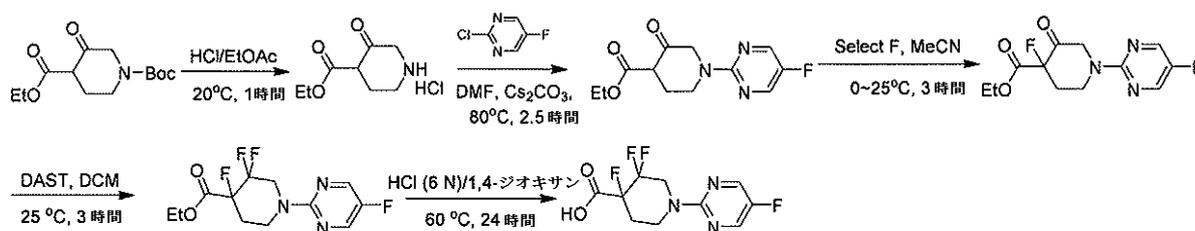
4 - クロロ - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 : T H F ( 1 m L ) および水 ( 1 m L ) 中のエチル 4 - クロロ - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 8 1 m g 、 0 . 2 8 2 m m o l ) の溶液に、水酸化リチウム ( 6 7 m g 、 2 . 8 2 m m o l ) を加えた。この反応混合物を室温で一晩、攪拌し、次に、E t O A c ( 1 0 m L ) により希釈した。有機層を水 ( 2 × 1 0 m L ) により抽出した。1 M H C l 水溶液で水層を p H = 1 へと酸性にし、E t O A c ( 3 × 1 0 m L ) により抽出した。合わせた有機層を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水して濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。

10

## 【0430】

方法 A N : 3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸の製造

## 【化61】



20

## 【0431】

エチル 3 - オキソピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 : 1 - t e r t - ブチル 4 - エチル 3 - オキソピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート ( 2 g 、 7 . 3 7 m m o l ) の H C l / E t O A c ( 4 M 、 2 0 m L ) 溶液を 2 0 で 1 時間、攪拌した。この混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 . 4 g 、 9 1 % ) を白色固体として得た。

## 【0432】

エチル 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 3 - オキソ - ピペリジン - 4 - カルボキシレート : D M F ( 5 m L ) 中のエチル 3 - オキソピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 ( 2 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l ) および 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン ( 3 1 0 m g 、 2 . 3 4 m m o l ) の混合物に、N<sub>2</sub>下、2 0 で C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 1 . 1 4 g 、 3 . 5 1 m m o l ) を加えた。この反応混合物を、8 0 で 2 . 5 時間、攪拌した。この混合物を水 ( 2 0 m L ) に注ぎ入れ、E t O A c ( 3 × 1 0 m L ) により抽出した。合わせた有機相をブライン ( 3 × 1 0 m L ) により洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー ( P E : E t O A c = 2 0 : 1 ~ 1 0 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 3 0 m g 、 1 5 % ) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 268.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【0433】

エチル 4 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 3 - オキソ - ピペリジン - 4 - カルボキシレート : エチル 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 3 - オキソ - ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 0 . 3 5 g 、 1 . 3 1 m m o l ) の C H <sub>3</sub> C N ( 2 0 m L ) 溶液に、N<sub>2</sub>下、0 で S e l e c t f l u o r ( 4 6 4 m g 、 1 . 3 1 m m o l ) を加えた。この反応混合物を 2 5 で 3 時間、攪拌した。この混合物を氷 - 水 ( 6 0 m L ) に注ぎ入れ、飽和 N a H C O <sub>3</sub> ( 3 m L ) を加えた。水相を E t O A c ( 3 × 2 0 m L ) により抽出し、合わせた有機相をブライン ( 2 0 m L ) により洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 0 . 3 7 g ) を淡黄色の油として得た。LCMS: m/z = 286.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【0434】

エチル 3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリ

50

ジン - 4 - カルボキシレート : エチル 4 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 3 - オキソ - ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 0 . 3 7 g , 1 . 3 0 m m o l ) の D C M ( 5 m L ) 溶液に、 $N_2$  下、25 で D A S T ( 4 1 8 m g , 2 . 5 9 m m o l ) を加えた。この反応混合物を 25 で 3 時間、撹拌した。この混合物を氷 - 水 ( 3 0 m L ) に注ぎ入れた。pH を飽和  $N a H C O_3$  で 7 に調節し、E t O A c ( 3 x 2 0 m L ) により抽出した。合わせた有機相をブライン ( 2 0 m L ) により洗浄し、無水  $N a_2 S O_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 0 . 4 g ) を淡黄色の油として得た。LCMS:  $m/z = 308.1 [M+H]^+$ 。

## 【 0 4 3 5 】

3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸塩酸塩 : エチル 3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 0 . 2 g , 6 5 1  $\mu m o l$  ) の 1 , 4 - ジオキサン ( 5 m L ) 溶液に、 $N_2$  下、25 で 6 N H C l ( 0 . 6 5 m m o l , 1 0 m L ) を加えた。反応混合物を 6 0 で加熱し、2 4 時間、撹拌した。この混合物を 2 5 まで冷却し、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 0 . 1 8 g , 8 8 % ) を赤色固体として得た。LCMS:  $m/z = 280.2 [M+H]^+$ 。

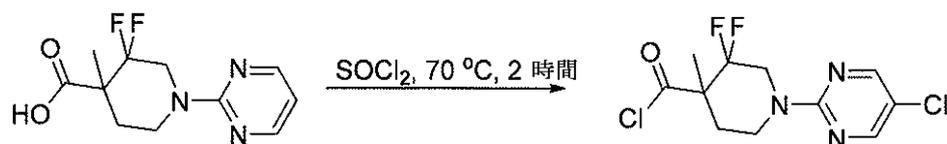
10

## 【 0 4 3 6 】

方法 A O : 塩化 1 - ( 5 - クロロピリミジン - 2 - イル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチルピペリジン - 4 - カルボニルの製造

20

## 【 化 6 2 】



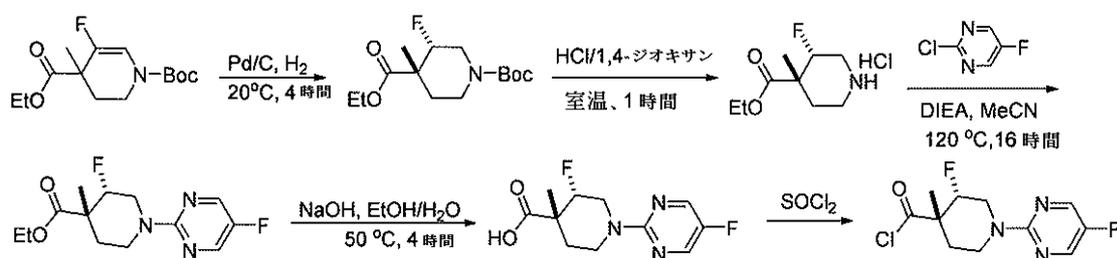
3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 4 0 m g , 0 . 5 5 m m o l ) の  $S O C l_2$  ( 6 m L ) 溶液を 7 0 で加熱し、2 時間、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 7 5 m g , 4 4 % ) を褐色の油として得た。

## 【 0 4 3 7 】

30

方法 A P : 塩化 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニルの製造

## 【 化 6 3 】



40

## 【 0 4 3 8 】

1 - tert - ブチル 4 - エチル 3 - フルオロ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート : 1 - tert - ブチル 4 - エチル 5 - フルオロ - 4 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロピリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート ( 2 2 5 m g , 0 . 7 8 m m o l ) の E t O A c ( 3 m L ) 溶液に、 $N_2$  下、1 0 % P d / C ( 1 0 0 m g ) を加えた。この懸濁液を真空下で脱気し、 $H_2$  で数回、ページした。この混合物を、 $H_2$  ( 5 0 p s i ) 下、2 0 で 2 時間撹拌した。この反応混合物を濾過して、セライトパッドにより濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 2 2 0 m g , 9 7 % ) を黄色の油として得た。

## 【 0 4 3 9 】

50

エチル 3 - フルオロ - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩：1 - t e r t - ブチル 4 - エチル 3 - フルオロ - 4 - メチル - ピペリジン - 1 , 4 - ジカルボキシレート ( 3 8 0 m g , 1 . 3 1 m m o l ) の H C l / 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L ) 溶液を 1 0 で 2 時間、撹拌した。この反応溶液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 2 8 0 m g , 9 5 % ) を白色固体として得た。この固体を、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【 0 4 4 0 】

エチル 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート：エチル 3 - フルオロ - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 ( 2 8 0 m g , 1 . 2 4 m m o l ) および 2 - クロロ - 5 - フルオロ - ピリミジン ( 3 2 9 m g , 2 . 4 8 m m o l ) の M e C N ( 1 0 m L ) 溶液に、D I E A ( 8 0 2 m g , 6 . 2 0 m m o l , 1 . 0 8 m L ) を加えた。この反応混合物を封管中、1 2 0 で 1 6 時間、加熱した。次に、この反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( P E : E t O A c = 2 0 : 1 ~ 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 1 7 0 m g , 4 8 % ) を黄色固体として得た。

10

【 0 4 4 1 】

3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸：H<sub>2</sub>O ( 2 m L ) および E t O H ( 1 0 m L ) 中のエチル 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 1 7 0 m g , 0 . 5 9 m m o l ) の溶液に、N a O H ( 1 1 9 m g , 2 . 9 8 m m o l ) を加え、この反応溶液を 5 0 で 1 2 時間、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を飽和 K H S O<sub>4</sub> 溶液で p H = 3 に調節した。水溶液を E t O A c ( 3 × 5 m L ) により抽出し、合わせた有機層をブライン ( 5 m L ) により洗浄し、無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 3 0 m g , 8 5 % ) を黄色固体として得た。

20

【 0 4 4 2 】

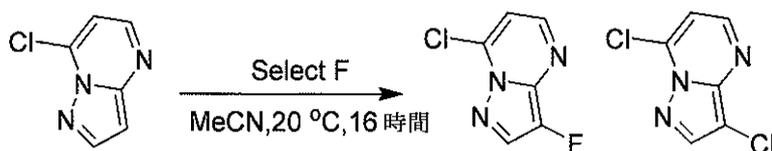
塩化 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル：3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 1 2 m g , 0 . 4 4 m m o l ) の S O C l<sub>2</sub> ( 1 5 5 m m o l , 1 1 m L ) 溶液を 7 0 で 2 時間、加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 2 0 m g , 定量的 ) を黄色の油として得た。

30

【 0 4 4 3 】

方法 A Q : 7 - クロロ - 3 - フルオロ - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンおよび 3 , 7 - ジクロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンの製造

【 化 6 4 】



40

7 - クロロ - 3 - フルオロ - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンおよび 3 , 7 - ジクロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン：M e C N ( 5 m L ) 中の 7 - クロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン ( 2 0 0 m g , 1 . 3 0 m m o l ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、2 0 で S e l e c t f l u o r ( 5 5 4 m g , 1 . 5 6 m m o l ) を加えた。この混合物を 2 0 で 1 6 時間、撹拌した。この混合物を水 ( 1 0 m L ) に注ぎ入れ、E t O A c ( 3 × 3 m L ) により抽出した。合わせた有機相を無水 N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物を分取 T L C ( S i O<sub>2</sub> , P E : E t O A c = 3 : 1 ) によって精製して、7 - クロロ - 3 - フルオロ - ピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンおよび 3 , 7 - ジクロロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジンの混合物の混合物 ( 1 1 0 m g , F : C l = 約

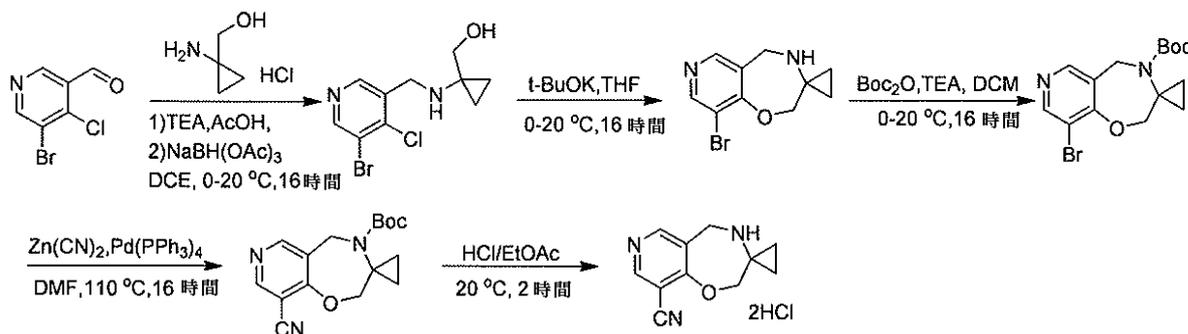
50

5 : 2) を黄色固体として得た。

【0444】

方法AR：スピロ[4,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3,1'-シクロプロパン]-9-カルボニトリルの製造

【化65】



10

【0445】

[1-[(5-ブromo-4-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノ]シクロプロピル]メタノール：DCE (150 mL) 中の5-ブromo-4-クロロ-ピリジン-3-カルボアルデヒド (3.5 g、15.88 mmol) および(1-アミノシクロプロピル)メタノール HCl 塩 (2.94 g、23.81 mmol) からなる混合物に、N<sub>2</sub> 下、0 で TEA (2.73 g、26.99 mmol、3.76 mL) を加えた。この混合物を 20 で 1 時間、撹拌した後、AcOH (3.15 g、52.39 mmol、3 mL) を加え、1 時間、撹拌した。この混合物に、0 で NaBH(OAc)<sub>3</sub> (10.09 g、47.63 mmol) を加え、20 で 16 時間、撹拌した。この混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) に注ぎ入れ、DCM : i-PrOH (3 × 30 mL、v : v = 3 : 1) により抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (4.68 g) を黄色ガム状物として得た。LCMS: m/z = 292.9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0446】

9-ブromospiro[4,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3,1'-シクロプロパン]：THF (300 mL) 中の[1-[(5-ブromo-4-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノ]シクロプロピル]メタノール (4.6 g、15.78 mmol) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、0 で t-BuOK (5.49 g、48.91 mmol) を加えた。この混合物を 20 で 16 時間、撹拌した。この混合物を水 (100 mL) に注ぎ入れ、DCM : i-PrOH (3 × 30 mL、v : v = 3 : 1) により抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮して、表題化合物 (3.78 g、93%) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 255.0 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0447】

tert-ブチル 9-ブromospiro[2,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3,1'-シクロプロパン]-4-カルボキシレート：DCM (50 mL) 中の9-ブromospiro[4,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3,1'-シクロプロパン] (3.78 g、14.82 mmol) および TEA (3 g、29.63 mmol、4.12 mL) からなる混合物に、N<sub>2</sub> 下、20 で Boc<sub>2</sub>O (4.85 g、22.23 mmol、5.11 mL) を加えた。この反応混合物を、20 で 16 時間、撹拌した。この混合物を水 (50 mL) に注ぎ入れ、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 3 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、表題化合物 (1.7 g、32%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 355.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0448】

50

tert - ブチル 9 - シアノスピロ [ 2 , 5 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 , 1 ' - シクロプロパン ] - 4 - カルボキシレート : DMF ( 15 mL ) 中の tert - ブチル 9 - プロモスピロ [ 2 , 5 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 , 1 ' - シクロプロパン ] - 4 - カルボキシレート ( 1 g 、 2 . 82 mmol ) および  $Zn(CN)_2$  ( 331 mg 、 2 . 82 mmol 、 179  $\mu$  L ) からなる混合物に、 $N_2$  下、20 で Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 325 mg 、 0 . 28 mmol ) を加えた。この混合物を 110 で 16 時間、撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を水 ( 50 mL ) に注ぎ入れ、EtOAc ( 3 x 15 mL ) により抽出した。合わせた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 3 : 1 ~ 1 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 670 mg 、 79 % ) を黄色の油として得た。

10

## 【 0449 】

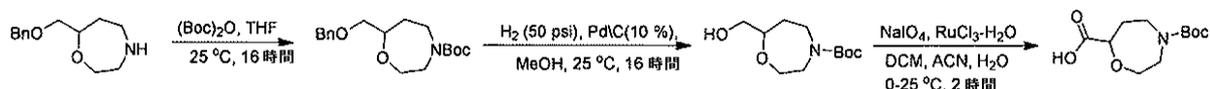
スピロ [ 4 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 , 1 ' - シクロプロパン ] - 9 - カルボニトリル二塩酸塩 : tert - ブチル 9 - シアノスピロ [ 2 , 5 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 , 1 ' - シクロプロパン ] - 4 - カルボキシレート ( 670 mg 、 2 . 22 mmol ) の 20 の HCl / EtOAc ( 60 mmol 、 4 M 、 15 mL ) 溶液を、 $N_2$  下、20 で 1 時間、撹拌し、次に、減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 600 mg 、 98 % ) を白色固体として得た。

20

## 【 0450 】

方法 A5 : 4 - tert - ブトキシカルボニル - 1 , 4 - オキサゼパン - 7 - カルボン酸の製造

## 【 化 66 】



## 【 0451 】

tert - ブチル 7 - ( ベンジルオキシメチル ) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート : 7 - ( ベンジルオキシメチル ) - 1 , 4 - オキサゼパン ( 3 . 2 g 、 14 . 46 mmol ) の THF ( 50 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、25 で Boc<sub>2</sub>O ( 3 . 79 g 、 17 . 35 mmol 、 3 . 99 mL ) を加えた。この混合物を 25 で 16 時間、撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 5 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 . 2 g 、 90 % ) を無色の油として得た。

30

## 【 0452 】

tert - ブチル 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート : tert - ブチル 7 - ( ベンジルオキシメチル ) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート ( 4 . 2 g 、 13 . 07 mmol ) の MeOH ( 84 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、10 % Pd / C ( 2 g ) を加えた。この懸濁液を減圧下で脱気し、 $H_2$  により 3 回、パージした。この混合物を、 $H_2$  ( 50 psi ) 下、25 で 16 時間、撹拌した。この反応混合物を濾過して、セライトパッドにより濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 2 . 9 g 、 96 % ) を無色の油として得た。

40

## 【 0453 】

4 - tert - ブトキシカルボニル - 1 , 4 - オキサゼパン - 7 - カルボン酸 : DCM ( 4 mL ) 、 CH<sub>3</sub>CN ( 4 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 8 mL ) 中の tert - ブチル 7 - ( ヒドロキシメチル ) - 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - カルボキシレート ( 0 . 5 g 、 2 . 16 mmol ) の溶液に、 $N_2$  下、0 で NaIO<sub>4</sub> ( 1 . 39 g 、 6 . 49 mmol 、 359  $\mu$  L ) を加えた。RuCl<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O ( 10 mg 、 43  $\mu$  mol ) を加え、この混合物を 25 で 2 時間、撹拌した。この混合物を 0 に冷却し、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を加え

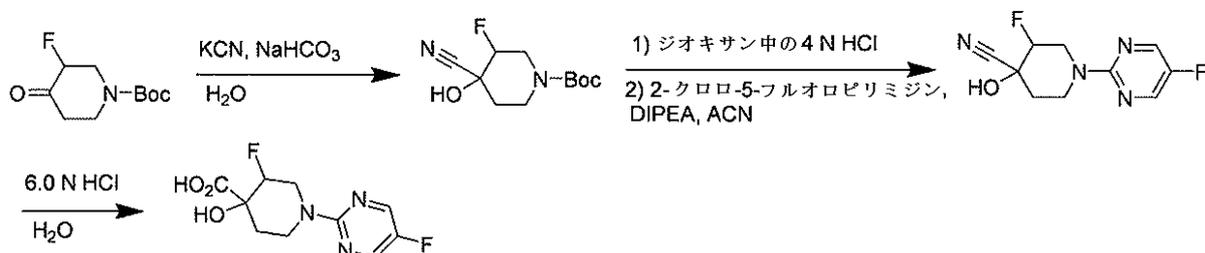
50

た。この混合物を 2 N HCl で pH を約 4 ~ 5 に調節し、EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (0.32 g、60%) を灰色の油として得た。

## 【0454】

方法 AT: 3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボン酸の製造

## 【化67】



10

## 【0455】

tert-ブチル 4-シアノ-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート: エーテル (92 mL) 中で激しく攪拌した tert-ブチル 3-フルオロ-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート (5.0 g、23.0 mmol) 溶液に、シアン化カリウム (1.6 g、25.3 mmol) および NaHCO<sub>3</sub> (3.9 g、46.0 mmol) の水溶液 (60 mL) を滴下して加えた。この反応混合物を 15 時間、攪拌し、層を分離した。水層を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (4.9 g、86% 収率) を無色固体として得た。LCMS: m/z = 245.3 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0456】

3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボニトリル: tert-ブチル 4-シアノ-3-フルオロ-4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (2.2 g、9.01 mmol) を、ジオキサン中の 4.0 N HCl (20 mL、80 mmol) に溶解し、この混合物を室温で 2 時間、攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。得られた残留物に、MeCN (10 mL)、次いで 2-クロロ-5-フルオロピリミジン (1.31 g、9.91 mmol) およびトリエチルアミン (3.77 mL、27.0 mmol) を加えた。この混合物を、80 で 16 時間、加熱し、次に、真空で濃縮して、黄色固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 0 ~ 20% メタノール) による精製によって、表題化合物を無色固体 (1.31 g、61% 収率) として得た。LCMS: m/z = 241.3 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0457】

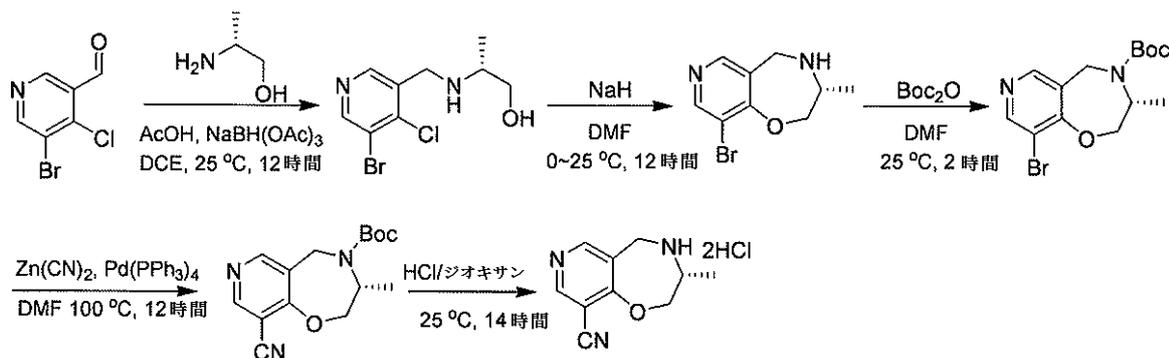
3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボン酸: 3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボニトリル (350 mg、1.46 mmol) を水中 6.0 N HCl (20 mL、120 mmol) に加え、この混合物を 70 で 6 時間、加熱した。この混合物を濃縮乾固し、水 (50 mL) に溶解した。炭酸水素ナトリウム水溶液を使用して pH を 4.0 に調節し、酢酸エチル (50 mL x 2) により抽出した。有機層を合わせて、濃縮して、表題化合物を得て、これを次の工程に直接、使用した。LC-MS: m/z = 260.3 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0458】

方法 AU: (3R)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド [3,4-f] [1,4] オキサゼピン-9-カルボニトリルの製造

## 【化68】



10

## 【0459】

(2R)-2-[(5-ブロモ-4-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノ]プロパン-1-オール: 5-ブロモ-4-クロロ-ピリジン-3-カルボアルデヒド (5 g、22.68 mmol) の DCE (100 mL) 溶液に、25 で (2R)-2-アミノプロパン-1-オール (3.41 g、45.36 mmol、3.54 mL)、次いで AcOH (2.72 g、45.36 mmol、2.59 mL) を加え、この混合物を 10 分間、撹拌した。NaBH(OAc)<sub>3</sub> (14.42 g、68.04 mmol) を加え、この混合物を 25 で 12 時間、撹拌した。この反応混合物を水 (100 mL) により希釈し、20 分間、撹拌した。層を分離して、水層を i-PrOH/DCM (v:v=1:3、3×50 mL) の混合物で抽出した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> により水層を pH = 7~8 に調節した。水層を i-PrOH/DCM (v:v=1:3、3×100 mL) の混合物で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×100 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (3.77 g、59%) を黄色固体として得た。

20

## 【0460】

(3R)-9-ブロモ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン: (2R)-2-[(5-ブロモ-4-クロロ-3-ピリジル)メチルアミノ]プロパン-1-オール (3.4 g、12.16 mmol) の DMF (70 mL) 溶液に、N<sub>2</sub> 下、0 で NaH (486 mg、12.16 mmol、鉱物油中 60%) を加え、次に、この混合物を 25 で 12 時間、撹拌した。この反応混合物を、0 で飽和 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) を添加することによりクエンチし、次に、i-PrOH:DCM (v:v=1:3; 3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 (2.7 g、82%) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 243.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0461】

tert-ブチル(3R)-9-ブロモ-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボキシレート: (3R)-9-ブロモ-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン (2.7 g、9.44 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、25 で Boc<sub>2</sub>O (4.12 g、18.88 mmol、4.34 mL) を加え、この溶液を 25 で 2 時間、撹拌した。この反応混合物を 25 で水 (100 mL) により希釈し、水相を EtOAc (3×100 mL) により抽出した。合わせた有機層をブライン (2×50 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE:EA=10:1~0:1) によって精製して、表題化合物 (2.5 g、77%) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 344.2 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0462】

tert-ブチル(3R)-9-シアノ-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリ

50

ド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート : DMF ( 5 0 m L ) 中の tert - ブチル ( 3 R ) - 9 - ブロモ - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 2 . 5 g 、 7 . 2 8 m m o l ) の混合物に、25 で Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 2 . 5 3 g 、 2 . 1 9 m m o l ) および Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 8 5 5 m g 、 7 . 2 8 m m o l ) を加え、次に、この溶液を 1 0 0 で 1 2 時間、攪拌した。この反応混合物を H<sub>2</sub>O ( 5 0 m L ) に注ぎ入れた。この混合物を EtOAc ( 3 × 2 0 m L ) により抽出した。合わせた有機相をブライン ( 2 0 m L ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ ( PE : EtOAc = 3 0 : 1 ~ 0 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 . 1 9 g 、 8 3 % ) を黄色の油として得た。LCMS : m/z = 290.0 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【 0 4 6 3 】

( 3 R ) - 3 - メチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル二塩酸塩 : tert - ブチル ( 3 R ) - 9 - シアノノ - 3 - メチル - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボキシレート ( 2 . 1 9 g 、 6 . 0 6 m m o l ) の HCl / 1 , 4 - ジオキサン ( 4 M 、 2 3 . 3 6 m L ) 溶液を 2 5 で 1 4 時間、攪拌した。反応混合物を濾過して MTBE ( 5 0 m L ) で洗浄して、表題化合物 ( 1 . 2 g 、 7 6 % 収率 ) を白色固体として得た。

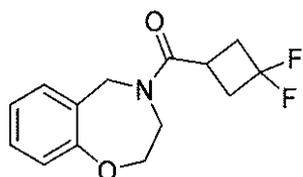
20

## 【 0 4 6 4 】

## 〔実施例 1〕

( 3 , 3 - ジフルオロシクロブチル ) ( 2 , 3 - ジヒドロベンゾ [ f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 ( 5 H ) - イル ) メタノンの製造

## 【化 6 9】



30

2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン ( 7 5 m g 、 0 . 5 m m o l ) の THF ( 2 . 0 m L ) 溶液に、0 で <sup>i</sup>PrMgBr 溶液 ( 1 8 3 μ M 、 3 M / THF ) を加えた。この溶液を室温まで温めて、メチル 3 , 3 - ジフルオロシクロブタンカルボキシレート ( 1 1 3 m g 、 0 . 7 5 m m o l ) を加え、得られた反応混合物を一晩、攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 1 0 m L ) 、次いで EtOAc ( 1 0 m L ) を加えた。層を分離して、水層を EtOAc ( 3 × 1 0 m L ) により抽出した。合わせた有機層を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。粗製反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ ( 0 ~ 1 0 0 % EtOAc / ヘキサン ) を使用してを精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , C D C l<sub>3</sub> ) : 7.39-7.02 ( m , 4 H ) , 4.68-4.51 ( m , 2 H ) , 4.13-3.79 ( m , 4 H ) , 3.25-2.83 ( m , 3 H ) , 2.81-2.61 ( m , 2 H ) . LC-MS : m/z = 268.0 [M+H]<sup>+</sup>.

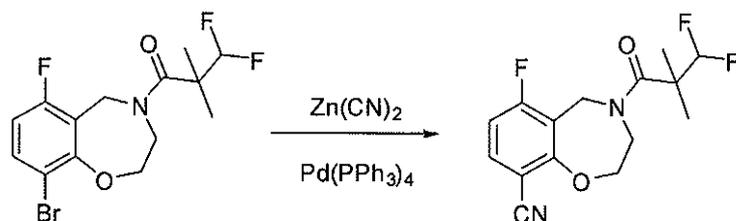
40

## 【 0 4 6 5 】

## 〔実施例 2〕

4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノイル ) - 6 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化 7 0】



4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノイル ) - 6 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン - 9 - カルボニトリル。1 - ( 9 - ブロモ - 6 - フルオロ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾキシアゼピン - 4 - イル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパン - 1 - オン ( 43 . 0 m g , 0 . 12 m m o l ) および  $Zn(CN)_2$  ( 13 . 8 m g , 0 . 12 m m o l ) を含有するフラスコに DMF ( 1 . 0 m L ) を加えた。この溶液に 15 分間、アルゴンで脱気し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ( 27 . 0 m g , 0 . 02 m m o l ) を加えた。この反応混合物を 100 °C まで一晩、加熱し、室温まで冷却して、ブライン ( 10 m L ) および EtOAc ( 10 m L ) により希釈した。層を分離して、水層を EtOAc ( 3 × 10 m L ) により抽出した。合わせた有機層を  $MgSO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。逆相 HPLC を使用して粗製反応混合物を精製して、所望の生成物を濁りのない油として得た。 $^1H$  NMR ( 400 MHz,  $CDCl_3$  ): 7.50 ( dd,  $J = 8.7, 6.0$  Hz, 1H), 6.90 ( t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.12 ( t,  $J = 56.5$  Hz, 1H), 4.80 ( s, 2H), 4.48 ( d,  $J = 5.6, 4.4$  Hz, 2H), 4.09 ( t,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 1.37 ( t,  $J = 1.3$  Hz, 6H). LC-MS:  $m/z = 313.27$   $[M+H]^+$ .

10

20

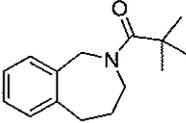
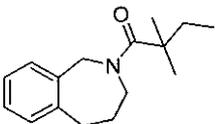
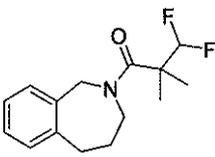
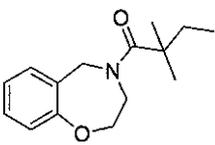
## 【 0 4 6 6】

表 1 の化合物は、本明細書に記載されている方法に準拠して製造することができる。

## 【 0 4 6 7】

【表 3】

表1

実施例	名称	構造	<sup>1</sup> H NMR	MS (M+H) <sup>+</sup>	方法
3	2,2-ジメチル-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンゾアゼピン-2-イル)プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.42 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 4.58-4.52 (m, 2H), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.27-1.25 (m, 9H)	232.5	D
4	2,2-ジメチル-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンゾアゼピン-2-イル)ブタン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.99 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.85 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 0.77 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	246.5	A
5	3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-1-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンゾアゼピン-2-イル)プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.41-7.39 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.16 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 0.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 7.1, 4.4 Hz, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.35 (d, J = 2.7 Hz, 6H)	268.5	C
6	1-(3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブタン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 7.03 (qd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 1.63 (dq, J = 11.9, 7.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.80 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	248.5	A

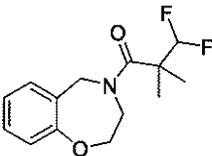
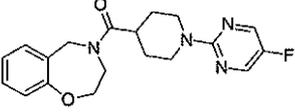
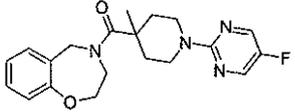
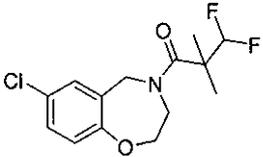
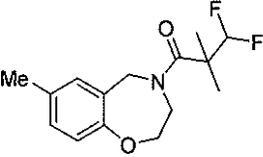
10

20

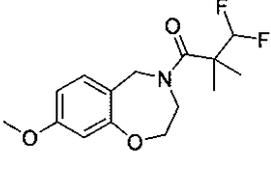
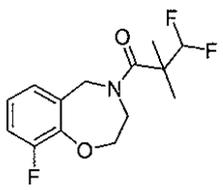
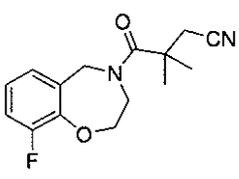
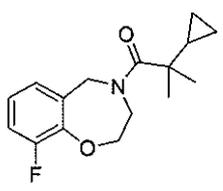
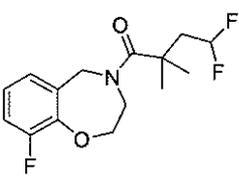
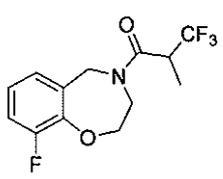
30

40

【表 4】

7	1-(3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.33 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.15 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H)	270.5	C	10
8	3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.22-8.18 (m, 2H), 7.38-7.19 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 4.75-4.63 (m, 4H), 4.20-3.93 (m, 4H), 3.01-2.66 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H)	357.9	W	
9	3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メチル-4-ピペリジル]メタノン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.18 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 4H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.54 (ddd, $J = 13.7, 9.7, 3.9$ Hz, 2H), 1.33 (s, 3H)	371.7	W	20
10	1-(7-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.32 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17-4.15 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J = 1.3$ Hz, 6H).	304.10	A	30
11	3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-1-(7-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)プロパン-1-オン		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7.14-7.14 (m, 1H), 7.02 (ddd, $J = 8.1, 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.16 (t, $J = 56.5$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 5.4, 3.5$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 1.3$ Hz, 6H)	284.5	A	40

【表 5】

12	3,3-ジフルオロ-1-(8-メトキシ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.22-7.20 (m, 1H), 6.62-6.60 (m, 2H), 6.16 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 2H), 3.99 (dd, J = 5.4, 3.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	300.5	C
13	3,3-ジフルオロ-1-(9-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.12-7.10 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 2H), 6.14 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.25 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	288.1	A
14	4-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-3,3-ジメチル-4-オキソ-ブタンニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.11-6.98 (m, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.24 (dd, J = 5.3, 3.8 Hz, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.48-1.46 (m, 6H)	277.4	C
15	2-シクロプロピル-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.16-7.14 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 4H), 1.09 (s, 6H), 0.98 (tt, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 0.58-0.53 (m, 2H), 0.44-0.40 (m, 2H)	278.5	C
16	4,4-ジフルオロ-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブタン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.13-7.11 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.00 (tt, J = 56.8, 4.5 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 2H), 2.15 (td, J = 16.9, 4.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 1.7 Hz, 6H)	302.5	C
17	3,3,3-トリフルオロ-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2-メチル-プロパン-1-オン			292.4	C

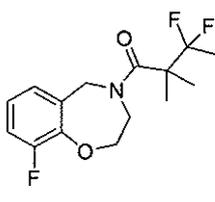
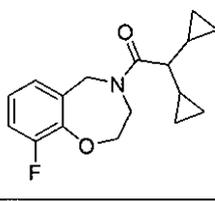
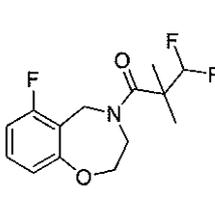
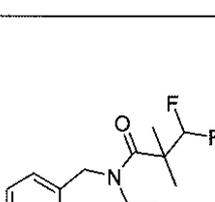
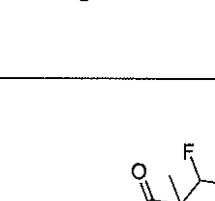
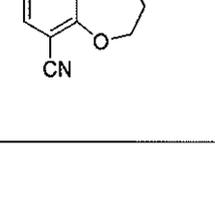
10

20

30

40

【表 6】

18	3,3-ジフルオロ-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブタン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.21-4.18 (m, 2H), 4.13 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 2H), 1.58 (t, J = 19.3 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 0.7 Hz, 6H)	302.4	C
19	2,2-ジシクロプロピル-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)エタノン			290.4	C
20	3,3-ジフルオロ-1-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.16 (td, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.17 (t, J = 56.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.26 (dd, J = 5.4, 4.3 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 1.4 Hz, 6H)	288.5	A
21	3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-1-(3-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.20-7.15 (m, 2H), 7.00 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.32-6.04 (m, 1H), 4.86-4.40 (m, 3H), 4.15 (qd, J = 13.9, 7.1 Hz, 2H), 1.36-1.31 (m, 9H)	284.4	A
22	4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-7-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.33 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.3, 3.1 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	313.1	B
23	4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.33 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.88 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.15-4.13 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 5.4, 3.9 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	295.3	B

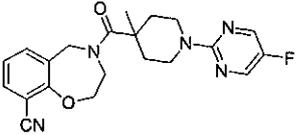
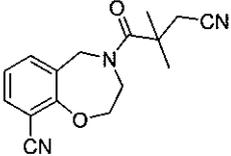
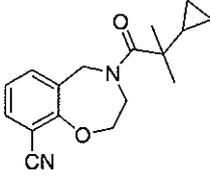
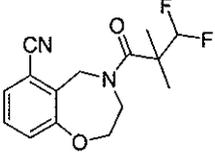
10

20

30

40

【表 7】

24	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.18 (d, J = 0.5 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.3, 4.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 4.02 (ddd, J = 13.6, 6.0, 3.9 Hz, 2H), 3.48 (ddd, J = 13.3, 9.6, 3.3 Hz, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.55 (ddd, J = 13.7, 9.6, 4.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 3H)	396.7	B	10
25	4-(3-シアノ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.58 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.37 (dd, J = 5.4, 4.0 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.47 (s, 6H)	284.3	B	20
26	4-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.60 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.33-4.31 (m, 2H), 4.26 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H), 1.08 (s, 6H), 0.96 (tt, J = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.43-0.39 (m, 2H)	285.4	B	30
27	4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-6-カルボニトリル		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.35 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	295.5	B	40

【表 8】

28	4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-8-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 2H), 4.05 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 2.6 Hz, 6H)	295.3	C
29	4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.11 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.13 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	296.3	I
30	4-(2-シクロプロピル-2-メチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 5.6, 4.7 Hz, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 1.03 (s, 1H), 1.01-0.95 (m, 6H), 0.45-0.41 (m, 2H), 0.34 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 2H)	286.5	C
31	4-(3-シアノ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, J = 0.3 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.73-4.71 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.33 (s, 6H)	285.2	C
32	1-(7-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチルブタン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.08 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 2H), 4.07-4.02 (m, 2H), 1.64 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	266.2	A
33	3,3-ジフルオロ-1-(7-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチルブタン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.06 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 1H), 6.13 (t, J = 57.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16-4.11 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 1.37 (s, 6H)	288.2	A

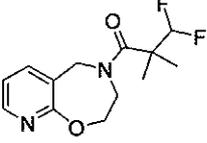
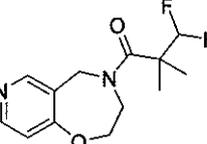
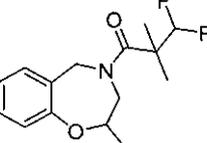
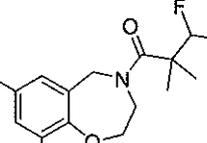
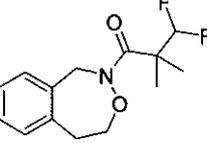
10

20

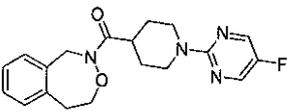
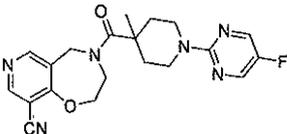
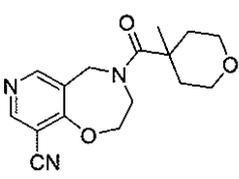
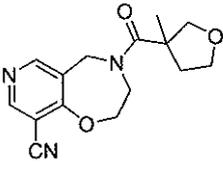
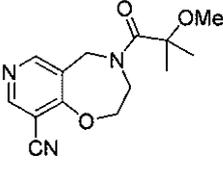
30

40

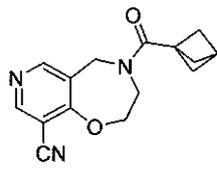
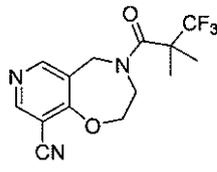
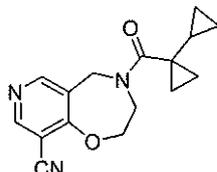
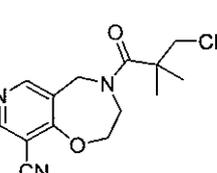
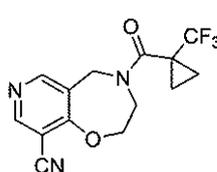
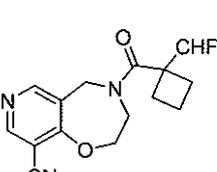
【表 9】

34	1-(2,3-ジヒドロピリド[3,2-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.08 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.4 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H)	271.0	B	10
35	1-(2,3-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.24 (t, J = 56.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.00-3.93 (m, 2H), 1.25 (s, 6H)	271.1	B	10
36	3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-1-(2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.32-7.29 (m, 1H), 7.23 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.15 (t, J = 56.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 14.6, 0.8 Hz, 1H), 4.33-4.30 (m, 1H), 4.14 (dt, J = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.53 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 1.3 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H).	284.2	A	20
37	1-(9-ブロモ-7-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパン-1-オン			365.97	B	30
38	3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-1-(1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンゾオキサゼピン-2-イル)プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.35-7.15 (m, 4H), 6.25 (t, J = 57.2 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.22-4.16 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 2H), 1.35 (t, J = 1.3 Hz, 6H)	270.2	D	40

【表 10】

39	2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-3,2-ベンゾオキサゼピン		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.20 (s, 2H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.27–7.15 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (td, $J = 3.0, 13.3$ Hz, 2H), 4.24–4.18 (m, 2H), 3.27–3.22 (m, 2H), 3.03–2.91 (m, 3H), 1.87–1.69 (m, 4H)	357.3	B	10
40	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 0.5$ Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (dd, $J = 5.6, 4.4$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.03 (ddd, $J = 13.7, 6.1, 3.9$ Hz, 2H), 3.48 (ddd, $J = 13.4, 9.7, 3.4$ Hz, 2H), 2.25–2.19 (m, 2H), 1.59 (ddd, $J = 13.7, 9.6, 3.9$ Hz, 2H), 1.36 (s, 3H)	397.3	C	20
41	4-(4-メチルテトラヒドロピラン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.69–8.66 (m, 2H), 4.82 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 4.65–4.61 (m, 2H), 4.18–4.15 (m, 2H), 3.78–3.73 (m, 2H), 3.62–3.56 (m, 2H), 2.16–2.10 (m, 2H), 1.63–1.57 (m, 2H), 1.35 (s, 3H)	302.2	C	30
42	4-(3-メチルテトラヒドロフラン-3-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64–4.61 (m, 2H), 4.10–4.04 (m, 3H), 3.97–3.88 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.38–2.31 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J = 12.3, 7.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 3H)	288.4	C	40
43	4-(2-メトキシ-2-メチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 8.68–8.54 (m, 2H), 5.27–5.19 (m, 1H), 4.83–4.75 (m, 1H), 4.64–4.48 (m, 3H), 4.13–4.05 (m, 1H), 3.26–2.96 (m, 3H), 1.59–1.46 (m, 6H)	276.5	C	

【表 1 1】

44	4-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-3-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.68-8.53 (m, 2H), 4.94-4.75 (m, 2H), 4.60-4.53 (m, 2H), 4.15-4.02 (m, 2H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 6H)	270.5	C
45	4-(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 2H), 1.53 (d, J = 0.6 Hz, 6H)	314.3	C
46	4-(1-シクロプロピルシクロプロパンカルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.76-8.72 (m, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 5.15-4.78 (m, 2H), 4.27-4.11 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.55-3.39 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.37-0.31 (m, 2H), 0.15-0.04 (m, 2H)	284.2	C
47	4-(4,4,4-トリフルオロ-2,2-ジメチルブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.72 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.03-4.01 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 6H)	328.5	C
48	4-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロパンカルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.75 (s, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 5.09-4.80 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 2H), 4.16-3.93 (m, 2H), 1.37-1.34 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H)	312.1	C
49	4-[1-(ジフルオロメチル)シクロブタンカルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.76-8.74 (m, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 6.52-6.23 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 3H), 4.69-4.66 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.83-3.80 (m, 1H), 2.49-2.25 (m, 4H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H)	308.3	C

10

20

30

40

【表 1 2】

50	4-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-シクロプロパンカルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 8.78-8.72 (m, 1H), 8.68-8.63 (m, 1H), 4.95-4.68 (m, 4H), 4.03-3.86 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.38-1.33 (m, 3H)	294.3	C
51	4-[2,2-ジメチル-3-(トリフルオロメトキシ)プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.39-1.36 (m, 6H)	344.3	C
52	(3R)-4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.10 (dd, J = 57.3, 55.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.54 (dd, J = 13.3, 5.4 Hz, 1H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.34 (dd, J = 13.3, 11.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 21.2 Hz, 9H)	310.4	D
53	4-[1-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.72-8.40 (m, 2H), 4.81-3.84 (m, 6H), 2.71-1.81 (m, 6H)	326.5	C
54	4-(2,2-ジメチルブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz; CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)	274.18	C
55	3,3-ジフルオロ-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.27-5.95 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.46-4.41 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 1.38 (s, 6H)	289.3	D

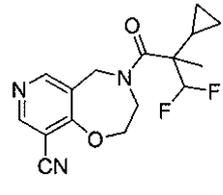
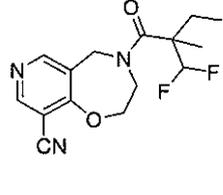
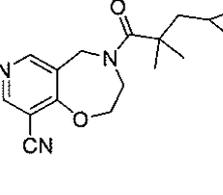
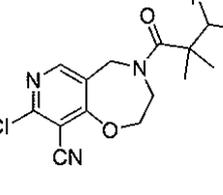
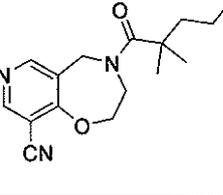
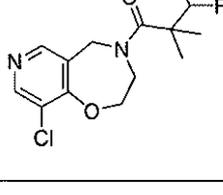
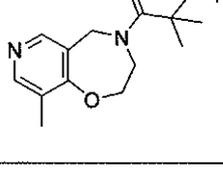
10

20

30

40

【表 13】

56	4-(2-シクロプロピル-3,3-ジフルオロ-2-メチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			322.2	C
57	4-(2-(ジフルオロメチル)-2-メチルブタノイル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			310.3	D
58	4-(3-シクロプロピル-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			300.4	D
59	8-クロロ-4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			330.3	D
60	4-(4-フルオロ-2,2-ジメチル-ブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			292.3	C
61	1-(9-クロロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン			305.2	C
62	3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-1-(9-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)プロパン-1-オン			285.3	C

10

20

30

40

【表 1 4】

63	4-(1-エチルシクロ プロパンカルボニ ル)-3,5-ジヒドロ- 2H-ピリド[3,4- f][1,4]オキサゼピ ン-9-カルボニトリ ル			272.3	C
64	4-(1-エチルシクロ ブタンカルボニ ル)-3,5-ジヒドロ- 2H-ピリド[3,4- f][1,4]オキサゼピ ン-9-カルボニトリ ル			286.3	C
65	4-[(1S,2R)-1,2-ジ メチルシクロプロ パンカルボニル]- 3,5-ジヒドロ-2H- ピリド[3,4-f][1,4] オキサゼピン-9-カ ルボニトリル			272.3	C
66	3,3-ジフルオロ- 2,2-ジメチル-1-[8- (トリフルオロメ チル)-3,5-ジヒド ロ-2H-ピリド[3,4- f][1,4]オキサゼピ ン-4-イル]プロパ ン-1-オン			339.3	C
67	4-[2-メチル-2-(ト リフルオロメチル )ブタノイル]-3,5- ジヒドロ-2H-ピリ ド[3,4f][1,4]オキ サゼピン-9-カルボ ニトリル			328.3	B
68	3,3-ジフルオロ-1- (8-フルオロ-3,5-ジ ヒドロ-2H-1,4-ベ ンゾオキサゼピン -4-イル)-2,2-ジメ チル-プロパン-1- オン			288.3	C
69	4-[2-メチル-2-(ト リフルオロメトキ シ)プロパノイル]- 3,5-ジヒドロ-2H- ピリド[3,4-f][1,4] オキサゼピン-9-カ ルボニトリル			330.3	C

10

20

30

40

【表 15】

70	4-(9-フルオロ-2,3-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-3,3-ジメチル-4-オキソブタンニトリル			278.3	C
71	4-(9-フルオロ-2,3-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)-2,3,3-トリメチル-4-オキソブタンニトリル			292.3	C
72	4-(3-シアノ-2,2-ジメチルプロパノイル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			299.3	C
73	3-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボニル)-3-メチル-ペンタンニトリル			292.3	C
74	4-[2-(シアノメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			299.3	C
75	(3R)-4-(2,2-ジメチルブタノイル)-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			288.3	C
76	(3R)-3-メチル-4-(2-メチルブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			274.3	C

10

20

30

40

【表 16】

77	(3R)-4-(3-フルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		292.3	D
78	(3R)-4-(2,2-ジメチルプロパノイル)-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		274.1	D
79	3,3,3-トリフルオロ-1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		307.1	B
80	1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オン		253.3	D
81	4-(2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)-2-メチルプロパノイル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		302.3	C
82	4-[2-(2-(ジフルオロメチル)シクロプロピル)-2-メチルプロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		335.4	C
83	4-[2-(2-シアノシクロプロピル)-2-メチルプロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		311.3	C

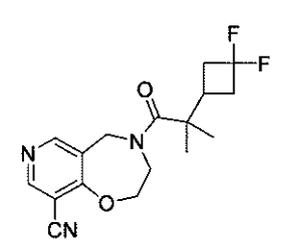
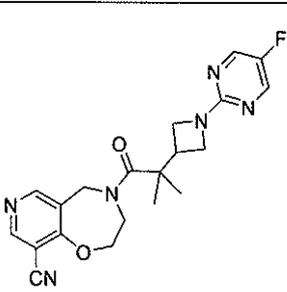
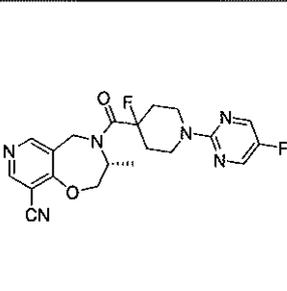
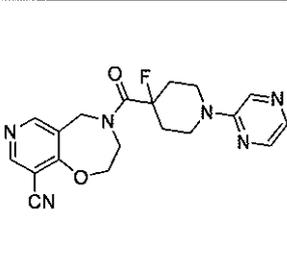
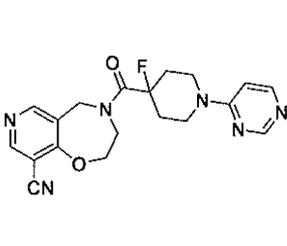
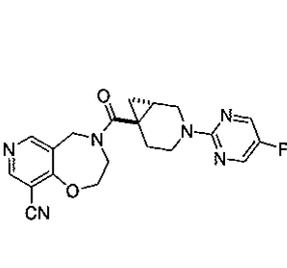
10

20

30

40

【表 17】

84	4-[2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-メチル-プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			336.2	C
85	4-[2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼチジン-3-イル]-2-メチル-プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			397.4	C
86	(3R)-4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			415.4	B
87	4-(4-フルオロ-1-ピラジン-2-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			383.4	B
88	4-(4-フルオロ-1-ピリミジン-4-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			383.4	B
89	4-(cis-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			395.4	C

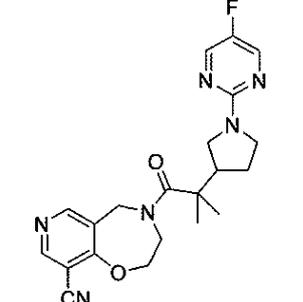
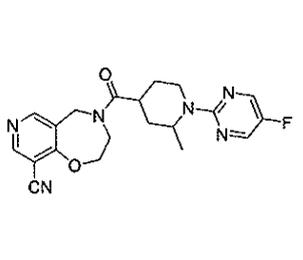
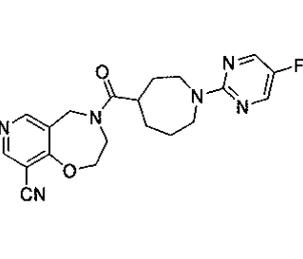
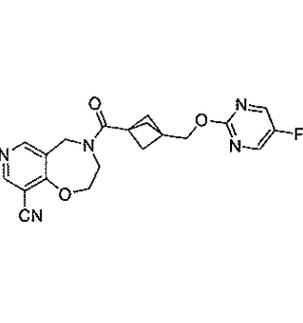
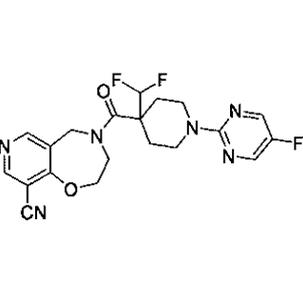
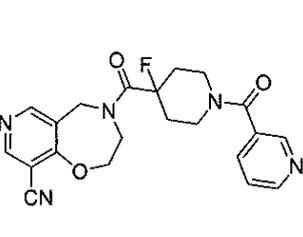
10

20

30

40

【表 18】

90	4-[2-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]-2-メチル-プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			411.4	C
91	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			397.4	C
92	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)アゼパン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			397.4	C
93	4-(3-(((5-フルオロピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			396.3	C
94	4-[4-(ジフルオロメチル)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			433.3	C
95	4-[4-フルオロ-1-(ピリジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			410.3	B

10

20

30

40

【表 19】

96	4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			433.3	D
97	4-(4-フルオロ-1-キナゾリン-2-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			433.4	W
98	4-[4-エチル-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			411.4	W
99	4-[7,7-ジフルオロ-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			431.1	C
100	4-[1-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.4	W
101	4-[4-フルオロ-1-(5-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			413.4	W

10

20

30

40

【表 20】

102	4-[1-[5-(ジフルオロメトキシ)ピリミジン-2-イル]-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		449.4	W
103	4-[4-フルオロ-1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		413.3	W
104	(3R)-4-(1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		397.3	B
105	(3R)-4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-カルボニル]-3-メチル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		427.4	D
106	4-(4-フルオロ-1-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		422.3	W

10

20

30

40

【表 2 1】

107	4-[4-フルオロ-1-(1-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-6-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			436.4	AJ
108	4-[4-フルオロ-1-(5-メチルピロロ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			436.2	AJ
109	4-(4-フルオロ-1-イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			422.3	AJ
110	4-(4-フルオロ-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			422.3	W
111	4-[1-(6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.4	W

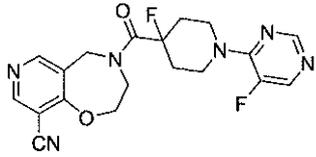
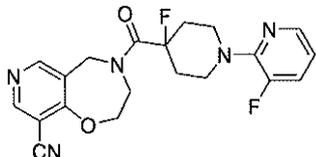
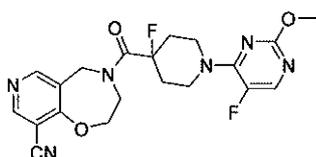
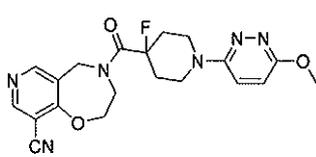
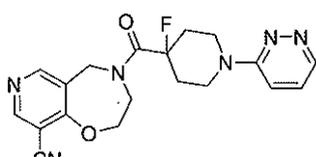
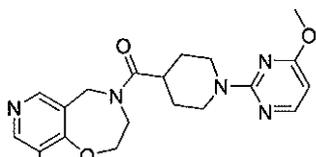
10

20

30

40

【表 2 2】

112	4-(4-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			401.1	W
113	4-[4-フルオロ-1-(3-フルオロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			400.3	AJ
114	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			431.3	W
115	4-[4-フルオロ-1-(6-メトキシピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			413.4	AJ
116	4-(4-フルオロ-1-ピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			383.3	AJ
117	4-[1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			395.3	W

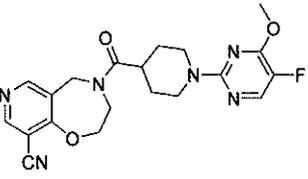
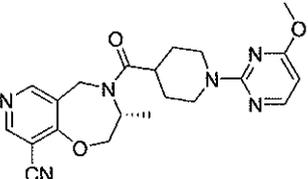
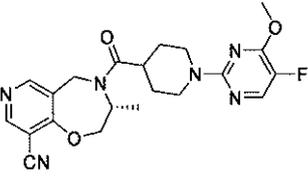
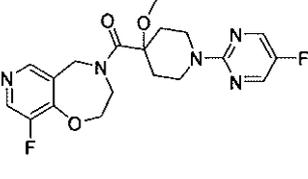
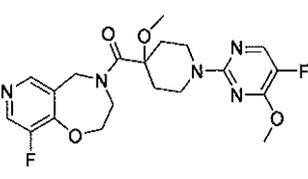
10

20

30

40

【表 2 3】

118	4-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			413.3	W
119	(3R)-4-(1-(4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			409.4	W
120	(3R)-4-(1-(5-フルオロ-4-メトキシピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			427.3	W
121	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-4-ピペリジル]メタノン			406.3	W
122	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-4-ピペリジル]メタノン			436.3	W

10

20

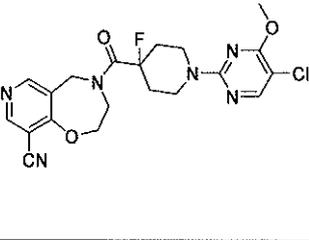
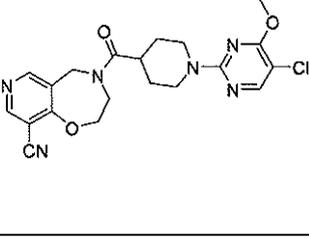
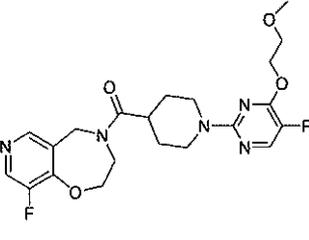
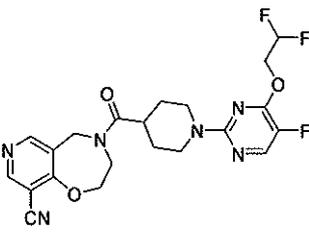
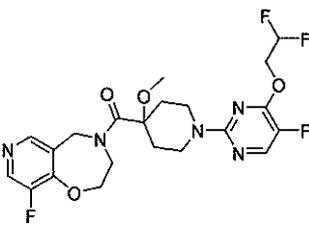
30

40

【表 2 4】

123	4-[4-フルオロ-1-[5-フルオロ-4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			430.4	W	10
124	4-[1-[4-(シクロプロピルアミノ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			456.4	W	20
125	4-[1-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			481.4	W	30
126	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-メチルスルファニル-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			447.3	W	40
127	4-[1-[4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			502.5	W	

【表 2 5】

128	4-[1-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			447.3	W	
129	4-[1-(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			429.3	W	
130	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[1-[5-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]メタノン			450.4	W	
131	4-(1-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			463.4	W	
132	(1-(4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-イル)(9-フルオロ-2,3-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4(5H)-イル)メタノン			486.4	W	

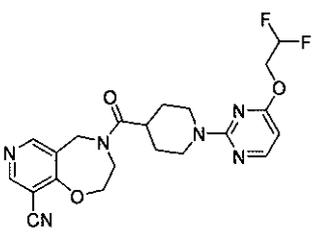
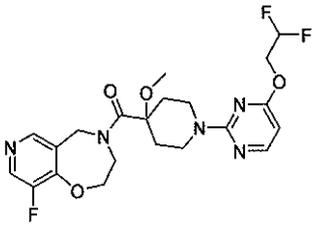
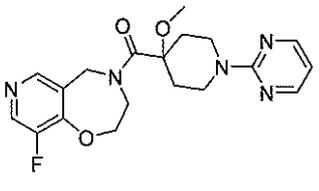
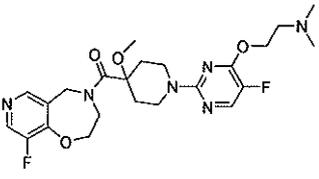
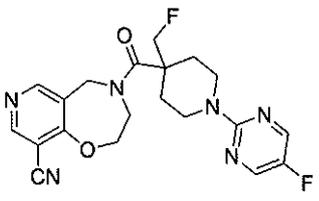
10

20

30

40

【表 2 6】

133	4-[1-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			445.4	W
134	[1-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)ピリミジン-2-イル]-4-メトキシ-4-ピペリジル]-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタノン			468.4	W
135	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-(4-メトキシ-1-ピリミジン-2-イル-4-ピペリジル)メタノン			388.2	W
136	[1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル]-4-メトキシ-4-ピペリジル]-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタノン			493.3	W
137	4-(4-(フルオロメチル)-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			415.4	C

10

20

30

40

【表 27】

138	4-(3,3-ジフルオロ-1-メチル-シクロブタンカルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		308.5	C
139	4-[1-(ジフルオロメチル)シクロプロパンカルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		294.2	C
140	4-(1-フルオロシクロプロパンカルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		262.5	C
141	4-(4,4,4-トリフルオロ-2-メチル-ブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		314.6	C
142	4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-ブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		310.6	C
143	4-(2,2,3,3,4,4,4-ヘプタフルオロブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		372.5	C
144	4-(3-フルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		278.6	C

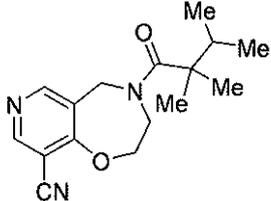
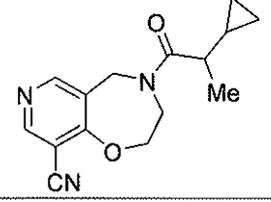
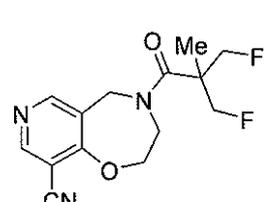
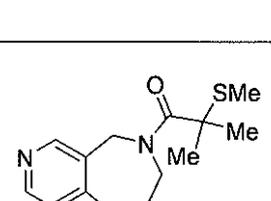
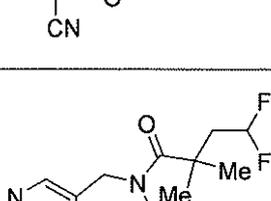
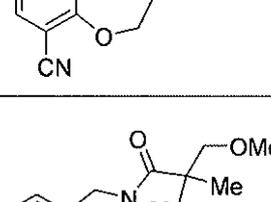
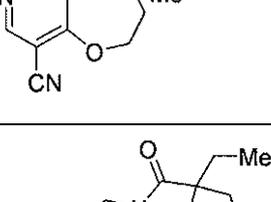
10

20

30

40

【表 28】

145	4-(2,2,3-トリメチルブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		288.6	C
146	4-(2-シクロプロピルプロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		272.5	C
147	4-[3-フルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチル-プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		296.6	C
148	4-(2-メチル-2-メチルスルファニルプロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		292.6	C
149	4-(4,4-ジフルオロ-2,2-ジメチル-ブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		310.5	C
150	4-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		290.5	C
151	4-(2-エチル-2-メチル-ブタノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		288.6	C

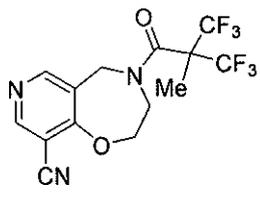
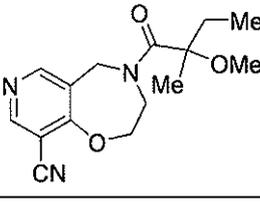
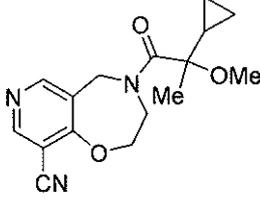
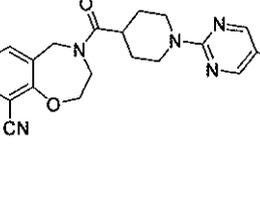
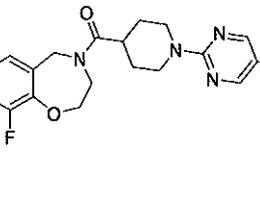
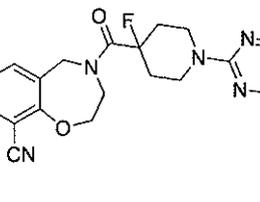
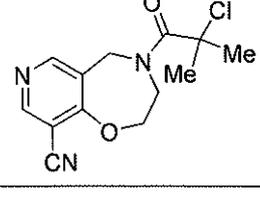
10

20

30

40

【表 29】

152	4-[3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			368.2	C
153	4-(2-メトキシ-2-メチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			290.7	C
154	4-(2-シクロプロピル-2-メトキシ-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			302.8	C
155	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			383.5	C
156	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]メタノン			376.6	C
157	4-(4-フルオロ-1-ピリミジン-2-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			383.66	C
158	4-(2-クロロ-2-メチル-プロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			280.19	C

10

20

30

40

【表 3 0】

159	2-[4-フルオロ-4-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボニル)-1-ピペリジル]ピリミジン-5-カルボニトリル		401.64	C
160	2-[4-フルオロ-4-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボニル)-1-ピペリジル]ピリミジン-4-カルボニトリル		401.69	C
161	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		401.64	W
162	4-[4-フルオロ-1-(4-メチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		397.69	W
163	4-[4-フルオロ-1-(5-メチルピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		397.69	W
164	4-[1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		417.32	W

10

20

30

40

【表 3 1】

165	4-[1-(5,7-ジヒドロフロ[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			425.72	W
166	4-[4-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.71	W
167	4-[4-フルオロ-1-[4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			451.52	W
168	4-[4-フルオロ-1-[4-メチル-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			465.64	W
169	4-[4-フルオロ-1-(9-メチルプリン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			437.70	W

10

20

30

40

【表 3 2】

170	4-[4-フルオロ-1-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			451.56	W
171	4-[4-フルオロ-1-[2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			451.61	W
172	4-[4-フルオロ-1-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			413.7	W
173	4-[4-フルオロ-1-(5-メチルオキサゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			414.42	C
174	イソブチル 4-(9-シアノ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボニル)-4-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート			405.76	D
175	4-(2,2-ジメチルプロパノイル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			260.56	D

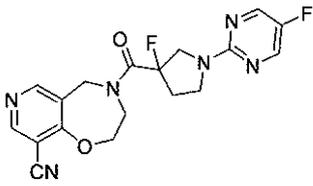
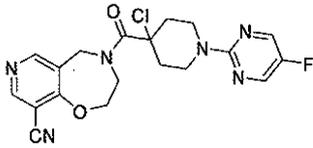
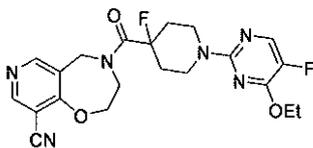
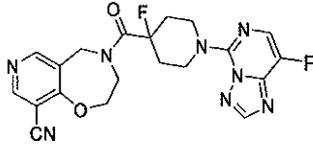
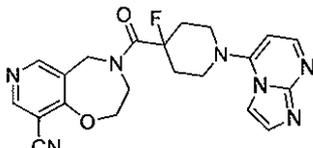
10

20

30

40

【表 3 3】

176	4-[3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピロリジン-3-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		387.57	C
177	4-[4-クロロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		417.23	C
178	4-[1-(4-エトキシ-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		445.47	W
179	4-[4-フルオロ-1-(8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			
180	4-(4-フルオロ-1-イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-5-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		422.7	W

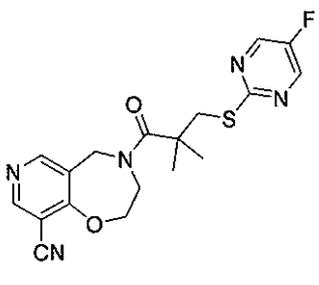
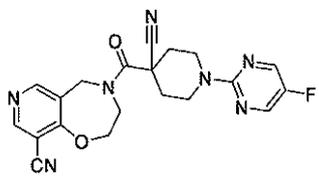
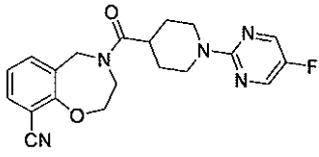
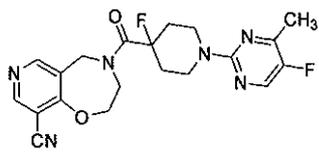
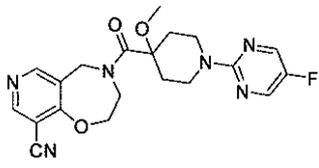
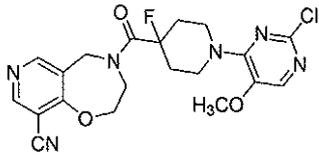
10

20

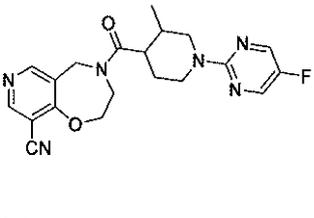
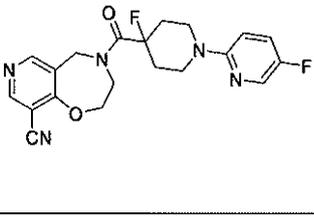
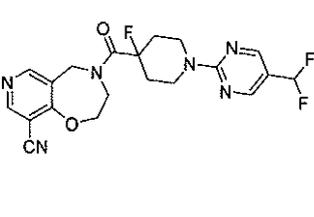
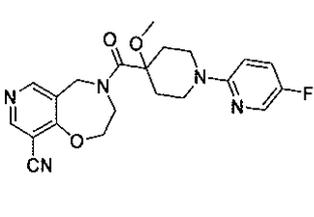
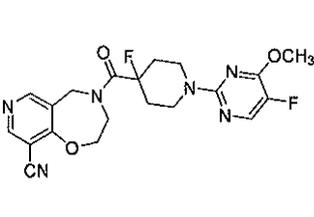
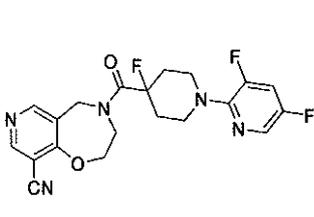
30

40

【表 3 4】

181	4-[3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)スルファニル-2,2-ジメチル-プロパノイル-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			388.4	C	
182	4-[4-シアノ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			408.4	C	10
183	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサゼピン-9-カルボニトリル			382.4	B	20
184	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-メチル-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			414.4	W	30
185	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			413.4	W	
186	4-[1-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			447.4	W	40

【表 3 5】

187	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		397.4	C
188	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロ-2-ピリジル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		400.4	W
189	4-[1-(5-(ジフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		433.4	W
190	4-[1-(5-フルオロ-2-ピリジル)-4-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		412.4	W
191	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		431.4	W
192	4-[1-(3,5-ジフルオロ-2-ピリジル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		418.4	W

10

20

30

40

【表 3 6】

193	4-[1-(5,6-ジフルオロ-3-ピリジル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		418.4	AJ	
194	4-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		443.4	W	10
195	4-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		457.4	W	20
196	4-[4-フルオロ-1-(5-フルオロ-4-メトキシ-6-メチル-ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		445.4	W	30
197	4-[4-フルオロ-1-(4-メトキシキナゾリン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		463.4	AJ	40

【表 3 7】

198	4-(4-フルオロ-1-キノキサリン-2-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			433.4	AJ
199	4-[4-フルオロ-1-(3-イソキノリル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			432.4	AJ
200	4-[4-フルオロ-1-(2-キノリル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			432.4	AJ
201	4-[1-(4-シクロプロピル-5-フルオロ-ピリミジン-2-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			441.4	W
202	4-[1-(2-クロロ-5-フルオロ-ピリミジン-4-イル)-4-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			435.4	W
203	[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンゾアゼピン-2-イル)メタン			355.4	C

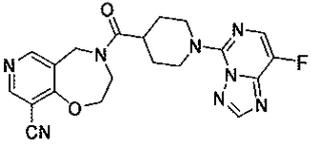
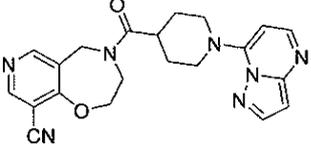
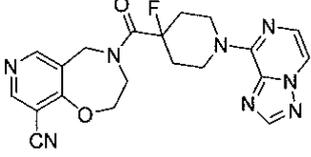
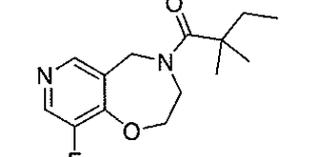
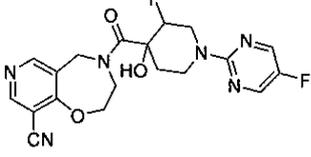
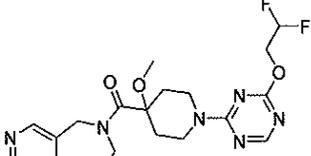
10

20

30

40

【表 3 8】

204	4-[1-(8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル				
205	4-(1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			404.4	W
206	4-[4-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.1	W
207	1-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-2,2-ジメチル-ブタン-1-オン			267.3	B
208	4-[3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			417.4	B
209	[1-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-メトキシ-4-ピペリジル]-9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタン			469.4	W

10

20

30

40

【表 3 9】

210	[1-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-1,3,5-トリアジン-2-イル]-4-ピペリジル]-9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタノン			439.4	W
211	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			399.4	W
212	4-[4-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.2	W
213	4-[3,3,4-トリフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			437.3	D
214	4-[3,3-ジフルオロ-4-メチル-1-ピリミジン-2-イル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			415.3	D

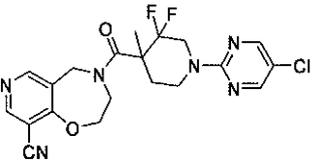
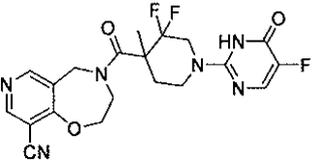
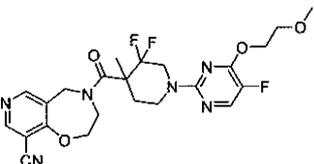
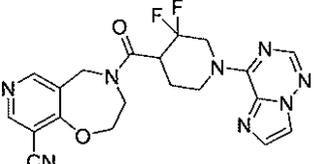
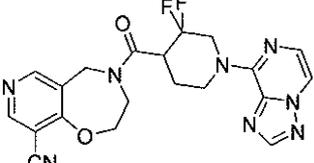
10

20

30

40

【表 4 0】

215	4-(1-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3,3-ジフルオロ-4-メチルピペリジン-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			449.3	D
216	4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロ-6-オキノ-1H-ピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			449.3	W
217	4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロ-4-(2-メトキシエトキシ)ピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			507.4	W
218	4-(3,3-ジフルオロ-1-イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			441.4	W
219	4-[3,3-ジフルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			441.3	W

10

20

30

40

【表 4 1】

220	4-(3,3-ジフルオロ-1-ピラゾロ[1,5-a][1,3,5]トリアジン-4-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		441.4	W
221	4-(3,3-ジフルオロ-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		440.4	W
222	4-[3,3-ジフルオロ-4-メチル-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		455.1	W
223	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メチル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		415.4	D
224	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(2-メチル-3-オキソ-ピリダジン-4-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		435.0 [M+Na] <sup>+</sup>	AJ

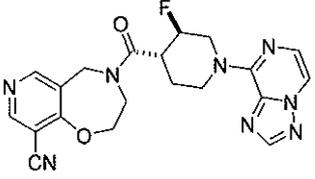
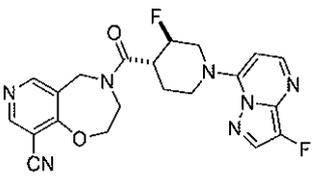
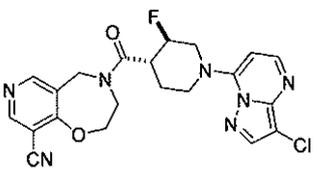
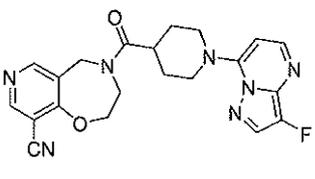
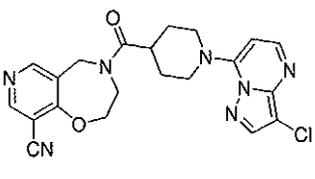
10

20

30

40

【表 4 2】

225	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.1	W
226	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			440.1	W
227	4-[1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-(3,4)-trans-3-フルオロ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			456.1	W
228	4-[1-(3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			422.1	W
229	4-[1-(3-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			438.2	W

10

20

30

40

【表 4 3】

230	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]スピロ[2,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-3,1'-シクロプロパン]-9-カルボニトリル		409.1	D
231	4-[4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1,4-オキサゼパン-7-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		399.4	W
232	4-[4-フルオロ-1-[4-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		481.4	W
233	4-[1-(4-シクロプロピル-5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル		453.4	W
234	3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-4-ピペリジル]メタノン		388.4	W
235	3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-メトキシ-4-ピペリジル]メタノン		418.4	W

10

20

30

40

【表 4 4】

236	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]メタノン			406.4	W
237	[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]-(1,3,4,5-テトラヒドロ-2-ベンゾアゼピン-2-イル)メタノン			385.4	W
238	3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル-[1-(5-フルオロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-4-ペペリジル]メタノン			388.4	W
239	4-(4-メトキシ-1-ピリミジン-2-イル-ピペリジン-4-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			395.4	W
240	4-(2-メチルテトラヒドロピラン-2-カルボニル)-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			301.3	B
241	4-[(3,4)-cis-3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			401.4	W

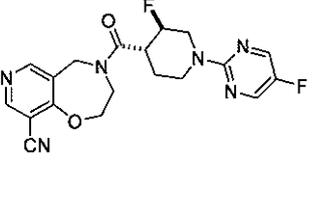
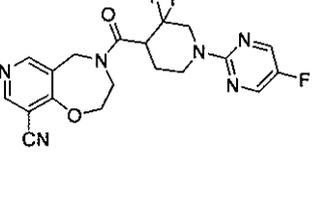
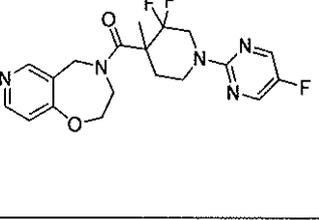
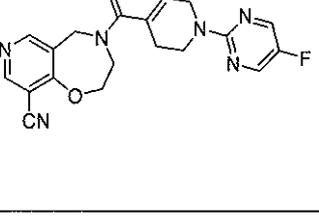
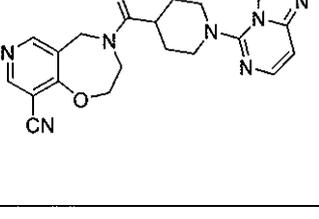
10

20

30

40

【表 4 5】

242	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			401.4	B
243	4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			419.4	W
244	[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-メチル-4-ピペリジル]-(3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタノン			407.4	B
245	4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			381.4	B
246	4-[3,3-ジフルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			441.4	W

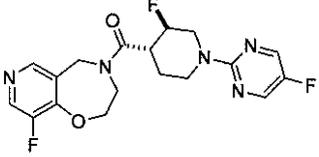
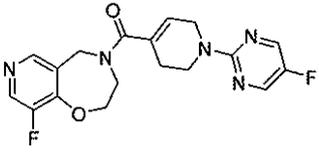
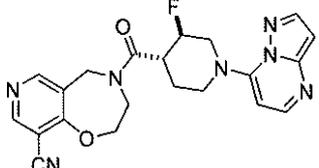
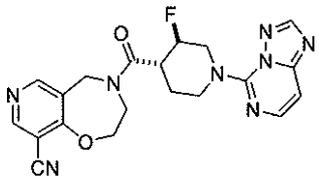
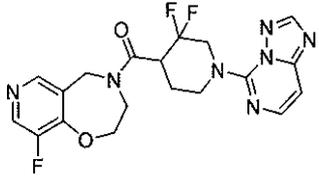
10

20

30

40

【表 4 6】

247	9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]メタノン			394.4	B
248	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-4-イル]メタノン			374.4	B
249	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			422.4	W
250	4-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル			423.4	W
251	[3,3-ジフルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル)-4-ピペリジル]-9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタノン			434.4	W

10

20

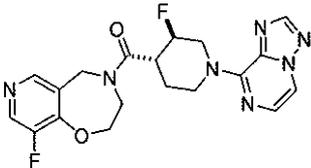
30

40

【表 47】

252	(3,3-ジフルオロ-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-4-ピペリジル)-(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)メタノン			433.4	W	
253	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル-4-ピペリジル]メタノン			415.4	W	10
254	3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]メタノン			376.4	B	20
255	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-イル-4-ピペリジル)メタノン			416.4	W	30
256	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-(3-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-4-ピペリジル]メタノン			433.4	W	40

【表 4 8】

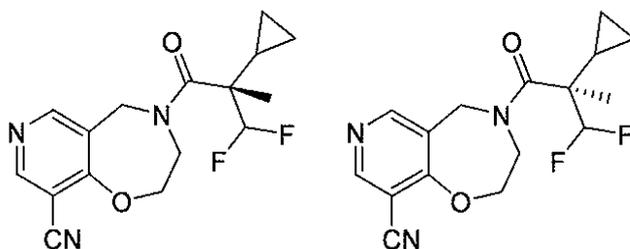
257	(9-フルオロ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-[(3,4)-trans-3-フルオロ-1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピラジン-8-イル)-4-ピペリジル]メタノン			416.4	B
-----	---	---	--	-------	---

10

## 【0468】

実施例 258 および 259 : 4 - [ ( 2 S ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ) ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル および 4 - [ ( 2 R ) - 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ) ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化 7 1】



20

## 【0469】

ラセミ 4 - ( 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：機器：Thar SFC 80 分取 SFC；カラム：Chiralpak AD-H、250 × 30 mm、内径 5 μm；移動相 A：CO<sub>2</sub>、移動相 B：EtOH；グラジエント：B% = 25%；流速：65 g/分；波長：220 nm；カラム温度：40；システム背圧：100 bar；を用いる SFC によって分離し、2つの鏡像異性体を得た。

30

## 【0470】

4 - ( 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 258 )。淡黄色の油として単離された。LCMS: m/z = 322.3 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0471】

4 - ( 2 - シクロプロピル - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 259 )。淡黄色の油として単離された。LCMS: m/z = 322.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0472】

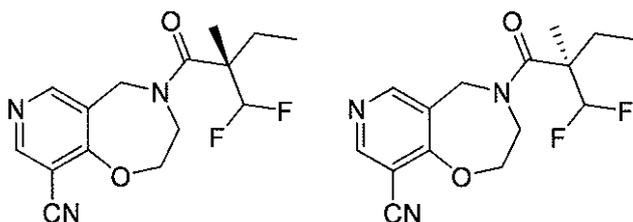
〔実施例 260 および 261〕

4 - [ ( 2 S ) - 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルブタノイル ) ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル および 4 - [ ( 2 R ) - 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルブタノイル ) ] - 2 , 3

50

, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニ  
トリルの製造

【化 7 2】



10

【 0 4 7 3 】

ラセミ 4 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルブタノイル ) - 2 , 3 , 4 , 5 -  
テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、  
以下の条件：機器：Thar SFC 80 分取 SFC；カラム：Chiralpak AD-H、  
250 x 30 mm、内径 5 μm；移動相 A：CO<sub>2</sub>、移動相 B：EtOH；グラ  
ジエント：B % = 35 % 流速：65 g / 分；波長：220 nm；カラム温度：40  
；シ  
ステム背圧：100 bar；により SFC によって分離し、2 つの鏡像異性体を得た。

【 0 4 7 4 】

4 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルブタノイル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ  
ヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶  
出ピーク、実施例 260 )。黄色の油として単離された。LCMS: m/z = 310.3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【 0 4 7 5 】

4 - ( 2 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルブタノイル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ  
ヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の  
溶出ピーク、実施例 261 )。黄色の油として単離された。LCMS: m/z = 310.3 [M+H]<sup>+</sup>.

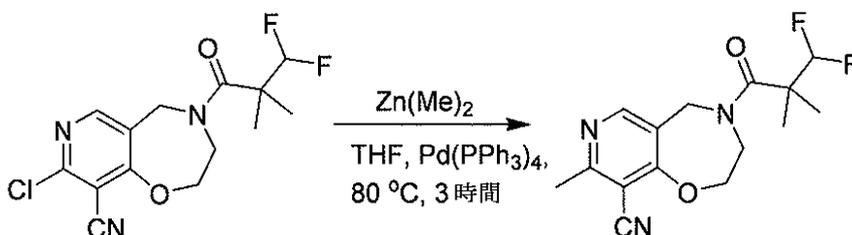
【 0 4 7 6 】

〔 実施例 262 〕

4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プロパノイル ) - 8 - メチル - 3 , 5 -  
ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル  
の製造

30

【化 7 3】



40

THF ( 3 mL ) 中の 8 - クロロ - 4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 , 2 - ジメチル - プ  
ロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピ  
ン - 9 - カルボニトリル ( 30 mg、0.091 mmol ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、Pd ( P  
P h<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 11 mg、0.0091 mmol )、次いで Zn ( Me )<sub>2</sub> ( 1 M、91  
μL ) を加え、この反応混合物を 80 で 3 時間、攪拌した。次に、この反応混合物を水  
( 5 mL ) により希釈し、EtOAc ( 3 x 5 mL ) により抽出した。有機層を合わせて  
、ブライン ( 5 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮  
した。得られた残留物を以下の分取 HPLC 条件 (カラム：Nano-micro Kr  
o m a s i l C 18 100 x 30 mm 5 μm；移動相：[ A - TFA / H<sub>2</sub>O = 0  
. 075 % v / v；B - ACN ]、グラジエント B %：10 分間をかけて 15 % ~ 40

50

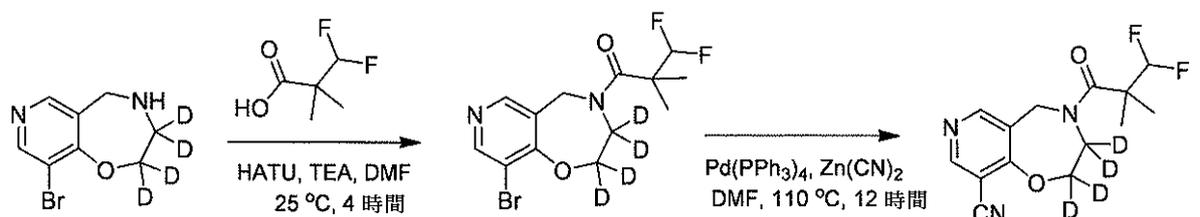
%)を用いる分取HPLCによって精製した。所望の生成物を含むフラクションを飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液でpH=7に調節し、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。LCMS: m/z = 310.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【0477】

〔実施例263〕

2,2,3,3-テトラジュウテリオ-4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-5H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルの製造

【化74】



10

【0478】

9-プロモ-2,2,3,3-テトラジュウテリオ-4,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン: 表題化合物を、9-プロモ-2,2,3,3-テトラジュウテリオ-4,5-ジヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン(600mg、2.57mmol)および3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン酸(391mg、2.83mmol)を使用する方法Cを使用して製造した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1~1:1)によって精製して、表題化合物を黄色シロップ状物として得た。LCMS: m/z = 352.9 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0479】

2,2,3,3-テトラジュウテリオ-4-(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパノイル)-5H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル: 1-(9-プロモ-2,2,3,3-テトラジュウテリオ-5H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチル-プロパン-1-オン(500mg、1.42mmol)の無水DMF(20mL)溶液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(491mg、424.69μmol)およびZn(CN)<sub>2</sub>(183mg、1.56mmol)を加えた。この反応混合物を100℃まで加熱し、N<sub>2</sub>下で12時間、撹拌した。この反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、濾過して、減圧下で濃縮した。濾液を水(40mL)およびブライン(40mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1~1:1)によって精製して、粗生成物(92% HPLC純度)を得た。粗生成物は、以下の条件: カラム: Xtimate C18 150×25mm 5μm; 移動相: [水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 10.5分間かけて、20%~50%を用いる分取HPLCによってさらに精製した。溶離液をEtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン(10mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.65(s, 1H), 8.59(s, 1H), 6.09(t, J=56.0Hz, 1H), 4.78(s, 2H), 1.38(s, 6H)。LCMS: m/z = 300.3 [M+H]<sup>+</sup>.

30

40

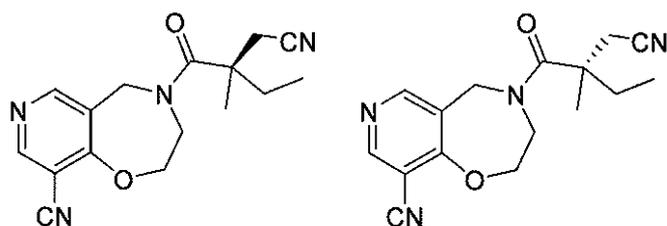
【0480】

〔実施例264および265〕

4-[(2S)-2-(シアノメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルおよび4-[(2R)-2-(シアノメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-

50

2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルの製造  
【化75】



10

## 【0481】

ラセミ4-[2-(シアノメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルは、以下の条件下：機器：Thar SFC80分取SFC；カラム：Chiralpak AD-H、250×30mm、内径5μm；移動相A：CO<sub>2</sub>、移動相B：MeOH；グラジエント：B%=42%；流速：70g/分；波長：220nm；カラム温度：40；システム背圧：100barでSFCによって分離し、2つの鏡像異性体を得た。

## 【0482】

4-[2-(シアノメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル（最初の溶出ピーク、実施例264）。無色の油として単離された。LCMS: m/z = 299.1, [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0483】

4-[2-(シアノメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル（2番目の溶出ピーク、実施例265）。無色の油として単離された。LCMS: m/z = 299.1 [M+H]<sup>+</sup>。

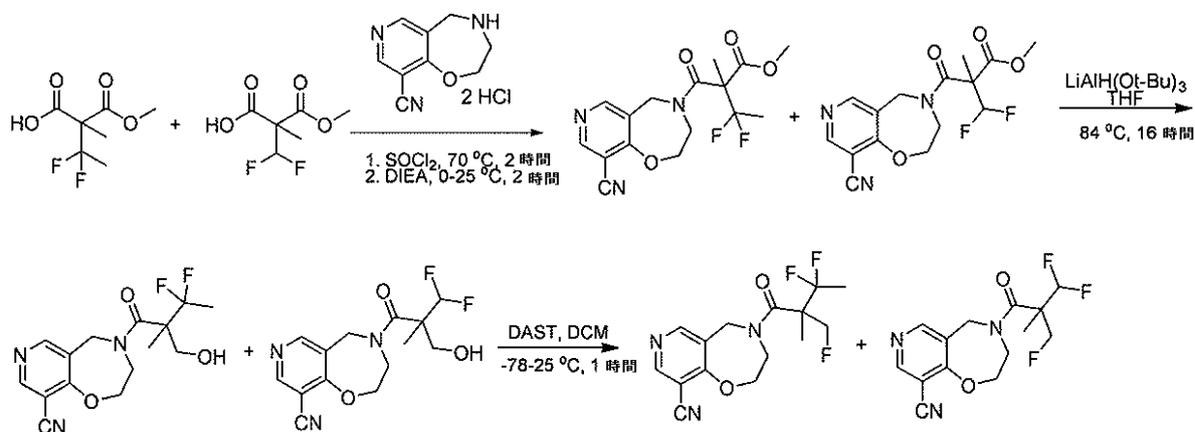
## 【0484】

〔実施例266および267〕

4-[3,3-ジフルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチル-プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル（実施例266）および4-[3,3-ジフルオロ-2-(フルオロメチル)-2-メチル-ブタノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル（実施例267）の製造

30

## 【化76】



40

## 【0485】

2-(9-シアノ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチル-ブタノエートおよびメチル2-(9-シアノ-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-4-カルボニル)-3,3-ジフルオロ-2-メチル-ブタノエート

50

ソアゼピン - 4 - カルボニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエート : 表題化合物を、方法 D を使用することにより製造し、メチル 2 - ( 9 - シアノ - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 4 - カルボニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエートおよびメチル 2 - ( 9 - シアノ - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 4 - カルボニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエート ( 290 mg、29% ; 比 = 4 : 5 ) の混合物を無色の油として得た。LC-MS: m/z = 340.3 [M+H]<sup>+</sup>; m/z = 354.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 6 】

4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリル : THF ( 7 mL ) 中のメチル 2 - ( 9 - シアノ - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 4 - カルボニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエートおよびメチル 2 - ( 9 - シアノ - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 4 - カルボニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノエート ( 0.29 g、0.82 mmol ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、25 で水素化リチウムトリ - tert - ブトキシアルミニウム ( 4.1 mmol、4.1 mL、THF 中の 1 M ) の溶液を加えた。次に、この混合物を 84 まで加熱し、16 時間、撹拌した。この混合物を 25 まで冷却し、氷冷した水性 NH<sub>4</sub> Cl ( 20 mL ) に注ぎ入れ、セライトパッドにより濾過した。フィルターケーキを EtOAc ( 3 × 10 mL ) により洗浄した。濾液をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して真空で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC ( SiO<sub>2</sub>、PE : EtOAc = 1 : 3 ) によって精製して、表題化合物の混合物 ( 100 mg、38%、比 = 1 : 1 ) を無色の油として得た。LC-MS: m/z = 312.0 [M+H]<sup>+</sup>; m/z = 326.0 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 7 】

4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( フルオロメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( フルオロメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリル : DCM ( 2 mL ) 中の 4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 80 mg、0.25 mmol ) からなる混合物に、N<sub>2</sub> 下、-78 で DAST ( 198 mg、1.23 mmol ) を加えた。この混合物を 25 まで温め、1 時間、撹拌した。この混合物を DCM ( 20 mL ) により希釈し、0 で飽和 NaHCO<sub>3</sub> を用いて、pH = 8 に調節した。有機相を分離してブライン ( 5 mL ) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を、以下の条件 : カラム : Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm ; 移動相 : [ 水 ( 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) - ACN ] ; B% : 10.5 分間かけて 25% ~ 45% を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。

【 0 4 8 8 】

4 - [ 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ( フルオロメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキシソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( HPLC における最初の溶出ピーク、実施例 266 )。無色の油として単離された。LCMS: m/z = 314.3 [M+H]<sup>+</sup>.

【 0 4 8 9 】

10

20

30

40

50

4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ( フルオロメチル ) - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( H P L C では 2 番目の溶出ピーク、実施例 2 6 7 ) 。淡黄色の油として単離された。LCMS:  $m/z = 328.3 [M+H]^+$ 。

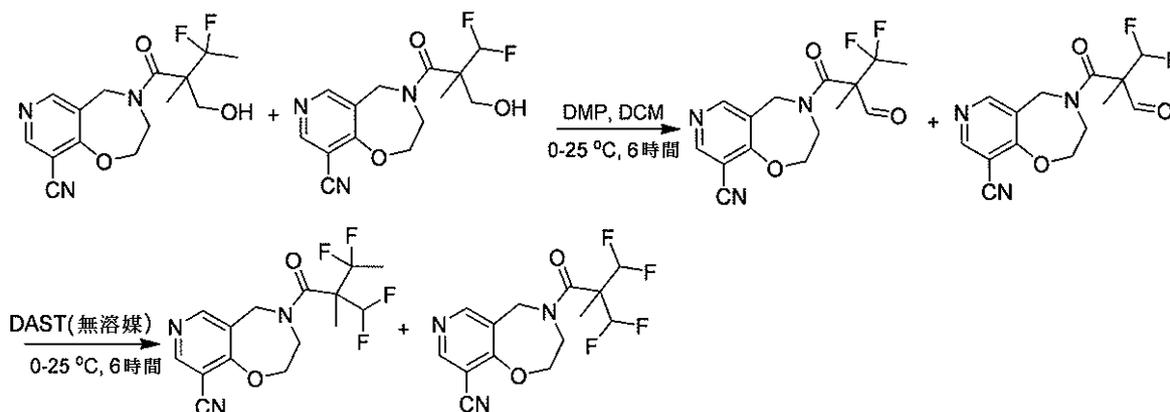
【 0 4 9 0 】

[ 実施例 2 6 8 および 2 6 9 ]

4 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 実施例 2 6 8 ) および 4 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 実施例 2 6 9 ) の製造

10

【 化 7 7 】



20

【 0 4 9 1 】

4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 2 - メチル - ブタノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 2 - メチル - プロパノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル: D C M ( 3 m L ) 中の 4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 0 . 1 g 、 3 0 7 . 4  $\mu\text{mol}$  ) からなる混合物に、 $N_2$  下、0 で D M P ( 1 4 3 m g 、 3 3 8 . 1 4  $\mu\text{mol}$  ) を添加した。この混合物を 0 で 3 時間、撹拌した。追加の D M P ( 1 4 3 m g 、 3 3 8 . 1 4  $\mu\text{mol}$  ) をこの混合物に 0 で加え、この混合物をさらに 3 時間、撹拌した。この混合物を E t O A c ( 5 0 m L ) に加え、 $Na_2S_2O_3$  水溶液 ( 1 0 m L ) 、 $NaHCO_3$  水溶液 ( 1 0 m L ) 、ブライン ( 1 0 m L ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物を分取 T L C (  $SiO_2$  、 P E : E t O A c = 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物の混合物 ( 0 . 0 7 g 、 7 1 % ) を無色の油として得た。LCMS:  $m/z = 310.0 [M+H]^+$ ;  $m/z = 324.0 [M+H]^+$ 。

30

40

【 0 4 9 2 】

4 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル: 4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 2 - メチル - ブタノイル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - ( 3 , 3 - ジフルオロ - 2 - ホルミル - 2 - メチル - プロ

50

パノイル) - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 0.12 g、371.18  $\mu\text{mol}$  ) の混合物に、 $\text{N}_2$  下、0 で無溶媒の D A S T ( 2 mL ) を添加した。この混合物を 25 で 6 時間、攪拌した。この混合物を E t O A c ( 10 mL ) により希釈し、次に、0 で飽和  $\text{NaHCO}_3$  ( 50 mL ) にゆっくりと注ぎ入れた。水相を E t O A c ( 3 x 10 mL ) により抽出した。合わせた有機相をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物は、以下の条件：カラム：W a t e r s X b r i d g e 1 5 0 x 2 5 m m 5  $\mu\text{m}$ ；移動相：[ 水 ( 10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) - A C N ]；B %：10 分間かけて 25 % ~ 35 % を用いる分取 H P L C によって精製し、表題化合物を得た。

10

## 【 0 4 9 3 】

4 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( H P L C では最初の溶出ピーク、実施例 2 6 8 )。淡黄色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 332.3$  [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 4 9 4 】

4 - [ 2 - ( ジフルオロメチル ) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( H P L C では 2 番目の溶出ピーク、実施例 2 6 9 )。淡黄色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 346.3$  [M+H]<sup>+</sup>.

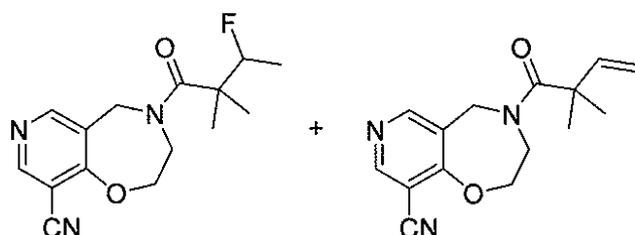
20

## 【 0 4 9 5 】

[ 実施例 2 7 0 および 2 7 1 ]

4 - ( 3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル ) - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 実施例 2 7 0 ) および 4 - ( 2, 2 - ジメチル - 3 - エノイル ) - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 実施例 2 7 1 ) の製造

【 化 7 8 】



30

## 【 0 4 9 6 】

表題化合物を、一般手順 C を使用して製造し、分取 T L C ( P E : E t O A c = 1 : 1 ) により精製し、次いで、以下の条件：機器：T h a r S F C 8 0 分取 S F C；カラム：C h i r a l c e l O J - H 2 5 0 x 3 0 m m、内径 5  $\mu\text{m}$ ；移動相 A： $\text{CO}_2$ 、移動相 B：M e O H；グラジエント：B % = 20 %；流速：48 g / 分；波長：220 nm；カラム温度：40；システム背圧：100 bar による S F C によって精製し、表題化合物を得た。

40

## 【 0 4 9 7 】

4 - ( 3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル ) - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 2 7 0 )。黄色の油として単離された。L C M S：LCMS:  $m/z$ : 292.3, [M+H]<sup>+</sup>.

## 【 0 4 9 8 】

4 - ( 2, 2 - ジメチル - 3 - エノイル ) - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例

50

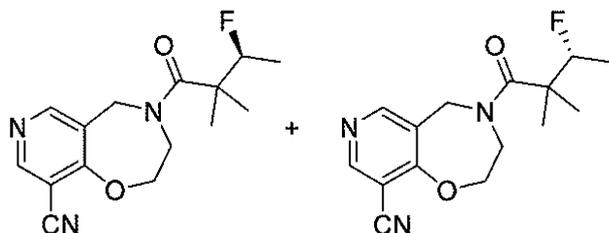
271)。黄色の油として単離された。LCMS:  $m/z = 272.3 [M+H]^+$ .

【0499】

〔実施例272および273〕

4 - [(3S) - 3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 4 - f][1, 4]オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび4 - [(3R) - 3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 4 - f][1, 4]オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

【化79】



10

【0500】

ラセミ4 - (3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル) - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 4 - f][1, 4]オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：機器：Thar SFC 80分取SFC；カラム：Chiralpak AD - H、250 × 30 mm、内径5 μm；移動相A：CO<sub>2</sub>、移動相B：MeOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)；グラジエント：B% = 25%；流速：65 g/分；波長：220 nm；カラム温度：40；システム背圧：100 bar；サイクル時間：4分間。注入量：1回の注入当たり3 mgによりSFCによって分離し、純粋な鏡像異性体を得た。

20

【0501】

4 - (3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル) - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 4 - f][1, 4]オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (最初の溶出ピーク、実施例272)を黄色の油として単離された。LCMS:  $m/z = 292.3 [M+H]^+$ .

【0502】

4 - (3 - フルオロ - 2, 2 - ジメチル - ブタノイル) - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド[3, 4 - f][1, 4]オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (2番目の溶出ピーク、実施例273)。黄色の油として単離された。LCMS:  $m/z = 292.3 [M+H]^+$ .

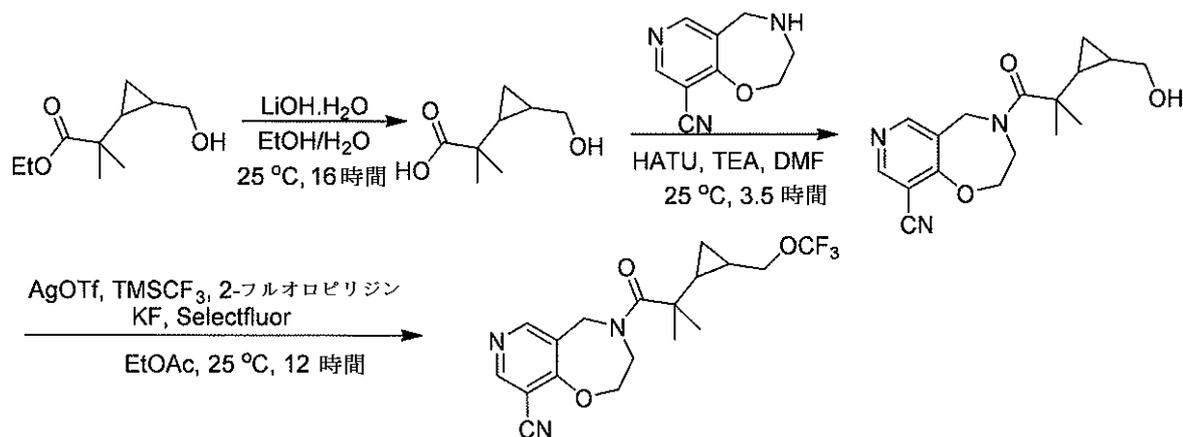
30

【0503】

〔実施例274〕

4 - (2 - メチル - 2 - ((トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル)プロパノイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド[3, 4 - f][1, 4]オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化 8 0】



10

## 【 0 5 0 4】

2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) - 2 - メチル - プロパン酸 : EtOH ( 60 mL ) および H<sub>2</sub>O ( 20 mL ) 中のエチル 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) - 2 - メチル - プロパノエート ( 6.5 g、34.90 mmol ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、25 で 1 回で、LiOH · H<sub>2</sub>O ( 8.8 g、209.40 mmol ) を加えた。この混合物を 25 で 16 時間、攪拌した。この反応混合物を MTBE ( 5 mL ) と水 ( 2 mL ) との間に分配した。有機相を分離し、水相を HCl ( 2 N ) 水溶液により pH = 3 ~ 4 に調節した。混合物を EtOAc ( 3 × 50 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 50 mL ) により洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1.5 g、27% ) を黄色の油として得た。

20

## 【 0 5 0 5】

4 - ( 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) - 2 - メチルプロパノイル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル : 方法 C を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( MTBE : MeOH = 1 : 0 ~ 30 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 0.7 g、27% ) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 316.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 5 0 6】

4 - ( 2 - メチル - 2 - ( 2 - ( (トリフルオロメトキシ)メチル)シクロプロピル)プロパノイル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル : 攪拌子を装備し、スズ箔で覆われた反応フラスコに、N<sub>2</sub> 下、AgOTf ( 733 mg、2.85 mmol )、Selectfluor ( 506 mg、1.43 mmol )、KF ( 221 mg、3.81 mmol ) および 4 - ( 2 - ( 2 - ( ヒドロキシメチル ) シクロプロピル ) - 2 - メチルプロパノイル ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 0.3 g、0.95 mmol ) を加えた。EtOAc ( 5 mL )、2 - フルオロピリジン ( 277 mg、2.85 mmol ) および TMSCF<sub>3</sub> ( 406 mg、2.85 mmol ) を、内温を 30 未満に維持しながら、水浴下、25 で連続して滴下して加えた、この反応混合物を 25 で 12 時間、攪拌した。反応混合物をシリカのプラグにより濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、得られた残留物を、以下の条件 : カラム : Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm ; 移動相 : [ 水 ( 10 mM NH<sub>4</sub>HC O<sub>3</sub> ) - ACN ] ; B % : 10.5 分間かけて 35% ~ 65% を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。LCMS: m/z = 384.2 [M+H]<sup>+</sup>。

40

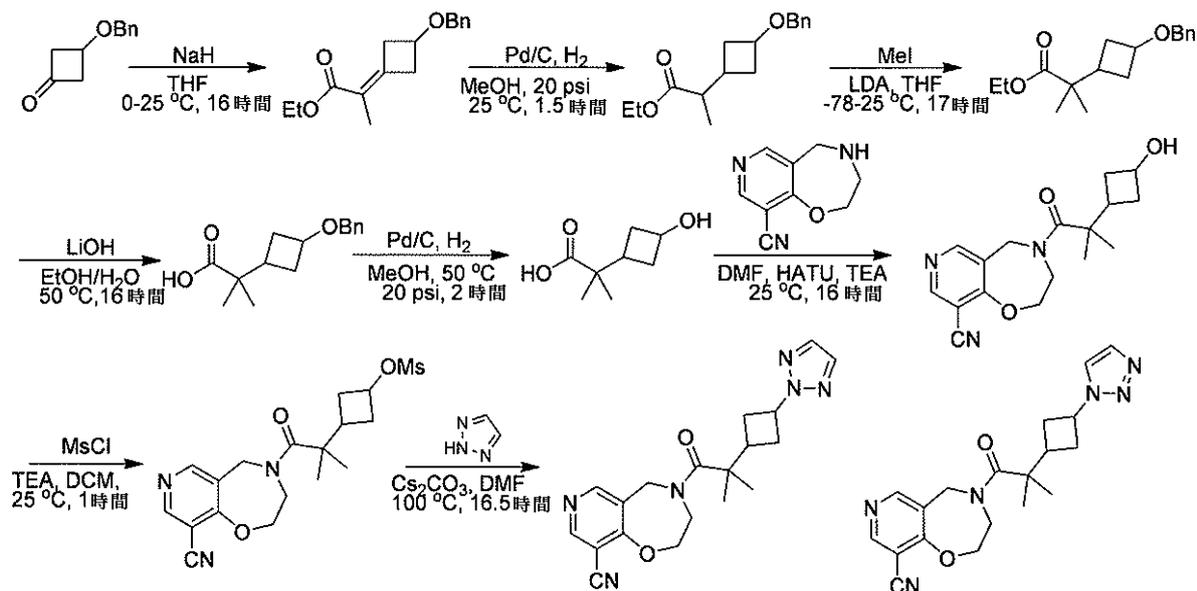
## 【 0 5 0 7】

[ 実施例 275 および 276 ]

4 - [ 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリアゾール - 2 - イル ) シクロブチル ] プロパノイル ] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3, 4 - f ] [ 1, 4 ] オキサゼピン - 9 - カ

50

ルボニトリル（実施例 275）および 4 - [ 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリアゾール - 1 - イル ) シクロブチル ] プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル（実施例 276）の製造【化 8 1】



10

20

## 【 0 5 0 8 】

エチル 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチリデン ) プロパノエート : 無水 THF ( 100 mL ) 中の NaH ( 2.7 g、68.10 mmol、鉱物油中 60% ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、0 でエチル 2 - ジエトキシホスホリルプロパノエート ( 20.3 g、85.12 mmol ) を滴下して加えた。この混合物を 0 で 1 時間、撹拌した。0 で撹拌しながら、この混合物に 3 - ベンジルオキシシクロブタン ( 10.0 g、56.75 mmol ) を滴下して加え、次に 25 まで温めて、16 時間、撹拌した。この反応混合物を 0 で飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 ( 40 mL ) によりクエンチし、水 ( 20 mL ) で希釈して EtOAc ( 3 × 50 mL ) で抽出した。合わせた有機物をブライン ( 50 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 0 ~ 30 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 14 g、95% ) を黄色の油として得た。LCMS: m/z = 261.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## 【 0 5 0 9 】

エチル 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチル ) プロパノエート : エチル 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチリデン ) プロパノエート ( 5.0 g、19.21 mmol ) の MeOH ( 400 mL ) 溶液に、N<sub>2</sub> 下で 10% Pd/C ( 1.0 g ) を加えた。この懸濁液を減圧で脱気し、H<sub>2</sub> で数回、パージした。この混合物を、H<sub>2</sub> ( 20 psi ) 下、25 で 1.5 時間、撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 5.0 g、99% ) を無色の油として得た。LCMS: m/z = 263.1 [M+H]<sup>+</sup>.

40

## 【 0 5 1 0 】

エチル 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノエート : THF ( 100 mL ) 中の LDA ( 2 M、14.29 mL ) の混合物に、N<sub>2</sub> 下、-78 でエチル 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチル ) プロパノエート ( 5.0 g、19.06 mmol ) を滴下して加えた。この混合物を -78 で 1 時間、撹拌した。MeI ( 4.1 g、28.59 mmol ) を滴下して加え、この混合物を 25 まで温め、16 時間、撹拌した。この反応混合物を 0 で飽和 NH<sub>4</sub>Cl ( 100 mL ) でクエンチし、EtOAc ( 3 × 50 mL ) により抽出した。合わせた有機層をブライン ( 40 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 0 ~ 30 : 1 ) によって精製して、表題化

50

合物 ( 3 . 7 g 、 7 0 % ) を白色固体として得た。LCMS:  $m/z = 277.2 [M+H]^+$ .

【 0 5 1 1 】

2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパン酸 : エチル 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノエート ( 1 . 2 g 、 4 . 3 4 m m o l ) の E t O H ( 1 2 m L ) 溶液に、 $N_2$  下、25 °C で、1 回で、L i O H · H <sub>2</sub> O ( 1 . 1 g 、 2 6 . 0 5 m m o l ) を加えた。この混合物を 5 0 °C で加熱し、1 6 時間、撹拌した。この混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を水 ( 1 0 m L ) により希釈し、M T B E ( 5 m L ) で抽出した。水相を 1 N H C l によって p H = 3 ~ 4 に調節し、E t O A c ( 3 × 1 5 m L ) で抽出した。合わせた有機物をブライン ( 1 5 m L ) により洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 6 2 0 m g 、 5 8 % ) を無色の油として得た。LCMS:  $m/z = 247.1 [M-H]^+$ .

10

【 0 5 1 2 】

2 - ( 3 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパン酸 : 2 - ( 3 - ベンジルオキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパン酸 ( 6 2 0 m g 、 2 . 5 0 m m o l ) の M e O H ( 2 0 m L ) 溶液に、 $N_2$  下で 1 0 % P d / C ( 2 0 0 m g ) を加えた。この懸濁液を減圧で脱気し、H <sub>2</sub> で数回、パージした。この混合物を、H <sub>2</sub> ( 2 0 p s i ) 下、5 0 °C で 2 時間、撹拌した。この混合物を濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 3 5 0 m g 、 8 8 % ) を無色の油として得た。LCMS:  $m/z = 157.1 [M-H]^+$ .

【 0 5 1 3 】

4 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル : 方法 C を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( D C M : M e O H = 1 : 0 ~ 3 0 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 8 0 m g 、 7 0 % ) を白色固体として得た。LCMS:  $m/z = 316.2 [M+H]^+$ .

20

【 0 5 1 4 】

[ 3 - [ 2 - ( 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 4 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル ] シクロブチル ] メタンスルホネート : D C M ( 1 m L ) 中の 4 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 7 0 m g 、 8 5 6 . 1 5 μ m o l ) および T E A ( 2 6 0 m g 、 2 . 5 7 m m o l ) からなる混合物に、 $N_2$  下、0 °C で M s C l ( 1 0 8 m g 、 9 4 1 . 7 6 μ m o l ) を滴下して加えた。この反応混合物を 0 °C で、3 0 分間、撹拌し、次に、2 5 °C まで温めて、1 時間、撹拌した。この反応混合物を水 ( 3 m L ) により希釈し、D C M ( 3 × 3 m L ) で抽出した。合わせた有機物をブライン ( 2 m L ) により洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 3 0 0 m g 、 8 9 % ) を黄色の油として得た。LCMS:  $m/z = 394.2 [M+H]^+$ .

30

【 0 5 1 5 】

4 - [ 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリアゾール - 2 - イル ) シクロブチル ] プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリアゾール - 1 - イル ) シクロブチル ] プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル : D M F ( 2 m L ) 中の 2 H - トリアゾール ( 7 0 . 2 1 m g 、 1 . 0 2 m m o l ) および [ 3 - [ 2 - ( 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 4 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル ] シクロブチル ] メタンスルホネート ( 2 0 0 m g 、 5 0 8 . 3 2 μ m o l ) の混合物に、 $N_2$  下、2 5 °C で、1 回で C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 4 9 7 m g 、 1 . 5 2 m m o l ) を加えた。この混合物を 2 5 °C で、3 0 分間、撹拌し、次に、1 0 0 °C まで加熱して、1 6 時間、撹拌した。この反応混合物を水 ( 5 m L ) により希釈し、E t O A c ( 3 × 3 m L ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 2 m L ) により洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物は、以下の条件 : カラム : X

40

50

timate C18 150 × 25 mm 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 24% ~ 44%、10.5 分間を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。

## 【0516】

4 - [2 - メチル - 2 - [3 - (トリアゾール - 2 - イル) シクロブチル] プロパノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (2 番目の溶出ピーク、実施例 275)。白色固体として単離された。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.60-4.50 (m, 2H), 4.20-4.09 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.71-2.61 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 1.31 (s, 6H). LCMS: m/z = 367.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## 【0517】

4 - [2 - メチル - 2 - [3 - (トリアゾール - 1 - イル) シクロブチル] プロパノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (最初の溶出ピーク、実施例 276)。白色固体として単離された。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.02-4.98 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.61-4.49 (m, 2H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.17 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.69-2.46 (m, 4H), 1.31 (s, 6H). LCMS: m/z = 367.2 [M+H]<sup>+</sup>.

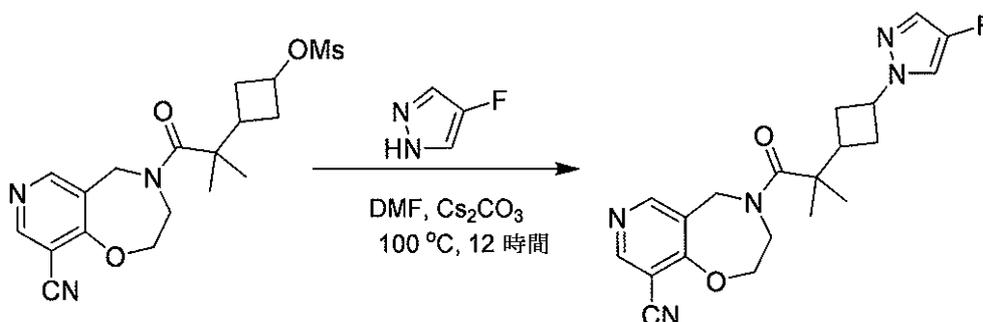
## 【0518】

〔実施例 277〕

20

4 - [2 - [3 - (4 - フルオロピラゾール - 1 - イル) シクロブチル] - 2 - メチル - プロパノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化 8 2】



30

4 - [2 - [3 - (4 - フルオロピラゾール - 1 - イル) シクロブチル] - 2 - メチル - プロパノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル: [3 - [2 - (9 - シアノ - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 4 - イル) - 1, 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル] シクロブチル] メタンスルホネート (200 mg、0.51 mmol) および 4 - フルオロ - 1H - ピラゾール (88 mg、1.02 mmol) の DMF (2 mL) 溶液に、25 で Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (331 mg、1.02 mmol) を加え、次に、この溶液を 100 で 12 時間、撹拌した。この反応混合物を DCM / i - PrOH (v : v = 3 : 1、3 × 10 mL) と水 (5 mL) との間に分配した。有機相を分離してブライン (5 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物は、以下の条件: カラム: Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm; 移動相: [水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 10.5 分間かけて 30% ~ 50% を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を淡黄色の油として得た。LCMS: m/z = 384.4 [M+H]<sup>+</sup>.

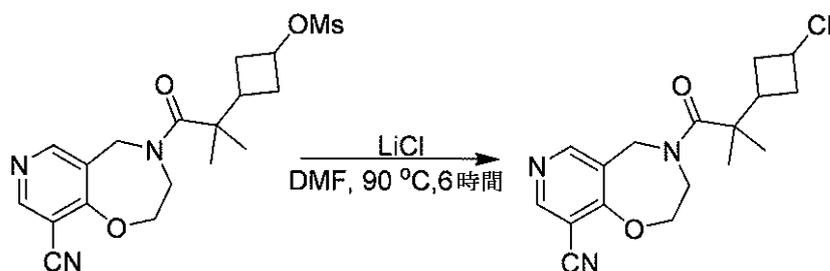
40

## 【0519】

〔実施例 278〕

50

4 - [ 2 - ( 3 - クロロシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造  
【化 8 3】



10

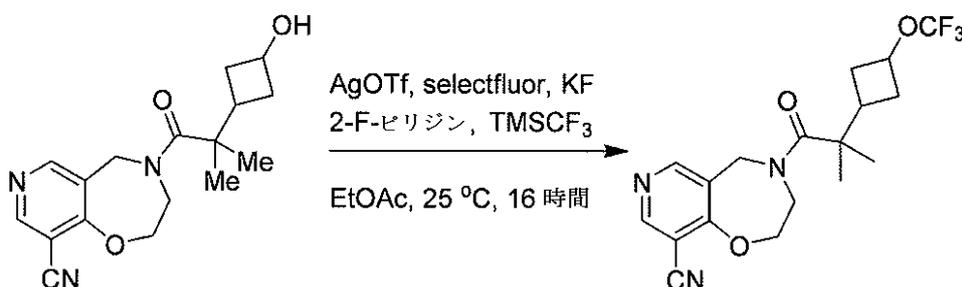
[ 3 - [ 2 - ( 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - イル ) - 1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル ] シクロブチル ] メタンスルホネート ( 60 mg、0.15 mmol ) の DMF ( 1 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、25 で 1 回で LiCl ( 13 mg、0.31 mmol ) を加えた。この混合物を 90 で 6 時間、加熱した。この反応混合物を水 ( 2 mL ) により希釈し、EtOAc ( 3 × 3 mL ) で抽出した。合わせた有機物をブライン ( 2 mL ) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。残留物は、以下の条件：カラム：Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm；移動相：[ 水 ( 10 mM  $NH_4HCO_3$  ) - ACN ]；B%：10.5 分間かけて 28% ~ 58% ) を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を白色固体として得た。LCMS:  $m/z = 334.1 [M+H]^+$ .

20

【0520】

【実施例 279】

4 - [ 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) シクロブチル ] プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造  
【化 8 4】



30

4 - [ 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( トリフルオロメトキシ ) シクロブチル ] プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル：EtOAc ( 20 mL ) 中の AgOTf ( 433 mg、1.68 mmol )、selectfluor ( 298 mg、0.84 μmol ) および KF ( 130.43 mg、2.25 mmol ) からなる混合物に、 $N_2$  下、4 - [ 2 - ( 3 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 177 mg、0.56 mmol )、2 - フルオロピリジン ( 163 mg、1.68 mmol ) およびトリメチル ( トリフルオロメチル ) シラン ( 239 mg、1.68 mmol ) を加えた。この反応混合物を、20 で 16 時間、撹拌した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、以下の条件：カラム：Xtimate C18 150 × 25 mm 5 μm；移動相：[ 水 ( 10 mM  $NH_4HCO_3$  ) - ACN ]；B%：10.5 分間かけて、38% ~ 58% を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を無色の油として得た。LC

40

50

MS:  $m/z = 384.3 [M+H]^+$ .

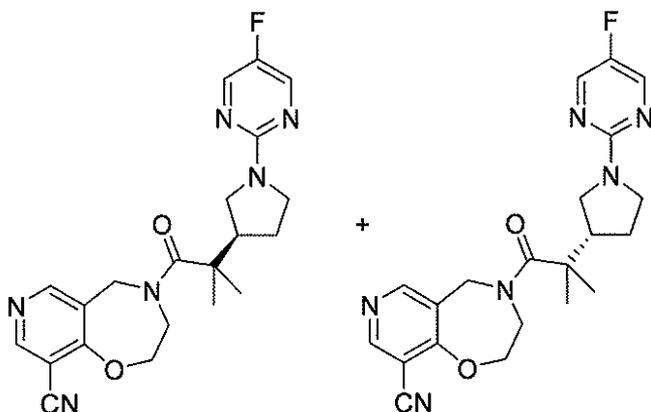
【0521】

〔実施例280および281〕

4 - [ 2 - [ ( 3 S ) - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 2 - [ ( 3 R ) - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ] - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

【化85】

10



20

【0522】

ラセミ 4 - ( 2 - ( 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - メチルプロパノイル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件下：機器：Thar SFC 80分取SFC；カラム：Chiralpak AY-H 250×30mm、内径5μm；移動相A：CO<sub>2</sub>、移動相B：EtOH (0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)；グラジエント：B% = 35%；流速：62g/分；波長：220nm；カラム温度：40；システム背圧：100barでSFCによって分離し、表題化合物を純粋な鏡像異性体として得た。

30

【0523】

4 - [ 2 - ( 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例280 )。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 411.4 [M+H]^+$ .

【0524】

白色固体としての 4 - [ 2 - ( 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピロリジン - 3 - イル ) - 2 - メチル - プロパノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例281 ) LCMS:  $m/z = 411.4 [M+H]^+$ .

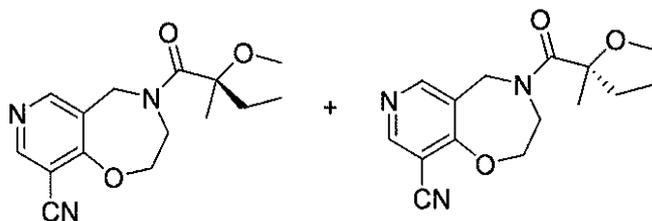
40

【0525】

〔実施例282および283〕

4 - [ ( 2 S ) - 2 - メトキシ - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 2 R ) - 2 - メトキシ - 2 - メチル - ブタノイル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化 8 6】



## 【0526】

ラセミ 4 - (2 - メトキシ - 2 - メチル - ブタノイル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：機器：Thar SFC 80 分取 SFC；カラム：Chiralpak AD - H、250 × 30 mm、内径 5 μm；移動相 A：CO<sub>2</sub> 移動相 B：EtOH (0.1% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O)；グラジエント：B% = 25%；流速：67 g / 分；波長：220 nm；カラム温度：40；システム背圧：100 bar；サイクル時間：2.5 分間を用いる SFC によって分離し、表題化合物を純粋な鏡像異性体として得た。

10

## 【0527】

4 - (2 - メトキシ - 2 - メチル - ブタノイル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (最初の溶出ピーク、実施例 282)。LCMS: m/z = 290.7 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0528】

4 - (2 - メトキシ - 2 - メチル - ブタノイル) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (2 番目の溶出ピーク、実施例 283)。LCMS: m/z = 290.7 [M+H]<sup>+</sup>。

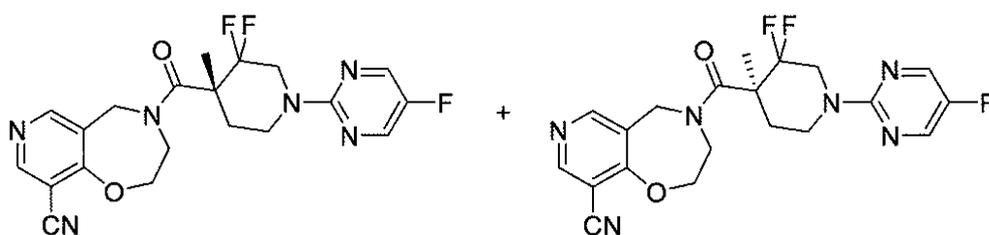
## 【0529】

[ 実施例 284 および 285 ]

4 - [ (4R) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ (4S) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

30

## 【化 8 7】



40

## 【0530】

ラセミ 4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：カラム：DAICEL CHIRALPAK AD - H (250 mm × 30 mm、5 μm)；移動相 A：CO<sub>2</sub>、移動相 B：[0.1% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O IPA]；B%：4 分間かけて 45% ~ 45% により SFC によって分離し、純粋な鏡像異性体を得た。

## 【0531】

4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 4 - メチル

50

- ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 2 8 4 ) 。無色の油として単離された。LCMS:  $m/z = 433.3$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 5 3 2 】

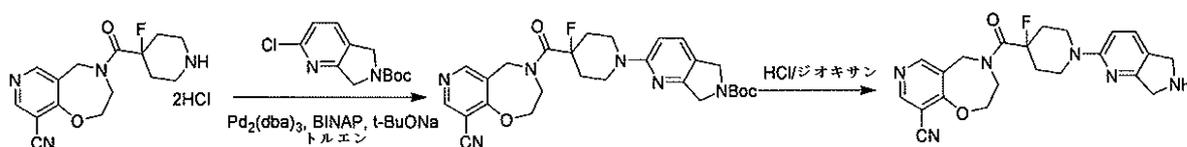
4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 2 8 5 ) 。無色の油として単離された。LCMS:  $m/z = 433.3$  [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 5 3 3 】

〔 実施例 2 8 6 〕

4 - [ 1 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【 化 8 8 〕



10

## 【 0 5 3 4 】

tert - ブチル 2 - [ 4 - ( 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボニル ) - 4 - フルオロ - 1 - ピペリジン ] - 5 , 7 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート : トルエン ( 2 mL ) 中の 4 - ( 4 - フルオロピペリジン - 4 - カルボニル ) - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル二塩酸塩 ( 100 mg、0.265 mmol ) および tert - ブチル 2 - クロロ - 5 , 7 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート ( 101 mg、0.398 mmol ) からなる混合物に、15 で1回で、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ( 24 mg、0.026 mmol )、BINAP ( 33 mg、0.053 mmol ) およびナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート ( 153 mg、1.59 mmol ) を加えた。この混合物を 110 に加熱し、N<sub>2</sub> 下で 2 時間、撹拌した。この混合物を水 ( 5 mL ) により希釈し、EtOAc ( 2 × 3 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 50 mg、36% ) を褐色の油として得た。LCMS:  $m/z = 523.3$  [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

## 【 0 5 3 5 】

4 - [ 1 - ( 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 2 - イル ) - 4 - フルオロ - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル : tert - ブチル 2 - [ 4 - ( 9 - シアノ - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 4 - カルボニル ) - 4 - フルオロ - 1 - ピペリジン ] - 5 , 7 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - b ] ピリジン - 6 - カルボキシレート ( 50 mg、0.96 mmol ) の HCl / 1 , 4 - ジオキサン ( 10 mL、4 M ) 溶液を 15 で 1 時間、撹拌した。この混合物を水 ( 10 mL ) により希釈して減圧下で濃縮し、1 , 4 - ジオキサンを除去した。水相を EtOAc ( 2 × 5 mL ) により洗浄し、pH を 9 に調節し、DCM : i - PrOH ( 5 × 5 mL、v : v = 3 : 1 ) で抽出した。合わせた有機物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。残留物は、以下の条件 : カラム : Xtimate C18 150 × 25 mm × 5 μm ; 移動相 A : 水 ( 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) 移動相 B : ACN ; B% : 10 . 5 分間かけて 15% ~ 45% を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を無色の油として得た。LCMS:  $m/z = 423.4$  [M+H]<sup>+</sup>。

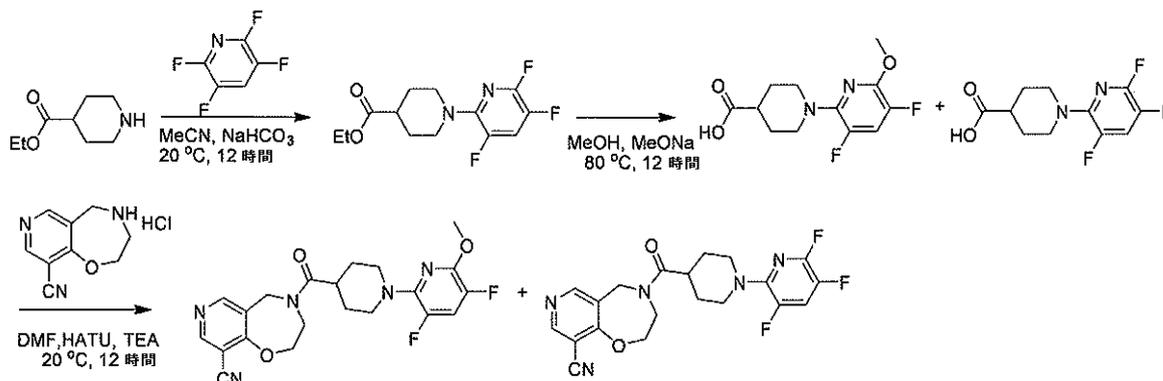
40

## 【 0 5 3 6 】

50

【実施例 287 および 288】

4 - [ 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 実施例 287 ) および 4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 実施例 288 ) の製造  
【化 89】



10

【0537】

エチル 1 - ( 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート : 2 , 3 , 5 , 6 - テトラフルオロピリジン ( 961 mg、6.36 mmol ) の MeCN ( 20 mL ) 溶液に、NaHCO<sub>3</sub> ( 267 mg、3.18 mmol ) およびエチルピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 0.5 g、3.18 mmol ) を加えた。この反応混合物を 20 で 12 時間、撹拌した後、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 3 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 0.3 g、33% ) を無色の油として得た。LCMS: m/z = 289.1 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0538】

1 - ( 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸および 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 : エチル 1 - ( 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボキシレート ( 150 mg、0.52 mmol ) の MeOH ( 5 mL ) 溶液に、MeONa ( 281 mg、5.20 mmol ) を加えた。この反応溶液を 80 で 12 時間、加熱した後、減圧下で濃縮した。得られた残留物を水に溶解し、HCl により pH を 4 に調節した。水溶液を EtOAc ( 3 × 10 mL ) により抽出し、合わせた有機層をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物の混合物 ( 130 mg、96% ) を白色固体として得て、これを次の工程に直接使用した。LCMS: m/z = 261.1, 273.1 [M+H]<sup>+</sup>.

30

【0539】

4 - [ 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ 1 - ( 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル : 1 - ( 3 , 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸、1 - ( 3 , 5 , 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 120 mg、0.44 mmol ) および 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル二塩酸塩 ( 109 mg、0.44 mmol ) の DMF ( 5 mL ) 溶液に、TEA ( 178 mg、1.76 mmol、245 μL ) および HATU ( 201 mg、0.53 mmol ) を加えた。この反応混合物を 20 で 12 時間、撹拌し、水 ( 10 mL ) により希釈

40

50

し、EtOAc (3 × 10 mL) により抽出した。有機層を合わせて、ブライン (3 × 5 mL) により洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物を、以下の条件：カラム：Nano-micro Kromasil C18 100 × 30 mm 5 μm；移動相 A：水 (0.1% TFA)、移動相 B：ACN；B%：10 分間かけて 40% ~ 50% を用いる分取 HPLC によって精製し、表題化合物を得た。

## 【0540】

4 - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (2 番目の溶出ピーク、実施例 287)。白色固体として取得された。LCMS: m/z = 430.4 [M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0541】

4 - [1 - (3, 5, 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (最初の溶出ピーク、実施例 288)。白色固体として取得された。LCMS: m/z = 418.3 [M+H]<sup>+</sup>。

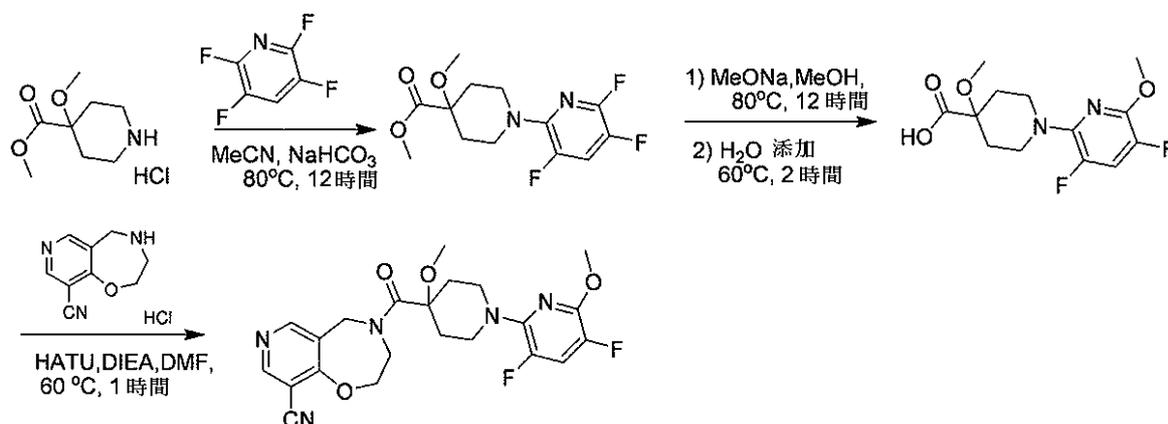
## 【0542】

## 〔実施例 289〕

4 - [1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - 2 - ピリジル) - 4 - メトキシ - ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

20

## 【化 90】



30

## 【0543】

メチル 4 - メトキシ - 1 - (3, 5, 6 - トリフルオロピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート。メチル 4 - メトキシピペリジン - 4 - カルボキシレート塩酸塩 (200 mg、0.95 mmol) および 2, 3, 5, 6 - テトラフルオロピリジン (288 mg、1.91 mmol) の MeCN (5 mL) 溶液に、NaHCO<sub>3</sub> (240 mg、2.86 mmol) を加えた。この混合物を 80 °C において 12 時間、撹拌した。この反応混合物を濾過して、濾液を濃縮して、表題化合物 (287 mg、99%) を黄色の油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。LCMS: m/z = 305.1 [M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0544】

1 - (3, 5 - ジフルオロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 4 - メトキシピペリジン - 4 - カルボン酸。メチル 4 - メトキシ - 1 - (3, 5, 6 - トリフルオロ - 2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - カルボキシレート (280 mg、0.92 mmol) の MeOH (10 mL) 溶液に、NaOMe (249 mg、4.60 mmol) を加えた。この混合物を 80 °C で 12 時間、撹拌した後、H<sub>2</sub>O (4 mL) で希釈した。この混合物を 60

50

で2時間、撹拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。残留物をH<sub>2</sub>O(4 mL)により希釈し、1 N HClによりpH = 4に調節した。この混合物を減圧下で濃縮して、表題化合物(300 mg)を白色固体として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。LCMS: m/z = 303.1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 【0545】

4-(1-(3,5-ジフルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-4-メトキシピペリジン-4-カルボニル)-2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル。2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル塩酸塩(50 mg、0.24 mmol)および1-(3,5-ジフルオロ-6-メトキシ-2-ピリジル)-4-メトキシ-ピペリジン-4-カルボン酸(143 mg、0.24 mmol)のDMF(2 mL)溶液に、DIEA(122 mg、0.94 mmol)およびHATU(108 mg、0.28 mmol)を加えた。この混合物を60℃で1時間、撹拌した。この反応混合物をH<sub>2</sub>O(1 mL)でクエンチし、EtOAcにより抽出した。有機物をブラインにより洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して真空で濃縮した。得られた残留物を、以下の条件：カラム：Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相A：水(10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 移動相B：ACN；B%：10.5分間かけて43%~63%を用いる分取HPLCによって精製し、表題化合物を白色固体として得た。LCMS: m/z = 460.4 [M+H]<sup>+</sup>.

10

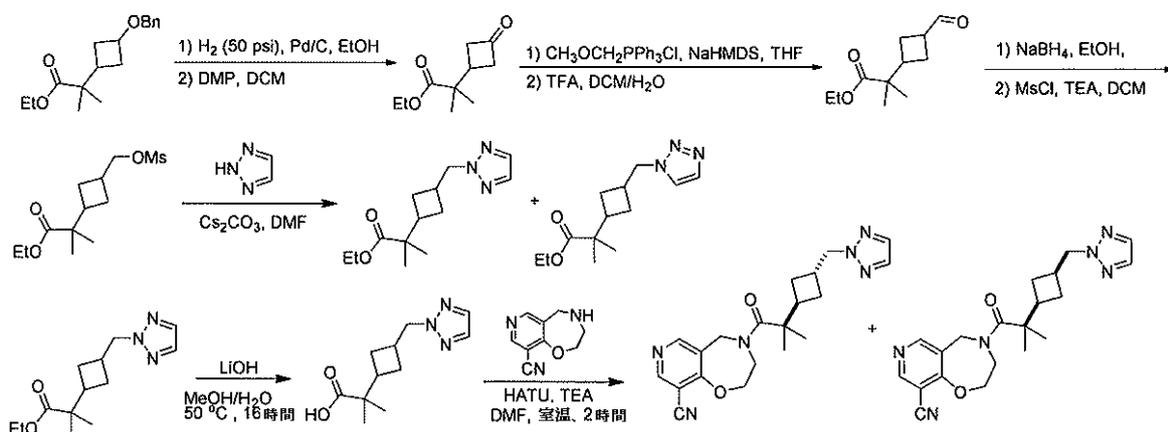
20

## 【0546】

[実施例290および291]

trans-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル(実際例290)およびcis-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル(実際例291)の製造

## 【化91】



30

40

## 【0547】

エチル2-(3-ヒドロキシシクロブチル)-2-メチル-プロパノエート：エチル2-(3-ベンジルオキシシクロブチル)-2-メチル-プロパノエート(9 g、32.57 mmol)のEtOH(200 mL)溶液に、N<sub>2</sub>下で10% Pd/C(3 g)を加えた。この懸濁液を真空下で脱気し、H<sub>2</sub>により3回、パージした。この混合物を、H<sub>2</sub>(50 psi)下、50℃で16時間、撹拌した。この反応混合物をセライトパッドにより濾過して、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(6.3 g)を無色の油として得て、これを精製することなく次の工程に使用した。

## 【0548】

50

エチル 2 - メチル - 2 - ( 3 - オキシシクロブチル ) プロパノエート : エチル 2 - ( 3 - ヒドロキシシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノエート ( 6 . 3 g、33 . 83 mmol ) の DCM ( 150 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、0 で DMP ( 17 . 22 g、40 . 59 mmol ) を加えた。この反応混合物を 25 まで温め、1 時間、攪拌した。この混合物を DCM ( 50 mL ) により希釈し、10%  $Na_2S_2O_3$  水溶液 ( 2 × 50 mL )、飽和  $NaHCO_3$  ( 2 × 50 mL ) およびブライン ( 50 mL ) で洗浄した。有機層を無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して、減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 30 : 1 ~ 15 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 . 5 g、72% ) を無色の油として得た。

## 【 0549 】

エチル 2 - [ 3 - ( メトキシメチレン ) シクロブチル ] - 2 - メチル - プロパノエート : THF ( 80 mL ) 中の塩化メトキシメチル ( トリフェニル ) ホスホニウム ( 13 . 4 g、39 . 08 mmol ) の混合物に、 $N_2$  下、-40 で  $NaHMDS$  ( 36 . 64 mmol、36 . 6 mL、THF 中 1 M ) を加えた。この混合物を 30 分間、0 で攪拌し、次に、-40 まで冷却し、2 - メチル - 2 - ( 3 オキシシクロブチル ) プロパノエート ( 4 . 5 g、24 . 43 mmol ) の THF ( 20 mL ) 溶液を加えた。この反応混合物を 25 で 16 分間、攪拌して、次に、飽和  $NH_4Cl$  ( 100 mL ) に注ぎ入れた。水相を MTBE ( 3 × 30 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 50 mL ) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 50 : 1 ~ 20 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 4 . 3 g、83% ) を無色の油として得た。

## 【 0550 】

エチル 2 - ( 3 - ホルミルシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノエート : エチル 2 - [ 3 - ( メトキシメチレン ) シクロブチル ] - 2 - メチル - プロパノエート ( 4 . 3 g、20 . 26 mmol ) の DCM ( 80 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、25 で TFA ( 3 mL ) および  $H_2O$  ( 9 mL ) を加えた。この混合物を 25 で 3 時間、攪拌し、層を分離した。水相を DCM ( 10 mL ) により抽出した。合わせた有機物をブライン ( 20 mL ) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 30 : 1 ~ 20 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 3 g、75% ) を無色の油として、シスおよびトランス異性体の 1 : 1 混合物として単離された。

## 【 0551 】

エチル 2 - [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) シクロブチル ] - 2 - メチル - プロパノエート : エチル 2 - ( 3 - ホルミルシクロブチル ) - 2 - メチル - プロパノエート ( 3 g、15 . 13 mmol ) の EtOH ( 30 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、0 で  $NaBH_4$  ( 859 mg、22 . 70 mmol ) を加えた。この混合物を 0 で 1 時間、攪拌し、0 で水 ( 50 mL ) を添加することによりクエンチした。この溶液を減圧下で濃縮し、EtOH を除去した。残りの水相を EtOAc ( 3 × 15 mL ) により抽出した。合わせた有機相をブライン ( 10 mL ) により洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( PE : EtOAc = 7 : 1 ) によって精製して、表題化合物 ( 2 . 2 g、73% ) を無色の油として単離されるシスおよびトランス異性体の 1 : 1 混合物として得た。

## 【 0552 】

エチル 2 - メチル - 2 - [ 3 - ( メチルスルホニルオキシメチル ) シクロブチル ] プロパノエート : エチル 2 - [ 3 - ( ヒドロキシメチル ) シクロブチル ] - 2 - メチル - プロパノエート ( 1 . 1 g、5 . 49 mmol ) の DCM ( 20 mL ) 溶液に、 $N_2$  下、0 で TEA ( 834 mg、8 . 24 mmol、1 . 15 mL ) および  $MscCl$  ( 755 mg、6 . 59 mmol ) を加えた。この反応混合物を 0 で 1 時間、攪拌し、次に、水 ( 20 mL )、ブライン ( 20 mL ) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、表題化合物 ( 1 . 4 g、92% ) を無色の油として単離されたシスおよびト

10

20

30

40

50

ランス異性体の1:1混合物として得た。残留物は、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【0553】

エチル2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノエートおよびエチル2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパノエート:DMF(28mL)中のエチル2-メチル-2-[3-(メチルスルホニルオキシメチル)シクロブチル]プロパノエート(1.4g、5.03mmol)および2H-トリアゾール(521mg、7.54mmol)の混合物に、N<sub>2</sub>下、25℃でCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.28g、10.06mmol)を加えた。この混合物を70℃まで加熱し、16時間、撹拌した。この混合物を25℃まで冷却し、氷-水(140mL)に注ぎ入れた。水相をEtOAc(3×40mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(30mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE:EtOAc=20:1~1:1)により精製して、最初の溶出物であるエチル2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノエート(0.7g、55%)を、無色の油として単離されたシスおよびトランス異性体の1:1混合物として、および2番目の溶出生成物であるエチル2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパノエート(0.5g、40%)を、無色の油として単離されたシスおよびトランス異性体の1:1混合物として得た。

10

【0554】

2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパン酸:H<sub>2</sub>O(2mL)およびEtOH(4mL)中のエチル2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノエート(250mg、1mmol)の混合物に、25℃でLiOH·H<sub>2</sub>O(167mg、3.98mmol)を加えた。この混合物を50℃で16時間、加熱した。この混合物を水(40mL)に加えた。水相をMTBE(10mL)で洗浄し、希HClによりpHを3~4に調節し、EtOAc(3×20mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して濃縮して、表題化合物(0.19g、86%)を無色の油として得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。LC-MS: m/z = 24.1 [M+H]<sup>+</sup>。

20

30

【0555】

trans-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルおよびcis-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル:DMF(10mL)中の2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパン酸(190mg、0.85mmol)および2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル二塩酸塩(422mg、1.70mmol)の混合物に、N<sub>2</sub>下、0℃でTEA(430mg、4.25mmol)およびHATU(388mg、1.02mmol)を加えた。この反応混合物を、25℃で2時間、撹拌した。この混合物を水(60mL)に注ぎ入れた。水相をEtOAc(3×20mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(15mL)により洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過して減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MTBE:MeOH=50:1~30:1)によって精製して、シスおよびトランス異性体の混合物を無色シロップ状物として得た。以下の条件:カラム:DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm×30mm、5μm);移動相:[0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA];B%:3分間かけて35%~35%を使用するSFCによる精製によって、2種の異性体を得た。

40

【0556】

50

*trans*-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル(最初の溶出ピーク、実施例290)。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 381.2 [M+H]^+$ 。

【0557】

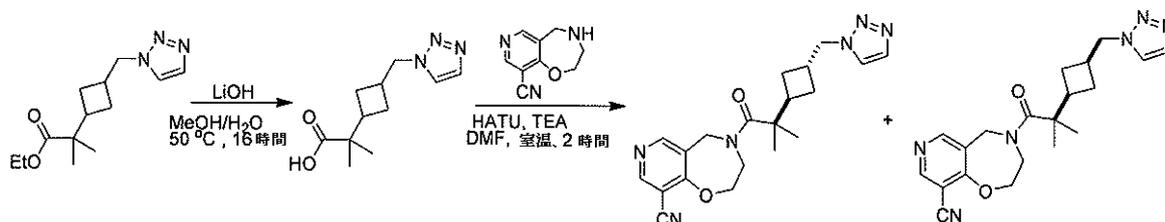
*cis*-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル(2番目の溶出ピーク、実施例291)。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 381.4 [M+H]^+$ 。

【0558】

〔実施例292および293〕

*trans*-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル(実施例292)および*cis*-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル(実施例293)の製造

【化92】



【0559】

2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパン酸:  $H_2O$  (2 mL) および  $EtOH$  (4 mL) 中のエチル2-メチル-2-[3-(トリアゾール-2-イルメチル)シクロブチル]プロパノエート (250 mg、1 mmol) の混合物に、 $N_2$  下、25 で  $LiOH \cdot H_2O$  (167 mg、3.98 mmol) を加えた。この反応混合物を50 で16時間、加熱した。この混合物を水(40 mL)に加え、MTBE(10 mL)で洗浄した。水相を希HClでpH=約3~4に調節し、 $EtOAc$  (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)により洗浄し、無水 $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過して減圧下で濃縮して、無色の油として単離されたシスおよびトランス異性体の混合物として表題化合物(0.18 g、81%)を得て、これをさらに精製することなく、次の工程に使用した。LC-MS:  $m/z = 224.2 [M+H]^+$ 。

【0560】

*trans*-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリルおよび*cis*-4-[2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパノイル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル: DMF (10 mL) 中の2-メチル-2-[3-(トリアゾール-1-イルメチル)シクロブチル]プロパン酸 (180 mg、0.81 mmol) および2,3,4,5-テトラヒドロピリド[3,4-f][1,4]オキソアゼピン-9-カルボニトリル二塩酸塩 (400 mg、1.61 mmol) の混合物に、 $N_2$  下、0 でTEA (408 mg、4.03 mmol) およびHATU (368 mg、0.97 mmol) を加えた。この混合物を25 で2時間、攪拌した。この混合物を水(60 mL)に注ぎ入れた。水相を $EtOAc$  (3×20 mL)により抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)により洗浄し、無水 $Na$

10

20

30

40

50

2 SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過して濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MTBE : MeOH = 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、シスおよびトランス異性体の混合物を無色の油として得た。以下の条件を使用する SFC による精製 : (カラム : DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm × 30 mm, 5 μm) ; 移動相 : [0.1% NH<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O IPA] ; B% : 3 分間かけて 40% ~ 40%) により、2 種の異性体を得た。

【0561】

trans - 4 - [2 - メチル - 2 - [3 - (トリアゾール - 1 - イルメチル) シクロブチル] プロパノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (最初の溶出ピーク、実施例 292)。白色固体として単離された。LCMS: m/z = 381.2 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0562】

白色固体としての cis - 4 - [2 - メチル - 2 - [3 - (トリアゾール - 1 - イルメチル) シクロブチル] プロパノイル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (2 番目の溶出ピーク、実施例 293)。LCMS: m/z = 381.4 [M+H]<sup>+</sup>。

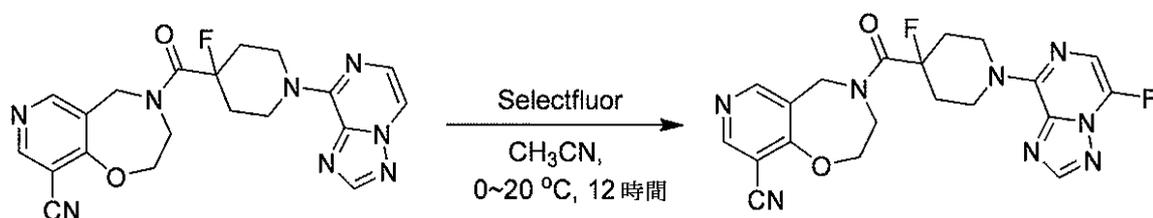
【0563】

〔実施例 294〕

4 - [4 - フルオロ - 1 - (5 - フルオロ - [1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

20

【化 93】



4 - [4 - フルオロ - 1 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 8 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル (45 mg, 0.11 mmol) の MeCN (5 mL) 溶液に、-30 で Selectfluor (34 mg, 95.88 μmol) を加えた。この反応溶液を 20 で 12 時間、攪拌し、次に、減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) によって精製して、表題化合物を無色シロップ状物として得た。LCMS: m/z = 441.1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

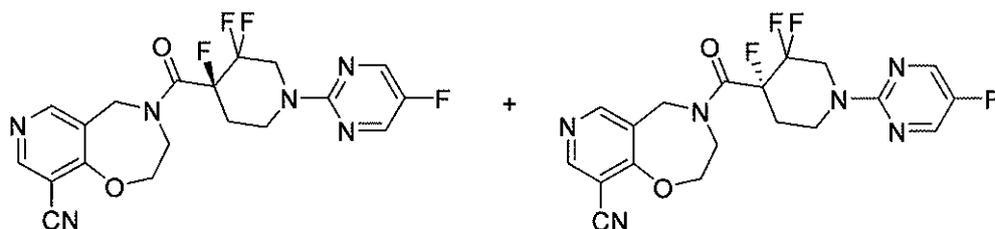
【0564】

〔実施例 295 および 296〕

4 - [(4S) - 3, 3, 4 - トリフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル および 4 - [(4R) - 3, 3, 4 - トリフルオロ - 1 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル] - 3, 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [3, 4 - f] [1, 4] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

40

## 【化 9 4】



ラセミ 4 - [ 3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル )  
 ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 ,  
 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件下：カラム：D A I C E L C  
 H I R A L P A K I C ( 2 5 0 m m × 3 0 m m 5 μ m ) ; 移動相：[ 0 . 1 % N H  
 3 H 2 O E t O H ] ; B % : 5 . 7 6 分間をかけて 2 9 % ~ 2 9 % ) で S F C によって  
 分離し、2つの鏡像異性体を得た。

10

## 【 0 5 6 5 】

4 - [ 3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリ  
 ジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オ  
 キソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 2 9 5 ) 。無色のガム状  
 物として単離された。LCMS: m/z = 437.3 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 5 6 6 】

4 - [ 3 , 3 , 4 - トリフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリ  
 ジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オ  
 キソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 2 9 6 ) 。白色固体と  
 して単離された。LCMS: m/z = 437.3 [M+H]<sup>+</sup>。

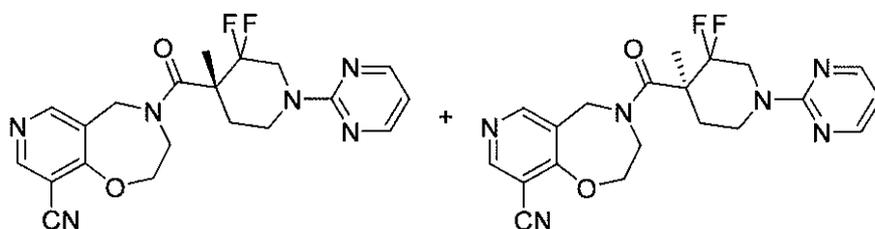
## 【 0 5 6 7 】

[ 実施例 2 9 7 および 2 9 8 ]

4 - [ ( 4 R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリ  
 ジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オ  
 キソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 4 S ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メ  
 チル - 1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ -  
 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

30

## 【化 9 5】



40

## 【 0 5 6 8 】

ラセミ 4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジ  
 ン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキ  
 ソアゼピン - 9 - カルボニトリルは、S F C (カラム：D A I C E L C H I R A L P A  
 K A D - H ( 2 5 0 m m × 3 0 m m 、 5 μ m ) ; 移動相：[ 0 . 1 % N H 3 H 2 O  
 E t O H ] ; B % : 1 2 分間をかけて、2 4 % ~ 2 4 % ) によって精製し、2つの鏡像異  
 性体を得た。

## 【 0 5 6 9 】

4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4

50

- カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 2 9 7 ) 。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 415.3 [M+H]^+$  .

【 0 5 7 0 】

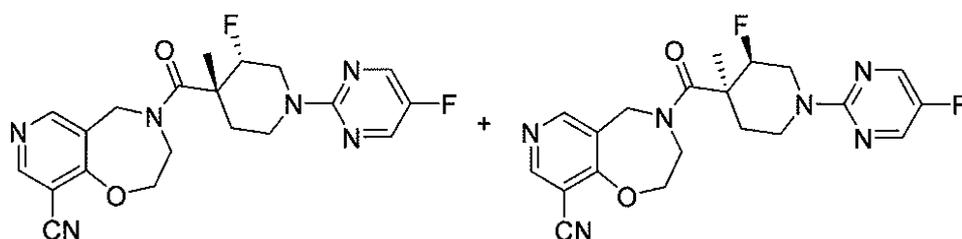
4 - [ 3 , 3 - ジフルオロ - 4 - メチル - 1 - ピリミジン - 2 - イル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 2 9 8 ) 。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 415.4 [M+H]^+$  .

【 0 5 7 1 】

〔 実施例 2 9 9 および 3 0 0 〕

4 - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 3 R , 4 S ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

【 化 9 6 】



【 0 5 7 2 】

ラセミ 4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：カラム：D A I C E L C H I R A L P A K A D - H ( 2 5 0 mm x 3 0 mm、5 μ m ) ; 移動相：[ 0 . 1 % N H <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O I P A ] ; B % : 1 3 . 5 分間をかけて 2 8 % ~ 2 8 % による S F C によって分離し、2 つの鏡像異性体を得た。

【 0 5 7 3 】

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 2 9 9 ) 。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 415.4 [M+H]^+$  .

【 0 5 7 4 】

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) - 4 - メチル - ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 3 0 0 ) 。白色固体として単離された。LCMS:  $m/z = 415.4 [M+H]^+$  .

【 0 5 7 5 】

〔 実施例 3 0 1 および 3 0 2 〕

4 - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - フルオロ - 1 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 3 S , 4 S ) - 3 - フルオロ - 1 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキソアゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

10

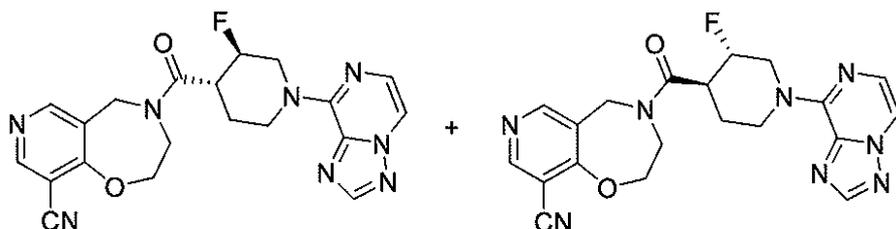
20

30

40

50

## 【化 9 7】



## 【 0 5 7 6】

10

ラセミ 4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：カラム：D A I C E L C H I R A L P A K A S - H ( 2 5 0 m m × 3 0 m m 、 5 μ m ) ; 移動相：[ 0 . 1 % N H <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O I P A ] ; B % : 5 分間をかけて 3 5 % ~ 3 5 % による S F C によって分離し、2つの鏡像異性体を得た。

## 【 0 5 7 7】

20

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 3 0 1 ) 。無色の油として取得された。LCMS: m/z = 423.3 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 5 7 8】

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( [ 1 , 2 , 4 ] トリアゾロ [ 1 , 5 - a ] ピラジン - 8 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 3 0 2 ) 。無色の油として取得された。LCMS: m/z = 423.1 [M+H]<sup>+</sup>。

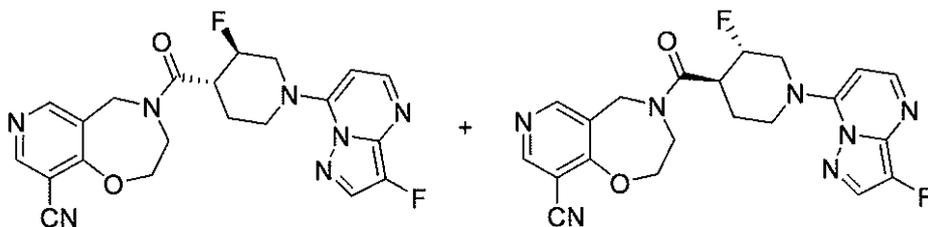
## 【 0 5 7 9】

[ 実施例 3 0 3 および 3 0 4 ]

4 - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 3 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 3 S , 4 S ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 3 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

30

## 【化 9 8】



40

## 【 0 5 8 0】

ラセミ 4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 3 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：カラム：D A I C E L C H I R A L C E L O J ( 2 5 0 m m × 3 0 m m 、 1 0 μ m ) ; 移動相：[ 0 . 1 % N H <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O M e O H ] ; B % : 4 . 5 分間をかけて 4 0 % ~ 4 0 % による S F C によって分離し、2つの鏡像異性体を得た。

50

## 【0581】

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 3 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 303 )。白色固体として取得された。LCMS:  $m/z = 440.2 [M+H]^+$ 。

## 【0582】

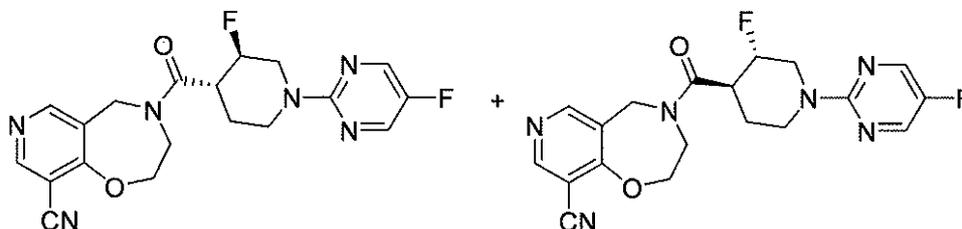
4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 3 - フルオロピラゾロ [ 1 , 5 - a ] ピリミジン - 7 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 304 )。白色固体として取得された。LCMS:  $m/z = 440.1 [M+H]^+$ 。

10

## 【0583】

〔実施例 305 および 306 〕

4 - [ ( 3 R , 4 R ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 3 S , 4 S ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造【化 99】



20

## 【0584】

ラセミ 4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルは、以下の条件：カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H ( 250 mm x 30 mm、5 μm )；移動相：IPA；B%：12 分間をかけて 24% ~ 24% による SFC によって分離し、2 つの鏡像異性体を得た。

30

## 【0585】

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 最初の溶出ピーク、実施例 305 )。白色固体として取得された。LCMS:  $m/z = 401.4 [M+H]^+$ 。

## 【0586】

4 - [ 3 - フルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリル ( 2 番目の溶出ピーク、実施例 306 )。白色固体として取得された。LCMS:  $m/z = 401.4 [M+H]^+$ 。

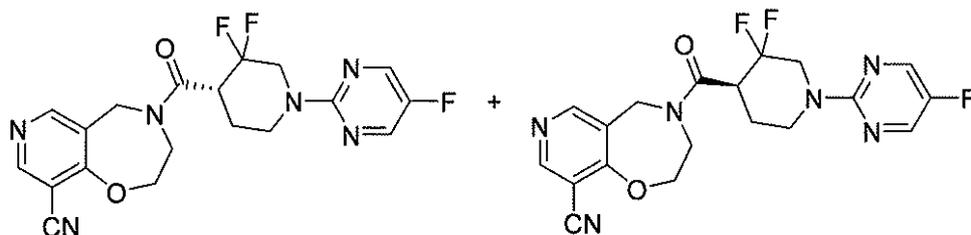
40

## 【0587】

〔実施例 307 および 308 〕

4 - [ ( 4 R ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルおよび 4 - [ ( 4 S ) - 3 , 3 - ジフルオロ - 1 - ( 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル ) ピペリジン - 4 - カルボニル ] - 3 , 5 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 3 , 4 - f ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 9 - カルボニトリルの製造

## 【化100】



## 【0588】

10

ラセミ4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルは、以下の条件：(カラム：DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm×30mm、5μm)；移動相：IPA；B%：12分間をかけて24%~24%)によるSFCによって分離し、2つの鏡像異性体を得た。

## 【0589】

20

4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル(最初の溶出ピーク、実施例307)を、白色固体として得た。LCMS:  $m/z = 419.3 [M+H]^+$ .

## 【0590】

4-[3,3-ジフルオロ-1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル(2番目の溶出ピーク、実施例308)を白色固体として取得された。LCMS:  $m/z = 419.4 [M+H]^+$ .

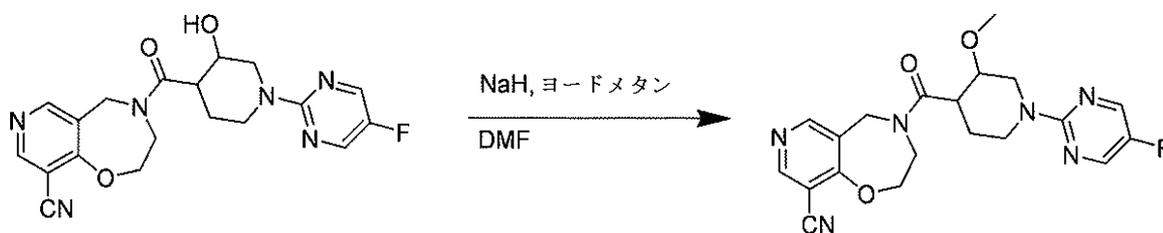
## 【0591】

〔実施例309〕

4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-メトキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリルの製造

30

## 【化101】



DMF(5mL)中の4-[1-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-4-カルボニル]-3,5-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-f][1,4]オキサゼピン-9-カルボニトリル(50.0mg、0.130mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(7.5mg、0.19mmol)を加えた。この混合物を室温で30分間、攪拌した後、ヨードメタン(21.4mg、0.15mmol)を加えた。この混合物を室温で2時間、攪拌した。この反応混合物を水(25mL)により希釈し、次に、酢酸エチル(30mL×2)により抽出した。有機層を合わせて真空中で濃縮した。得られた残留物を、逆相HPLCを使用して精製し、表題生成物を無色固体として得た。LCMS:  $m/z = 413.4 [M+H]^+$ .

40

## 【0592】

〔実施例310〕

50

## 受容体相互作用タンパク質キナーゼ1阻害の評価

10 nMのGST-hRIPK1(8-327)酵素および5 nMの蛍光標識配位子である(14-(2-{[3-(2-{[4-(シアノメチル)フェニル]アミノ}-6-[5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ]-4-ピリミジニル}アミノ)プロピル]アミノ}-2-オキソエチル)-16,16,18,18-テトラメチル-6,7,7a,8a,9,10,16,18-オクタヒドロベンゾ[2",3"]インドリジノ[8",7":5',6']ピラノ[3',2':3,4]ピリド[1,2-a]インドール-5-イウム-2-スルホネートを使用する10.1 μL/ウェルの最終体積中で、室温で、ポリスチレン製の低容量384ウェル黒色プレートにおいて、蛍光偏光結合(FP結合)アッセイ(Berger S.B.ら(2015)Cell Death Discovery、1:15009;Maki J.L.ら(2012)Anal Biochem.、427(2):164~174頁)を行った。

## 【0593】

アッセイにおいて、試験化合物を100倍の最終濃度でDMSO中、段階的に希釈した(1% DMSOが最終)。384ウェルプレートの各ウェルにおいて、アッセイ用緩衝液(50 mM HEPES pH7.5、10 mM NaCl、50 mM MgCl<sub>2</sub>、0.02% CHAPS、0.5 mM DTTおよび0.01% Pluronic F127)中、2倍の最終濃度で、0.1 μLの化合物溶液(または対照の場合、DMSO)、次いで5 μLのGST-hRIPK1(8-327)を分注した。ネガティブ対照に関しては、酵素添加をアッセイ用緩衝液のみによって置き換えた。

## 【0594】

アッセイ用緩衝液中、2倍の最終濃度の蛍光標識配位子5 μLの添加後、プレートを室温で30分間、インキュベートした。終わりに、励起 = 531 nm FPおよび発光 = 595 nm FP(S&P-pol)用のフィルターを使用するEnvision(PerkinElmer)プレートリーダーで、FP値として結合を測定した。GST-hRIPK1(8-327)酵素は、バキュロウイルス発現によって生成した。

## 【0595】

試験化合物の阻害は内部アッセイ対照の阻害率として表した。濃度応答曲線に關すると、正規化されたデータをExcelのXL-fit(IDBS)を使用してあてはめ、IC<sub>50</sub>を決定した。IC<sub>50</sub>値は、2つの独立した実験の最小値に關して、平均して、平均値を決定した。結果は、表2(RIPK1 IC<sub>50</sub>値: + + + = 0.1 nM < IC<sub>50</sub> < 100 nM; + + = 100 nM < IC<sub>50</sub> < 1 μM; + = 1 μM < IC<sub>50</sub>)に示されている。

## 【0596】

10

20

30

【表 4 9】

表2A

実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>	実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>	実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>
1	+	34	+	67	+++
2	+++	35	++	68	++
3	++	36	+	69	+++
4	++	37	++	70	++
5	++	38	+	71	+
6	+++	39	++	72	++
7	+++	40	+++	73	++
8	+++	41	++	74	+++
9	+++	42	++	75	+++
10	++	43	++	76	++
11	++	44	+	77	+++
12	++	45	+++	78	+++
13	+++	46	++	79	++
14	+++	47	+++	80	++
15	+++	48	++	81	+
16	+++	49	+++	82	++
17	+	50	++	83	+
18	+++	51	+++	84	+++
19	+	52	+++	85	++
20	+++	53	++	86	+++
21	+++	54	+++	87	++
22	+++	55	++	88	++
23	+++	56	+++	89	+++
24	+++	57	+++	90	+++
25	+++	58	++	91	++
26	+++	59	++	92	++
27	+	60	++	93	++
28	++	61	++	94	++
29	+++	62	+	95	+
30	+++	63	++	96	+++
31	++	64	++	97	+++
32	+++	65	++	98	++
33	+++	66	+	99	++

10

20

30

【 0 5 9 7 】

【表 5 0】

表2B

実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>	実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>	実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>
100	++	133	++	166	++
101	++	134	++	167	++
102	++	135	+++	168	++
103	+++	136	+	169	++
104	+++	137	++	170	++
105	+++	138	++	171	++
106	++	139	+	172	++
107	++	140	+	173	++
108	++	141	++	174	+
109	++	142	+++	175	+++
110	+++	143	+	176	+
111	++	144	+++	177	+++
112	++	145	+++	178	+++
113	++	146	++	180	++
114	+++	147	+++	181	+
115	++	148	+++	182	++
116	++	149	++	183	+++
117	+++	150	++	184	+++
118	+++	151	+++	185	+++
119	+++	152	++	186	+
120	+++	153	+++	187	+++
121	+++	154	++	188	+++
122	+++	155	+++	189	++
123	++	156	+++	190	++
124	+++	157	+++	191	+++
125	+++	158	+++	192	+++
126	+++	159	++	193	+
127	++	160	++	194	+++
128	+++	161	+++	195	+
129	+++	162	++	196	++
130	+++	163	++	197	++
131	+++	164	+++	198	++
132	+++	165	++	199	+++

10

20

30

【 0 5 9 8 】

【表 5 1】

表2C

実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>	実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>	実施例	RIPK1 IC <sub>50</sub>
200	+++	249	+++	272	+++
201	+++	250	++	273	++
202	+++	251	++	274	+
203	++	252	++	275	++
205	++	253	+++	276	+
206	+++	254	++	277	++
207	++	255	++	278	+++
208	++	256	+++	279	+++
209	++	257	++	280	+
210	++	258	+++	281	+++
211	++	259	++	282	++
212	++	260	+++	283	++
215	+++	261	+++	284	+++
216	++	262	++	285	++
217	+++	263	+++	286	+
218	++	264	+++	287	+++
219	++	265	+++	288	+++
220	++	244	+++	289	+++
221	++	245	++	290	++
222	+++	246	++	291	++
224	+	247	+++	292	+
225	+++	248	++	293	+
226	+++	249	+++	294	+++
227	+++	250	++	295	++
228	+++	251	++	296	+++
229	+++	252	++	297	+++
230	++	253	+++	298	+
231	+	254	++	299	+++
232	++	255	++	300	+++
233	+++	256	+++	301	++
234	+++	257	++	302	+++
235	+++	258	+++	303	++
236	+++	259	++	304	+++
237	+++	260	+++	305	++
238	+++	261	+++	306	+++
239	+++	262	++	307	++
240	++	263	+++	308	+++
241	++	264	+++	309	++
242	+++	265	+++		
243	++	266	++		
244	+++	267	++		
245	++	268	++		
246	++	269	++		
247	+++	270	+++		
248	++	271	+++		

10

20

30

40

【 0 5 9 9 】

本明細書に記載されている実施例および実施形態は、例示目的に過ぎないこと、ならびにそれらを踏まえて様々な修正または変更が当業者に示唆され、本開示の趣旨および範囲

50

内、ならびに添付の特許請求の範囲に包含されるべきことが理解される。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/33266
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/437, A61K 31/4439 (2018.01) CPC - A61K 31/437, A61K 31/4439, A61K 31/506		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X -- A	PubChem-CID-63122836, Create Date: 22 October 2012 (22.10.2012), entire document, especially: pg 3, Fig	1,4 ----- 2-3,5-7,46
X -- A	US 2016/0222028 A1 (FORMA THERAPEUTICS INC) 04 August 2016 (04.08.2016), entire document, especially: para [0038]; para [0082], Formula IA-4; para [0497], Scheme 1; para [0590], Step-4, formula; para [0591], Step-1, formula; para [0593], Step-2, formula; para [0595], Step-4, formula; pg 117-118, Table 28, rows 1, 3 and 4; pg 147, Table, row 4.	47 ----- 2-3,5-7,46
A	US 2016/0221873 A1 (FORMA THERAPEUTICS INC) 04 August 2016 (04.08.2016), entire document, especially: para [0165], Scheme 1, formula 2e; para [0209], Scheme, first formula; para [0211], Step-1, formula; para [0213], Step-2, formula; para [0214], Step-3, formula; para [0215], Step-3, Acetic acid.	2-3,5-7,46
A	BLACKBURN et al. "Potent Histone Deacetylase Inhibitors Derived from 4-(Aminomethyl)-N-hydroxybenzamide with High Selectivity for the HDAC6 Isoform", J. Med. Chem. 2013. Vol. 56(18), pp 7201-7211, entire document, especially: pg C, Scheme 3.	2-3,5-7,46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 July 2018		Date of mailing of the international search report <b>08 AUG 2018</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 18/33266

**Box No. 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:
  
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.: 8-45, 48-50  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. 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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 6	
C 0 7 D 267/04	(2006.01)	C 0 7 D 267/04		
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04		
A 6 1 P 1/18	(2006.01)	A 6 1 P 1/18		
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00		
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02		
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 19/06	(2006.01)	A 6 1 P 19/06		
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02		
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02		
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00		
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10		
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14		
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28		
A 6 1 P 31/04	(2006.01)	A 6 1 P 31/04		
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 25/16		
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08		
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02		
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06		
A 6 1 P 31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/16		
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 P 31/18		
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 3/10		
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/00		
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 21/02		
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/18		
		A 6 1 P 25/24		

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. C o m b i F l a s h
3. P L U R O N I C

(72)発明者 ハビエル・デ・ピセンテ・フィダルゴ  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州94080・サウス・サンフランシスコ・オイスター・ポイント  
 ・ブルバード151・セカンド・フロア・デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド

- (72)発明者 アンソニー・エー・エストラータ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ジアンウェン・エー・フェン  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ブライアン・フォックス  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 チンツァ・マリア・フランチェーニ  
イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ . ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 4
- (72)発明者 クリストファー・アール・エイチ・ヘイル  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 チェン・フー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 コリン・フィリップ・レズリー  
イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ . ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 4
- (72)発明者 マクシム・オシポフ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 エレナ・セツラ  
イタリア国 3 7 1 3 5 ヴェローナ . ヴィア・アレッサンドロ・フレミング 4
- (72)発明者 ザッカリー・ケー・スウィーニー  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 アルン・トートウンカラ  
アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 0 8 0 . サウス・サンフランシスコ . オイスター・ポイント  
・ブルバード 1 5 1 . セカンド・フロア . デナリ・セラピューティクス・インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C056 AA03 AB01 AC01 AC03 AD03 AE01 AF01 FA01 FA07 FA16  
FB01 FC04  
4C063 AA03 BB04 CC57 DD10  
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE09 FF07 GG10 HH01 MM02 UU01  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC32 BC75 CB22 GA16 NA14 ZA12  
ZA15 ZA16 ZA33 ZA36 ZA45 ZA66 ZA67 ZA75 ZA89 ZA94  
ZB07 ZB08 ZB13 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZC20 ZC35 ZC42