

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2014-139222

(P2014-139222A)

(43) 公開日 平成26年7月31日(2014.7.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 495/14 (2006.01)	C07D 495/14 A	4C071
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C072
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 111	4C084
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	4C086
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	

審査請求 有 請求項の数 17 O L 外国語出願 (全 337 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-62425 (P2014-62425)	(71) 出願人	306021192 エフ・ホフマン-ラ・ロシュ・アクチュエン ゲゼルシャフト スイス、ツェハー-4070パーゼル、グ レンツァッハーシュトラセ124番
(22) 出願日	平成26年3月25日 (2014.3.25)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(62) 分割の表示	特願2012-530286 (P2012-530286) の分割	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
原出願日	平成22年9月27日 (2010.9.27)	(72) 発明者	ブラキエール, ニコール アメリカ合衆国 カリフォルニア 940 80, サウス サンフランシスコ, デ イエヌエー ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッ ド
(31) 優先権主張番号	61/246, 386		
(32) 優先日	平成21年9月28日 (2009.9.28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

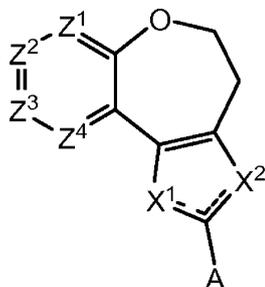
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ベンゾキセピンPI3K阻害剤化合物及び使用方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 p110アルファ及びPI3Kの他のアイソフォームを含む脂質キナーゼの阻害、及び脂質キナーゼにより媒介される癌等の疾患の治療に有用である化合物の提供。

【解決手段】 式1で表わされるベンゾキセピン化合物及びその異性体又はその塩。



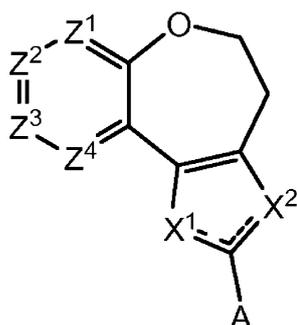
I

[Z¹ が CR¹ 又は N ; Z² が CR² 又は N ; Z³ が CR³ 又は N ; Z⁴ が CR⁴ 又は N ; 及び (i) X¹ が N 又は S、X² が S 又は N、(i i i) X¹ が CR⁷ 又は S、X² が S 又は CR⁷ ; (v) X¹ が NR⁸ 又は N、X² が NR⁸ 又は N、(v i i) X¹ が CR⁷ 又は O、X² が O 又は CR⁷、(i x) X¹ が CR⁷ 又は C (R⁷)₂、X² が C (R⁷)₂ 又は CR⁷ ; (x i) X¹ が N 及び X² が O、又は (x i i) X¹ が O 及び X² が N]

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1 :



10

I

及びその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩から選択される化合物であって：

Z^1 が CR^1 又は N であり；

Z^2 が CR^2 又は N であり；

Z^3 が CR^3 又は N であり；

Z^4 が CR^4 又は N であり；

(i) X^1 が N 及び X^2 が S、(ii) X^1 が S 及び X^2 が N、(iii) X^1 が CR^7 及び X^2 が S、(iv) X^1 が S 及び X^2 が CR^7 ；(v) X^1 が NR^8 及び X^2 が N、(vi) X^1 が N 及び X^2 が NR^8 、(vii) X^1 が CR^7 及び X^2 が O、(viii) X^1 が O 及び X^2 が CR^7 、(ix) X^1 が CR^7 及び X^2 が $C(R^7)_2$ 、(x) X^1 が $C(R^7)_2$ 及び X^2 が CR^7 ；(xi) X^1 が N 及び X^2 が O、又は (xii) X^1 が O 及び X^2 が N であって；

R^1 が、H、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-NO₂、及び C₁-C₄ アルキルから選択され；

R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^7 が、H、F、Cl、Br、I、-CN、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)R¹⁰、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂ アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂ アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂ アルキレン)OR¹⁰、-NR¹²(C₁-C₁₂ アルキレン)C(=O)NR¹⁰R¹¹、-OR¹⁰、-S(O)₂R¹⁰、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ アルキレン)NR¹⁰C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ アルキレン)NR¹⁰C(=O)R¹¹、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂ アルキレン)R¹⁰、C₁-C₁₂ アルキル、C₂-C₈ アルケニル、C₂-C₈ アルキニル、C₃-C₁₂ カルボシクリル、C₂-C₂₀ ヘテロシクリル、C₆-C₂₀ アリール、C₁-C₂₀ ヘテロアリール、-(C₃-C₁₂ カルボシクリル)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₆-C₂₀ アリール)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₁-C₂₀ ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₃-C₁₂ カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)-(C₃-C₁₂ カルボシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)-C(=O)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₁-C₂₀ ヘテロアリール)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₆-C₂₀ アリール)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-(C₁-C₂₀ ヘテロアリール)-(C₁-C₁₂ アルキル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)-C(=O)-(C₂-C₂₀ ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂ アルキレン)C(=

20

30

40

50

O)OR^{1 0}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}R^{1 1}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 2}C(=O)R^{1 0}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)OR^{1 0}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₁-C_{2 0}ヘテロシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NHC(=O)-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-NR^{1 0}R^{1 1}、及び-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)-NR^{1 0}R^{1 1}から独立して選択され、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、及びヘテロアリアルが、F、Cl、Br、I、R^{1 0}、-SR^{1 0}、-S(O)₂R^{1 0}、-S(O)₂NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 2}C(O)R^{1 0}、-CO₂R^{1 0}、-C(O)R^{1 0}、-CONR^{1 0}R^{1 1}、オキソ、及び-OR^{1 0}から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、

Aが、-C(=O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、C₆-C_{2 0}アリアル、C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル及びC₁-C_{2 0}ヘテロアリアルから選択され、アリアル、ヘテロシクリル及びヘテロアリアルが、F、Cl、Br、I、-CN、-COR^{1 0}、-CO₂R^{1 0}、-C(=O)N(R^{1 0})OR^{1 1}、-C(=NR^{1 0})NR^{1 0}R^{1 1}、-C(=O)NR^{1 0}R^{1 1}、-NO₂、-NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 2}C(=O)R^{1 0}、-NR^{1 2}C(=O)OR^{1 1}、-NR^{1 2}C(=O)NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 2}C(=O)(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 2}(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 2}(C₁-C_{1 2}アルキレン)OR^{1 0}、-NR^{1 2}(C₁-C_{1 2}アルキレン)C(=O)NR^{1 0}R^{1 1}、-OR^{1 0}、-S(O)₂R^{1 0}、-C(=O)NR^{1 0}(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 0}R^{1 1}、-C(=O)NR^{1 0}(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 0}C(=O)OR^{1 1}、-C(=O)NR^{1 0}(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 0}C(=O)R^{1 1}、-C(=O)NR^{1 0}(C₁-C_{1 2}アルキレン)R^{1 0}、C₁-C_{1 2}アルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C_{1 2}カルボシクリル、C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル、C₆-C_{2 0}アリアル、C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル、-(C₃-C_{1 2}カルボシクリル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₆-C_{2 0}アリアル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₃-C_{1 2}カルボシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-(C₃-C_{1 2}カルボシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-C(=O)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₆-C_{2 0}アリアル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-C(=O)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)C(=O)OR^{1 0}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}R^{1 1}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)NR^{1 2}C(=O)R^{1 0}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)OR^{1 0}、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₁-C_{2 0}ヘテロシクリル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NR^{1 0}-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-NHC(=O)-(C₁-C_{2 0}ヘテロアリアル)、-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-NR^{1 0}R^{1 1}、及び-(C₁-C_{1 2}アルキレン)-(C₂-C_{2 0}ヘテロシクリル)-(C₁-C_{1 2}アルキル)-NR^{1 0}R^{1 1}から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、

アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリアル、及びヘテロアリアルは、F、Cl、Br、I、R^{1 0}、-SR^{1 0}、-S(O)₂R^{1 0}、-NR^{1 0}R^{1 1}、-NR^{1 2}C(O)R^{1 0}、-CO₂R^{1 0}、-C(O)R^{1 0}、-CONR^{1 0}R^{1 1}、及び-OR^{1 0}から独立して選択される一又は複数の基で置換され

10

20

30

40

50

ていてもよく；

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

R⁶が、C₁-C₁₂アルキル、C₃-C₁₂カルボシクリル、C₂-C₂₀ヘテロシクリル、C₁-C₂₀ヘテロアリアル、及びC₆-C₂₀アリアルから選択され、その各々はF、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂C₆H₅、-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)CH₃、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、オキソ、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂CH₃、-C(=O)NR¹⁰(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、フェニル、ピリジニル、テトラヒドロフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、-CoCR¹³、-CH=CHR¹³、及び-C(=O)NR¹⁰R¹¹から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

又は、R⁵及びR⁶が、それらが結合する窒素原子と共に、F、Cl、Br、I、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂C₆H₅、ピリジン-2-イル、6-メチル-ピリジン-2-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-2-イル、ピラジン-2-イル、テトラヒドロフラン-カルボニル、2-メトキシフェニル、ベンゾイル、シクロプロピルメチル、(テトラフラン-2-イル)メチル、2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル、4-メチル-ピペラジン-カルボニル、ピロリジン-1-カルボニル、シクロプロパンカルボニル、2,4-ジフルオロフェニル、ピリジン-2-イルメチル、モルホリン-4-イル、-CN、-CF₃、-CO₂H、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-COCF₃、-COCH₃、-COCH(CH₃)₂、-NO₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、-NHCOCH₃、-NCH₃COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂S(O)₂NHCH₃、-CH₂S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂N(CH₃)₂及び-S(O)₂CH₃から選択される一又は複数の基で置換されていてもよい、C₂-C₂₀ヘテロシクリル又はC₁-C₂₀ヘテロアリアルを形成し；

R⁸がH及びC₁-C₄アルキルから選択され；

R¹⁰、R¹¹及びR¹²が、H、C₁-C₁₂アルキル、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₂-C₂₀ヘテロシクリル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₆-C₂₀アリアル)、-(C₁-C₁₂アルキレン)-(C₃-C₁₂カルボシクリル)、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₁₂カルボシクリル、C₂-C₂₀ヘテロシクリル、C₆-C₂₀アリアル、及びC₁-C₂₀ヘテロアリアルから独立して選択され、その各々は、F、Cl、Br、I、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂C(CH₃)₂OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH₂CO₂H、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂NH₂、-(CH₂)₂N(CH₃)₂、-CH₂C₆H₅、-CN、-CF₃、-CO₂H、-C(O)CH₃、-C(O)CH(OH)CH₃、-CO₂CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NO₂、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NHCOCH₃、-NHS(O)₂CH₃、=O(オキソ)、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OH、-OP(O)(OH)₂、-SCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂N(CH₃)₂、-CH₂S(O)₂NHCH₃、-CH₂S(O)₂CH₂CH₃、-S(O)₂NHCH₃、-S(O)₂CH₂CH₃、ピロリジン-1-イル、2-オキソピロリジン-1-イル、シクロプロピル、シクロペンチル、オキセタニル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-モ

10

20

30

40

50

ルホリニルから独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

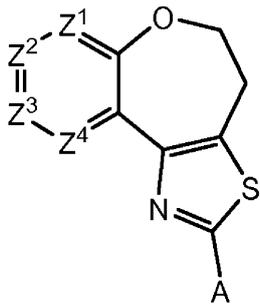
又は、 R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合する窒素原子と共に、F、Cl、Br、I、
 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、
 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、
 $-OH$ 、オキソ、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C$
 $H(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CF_3$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

R^{13} が、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C$
 $H_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CON(CH_3)_2$ 、 $-NO$
 $_2$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ から選択される化合物。

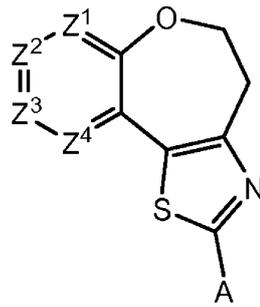
10

【請求項2】

式 I i 及び I i i :



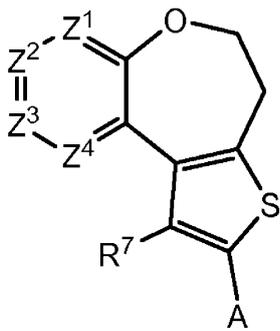
Ii



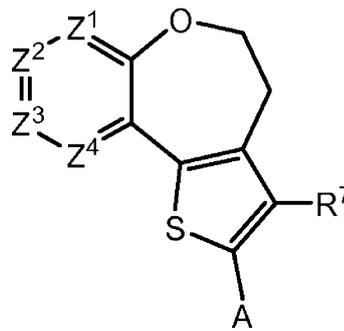
Iii

20

又は式 I i i i 及び I i v :



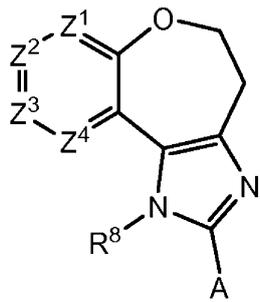
Iiii



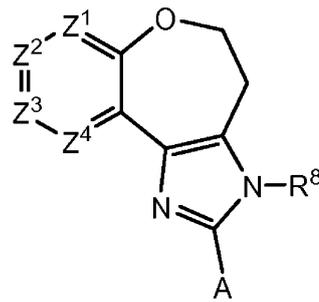
Iiv

30

又は式 I v 及び I v i :



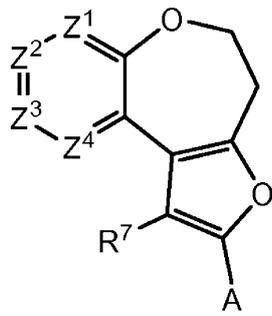
Iv



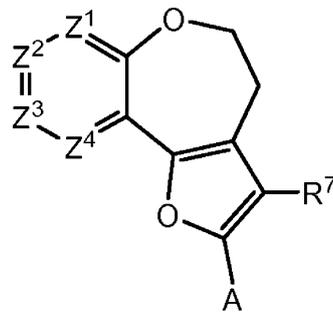
Ivi

40

又は式 I v i i 及び I v i i i :



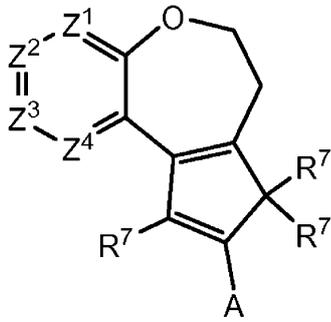
Ivii



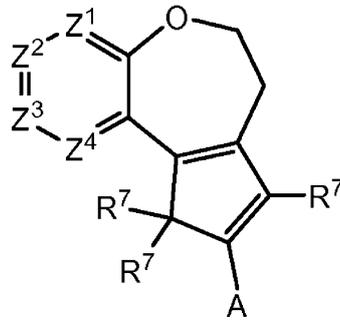
Iviii

10

又は式 I ix 及び I x :



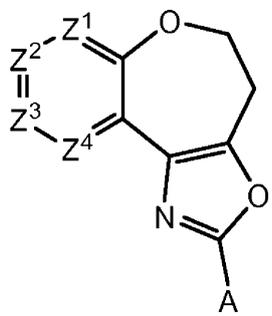
Iix



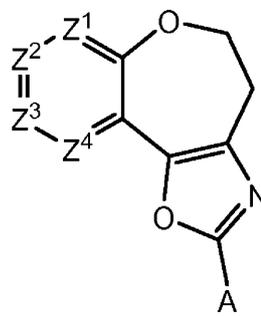
Ix

20

又は式 I xi 及び I xii :



Ixi



Ixii

30

から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

- (a) Z^1 が CR^1 ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が CR^4 ; 又は
 (b) Z^1 が N ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が CR^4 ; 又は
 (c) Z^1 が CR^1 ; Z^2 が N ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が CR^4 ; 又は
 (d) Z^1 が CR^1 ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が N ; 及び Z^4 が CR^4 ; 又は
 (e) Z^1 が CR^1 ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が N
- である請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

A が $-C(=O)NR^5R^6$ である請求項 1 から 3 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^5 が CH_3 である請求項 1 から 4 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^6 が F、Cl、Br、I、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、 $-CoCR^{13}$ 、及び $-CH=CHR^{13}$ から独立

50

して選択される一又は複数の基で置換されるフェニールである請求項 1 から 5 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁵ 及び R⁶ が、それらが結合する窒素原子と共にモルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル、[1,4]ジアゼパン-1-イル、又はインドリニルを形成する請求項 1 から 6 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

A が、-CH₂OH、-CH₂CO₂H、-CH(CH₃)CH₂OCH₃、-CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-C(=O)CH₃、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₃、-NH₂、-NHC(=O)CH₃、-OH、-OCH₃、-S(O)₂CH₃、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-モルホリニル、(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボキサミド、-CH₂(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、又はシクロブチルで置換される C₂-C₂₀ヘテロシクリル又は C₁-C₂₀ヘテロアリアルである請求項 1 から 3 及び 5 から 7 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

A が、ピリドイル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,4-オキサゾリル-2(3H)-オン、フラニル、チエニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン、テトラゾリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インダゾリル、3,4-ジヒドロキノリニル、及びベンゾ[d]チアゾールから選択される C₁-C₂₀ヘテロアリアルである請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

表 1 の化合物及び表 2 の化合物から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容可能な担体、滑剤、希釈剤、又は賦形剤からなる薬学的組成物であって、任意に、化学療法剤、抗炎症薬、免疫調節剤、神経栄養因子、心血管疾患の治療のための薬剤、肝疾患の治療のための薬剤、抗ウイルス因子、血液疾患の治療のための薬剤、糖尿病の治療のための薬剤、及び免疫不全疾患の治療のための薬剤から選択される更なる治療剤を更に含んでなる組成物。

【請求項 12】

哺乳動物における癌を治療する方法において、前記哺乳動物に請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の有効量の組成物を投与することを含む方法。

【請求項 13】

胸部、卵巣、子宮頸部、前立腺、精巣、泌尿生殖器、食道、喉頭、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃、皮膚、角化棘細胞腫、肺、類表皮癌、大細胞癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞癌、肺腺癌、骨、結腸、腺腫、膵臓、腺癌、甲状腺、濾胞状癌、未分化癌腫、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝癌及び胆汁道、腎臓癌、膵臓、骨髄性疾患、リンパ腫、ヘアリー細胞、頬側口腔、鼻咽頭、咽頭、唇、舌、口、小腸、結腸直腸、大腸、直腸、脳及び中枢神経系及びホジキン病及び白血病から選択される癌を治療するための請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 14】

癌の予防的又は治療的処置のための医薬の製造における、請求項 1 に記載の化合物の使用。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

癌の予防的又は治療的処置における使用のための、請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

PI3Kに媒介される状態を治療するためのキットにおいて、a)請求項 1 から 10 の何れか一項に記載の化合物を含んでなる第一の薬学的組成物；及び使用のための指示を含んでなるキット。

【請求項 17】

明細書に記載の発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、一般に抗癌作用を有する化合物に関し、より詳細には、PI3キナーゼ活性を阻害する化合物に関する。本発明はまた、哺乳動物細胞又は関連する病理状態のインビトロ、インサイツ、及びインビボでの診断又は治療のための該化合物の使用方法にも関する。

【0002】

ホスファチジルイノシトール（以下「PI」と略す）は、細胞膜に見られる多くのリン脂質の一つである。近年PIが細胞内シグナル伝達において重要な役割を果たすことが明らかになった。3'-リン酸化ホスホイノシチドを経た細胞伝達は、例えば悪性形質転換、増殖因子シグナル伝達、炎症、及び免疫等の様々な細胞プロセスに参与した(Rameh et al (1999) J. Biol Chem, 274:8347-8350)。これらのリン酸化シグナル伝達産物の生成に参与する酵素、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ（PI3-キナーゼ又はPI3Kとも称される）はもともと、イノシトール環の3'-ヒドロキシルでホスファチジルイノシトール（PI）及びそのリン酸化誘導体をリン酸化するウイルス性オンコプロテイン及び増殖因子受容体チロシンキナーゼと関連する活性として同定された(Panayotou et al (1992) Trends Cell Biol 2:358-60)。

20

【0003】

ホスホイノシチド3キナーゼ（PI3K）はイノシトール環の3'-ヒドロキシル残基で脂質をリン酸化する脂質キナーゼである(Whitman et al (1988) Nature, 332:664)。PI3-キナーゼによって生成される3-リン酸化リン脂質（PIP3s）は、脂質結合ドメイン（プレクストリン（PH）相同領域）を有するキナーゼ、例えばAkt及びホスホイノシチド依存性キナーゼ1等を動員するセカンドメッセンジャーとして働く。Aktの膜PIP3への結合は、Aktの形質膜へのトランスロケーションを導き、AktをAktの活性化に参与するPDK1との接触に導く。腫瘍抑制ホスファターゼ、PTENは、PIP3を脱リン酸化し、従ってAkt活性の負の制御因子として働く。PI3-キナーゼAkt及びPDK1は、細胞周期調節、増殖、生存、アポトーシス及び運動性を含む多くの細胞プロセスの調節において重要であり、また例えば癌、糖尿病及び免疫性炎症等の疾患の細胞メカニズムの重要な要素である(Vivanco et al (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al (1998) Cancer 83:41)。

30

【0004】

癌における主なPI3-キナーゼアイソフォームはクラスIPI3-キナーゼ、p110（アルファ）である(US5824492；US5846824；US6274327)。他のアイソフォームは、心血管及び免疫性炎症疾患に参与する(Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel et al (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Abstract LB-247) 95th Annual Meeting, March 27-31, Orlando, Florida, USA; Ahmadi K and Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz W J, Lane M D eds) Elsevier/Academic Press)。PI3キナーゼ/Akt/PTEN経路は、癌薬の開発の魅力的な標的であり、これはかかる薬剤が癌細胞において、増殖を阻害、アポトーシスの抑制を逆転、また細胞傷害性薬物への抵抗性を克服することが期待されるからである。PI3キナーゼ阻害剤は報告されている(Folke

40

50

s et al (2008) J. Med. Chem. 51:5522-5532; Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; U S 7 1 7 3 0 2 9; U S 7 0 3 7 9 1 5; U S 6 6 0 8 0 5 6; U S 6 6 0 8 0 5 3; U S 6 8 3 8 4 5 7; U S 6 7 7 0 6 4 1; U S 6 6 5 3 3 2 0; U S 6 4 0 3 5 8 8; U S 6 7 0 3 4 1 4; W O 9 7 / 1 5 6 5 8; W O 2 0 0 6 / 0 4 6 0 3 1; W O 2 0 0 6 / 0 4 6 0 3 5; W O 2 0 0 6 / 0 4 6 0 4 0; W O 2 0 0 7 / 0 4 2 8 0 6; W O 2 0 0 7 / 0 4 2 8 1 0; W O 2 0 0 4 / 0 1 7 9 5 0; U S 2 0 0 4 / 0 9 2 5 6 1; W O 2 0 0 4 / 0 0 7 4 9 1; W O 2 0 0 4 / 0 0 6 9 1 6; W O 2 0 0 3 / 0 3 7 8 8 6; U S 2 0 0 3 / 1 4 9 0 7 4; W O 2 0 0 3 / 0 3 5 6 1 8; W O 2 0 0 3 / 0 3 4 9 9 7; U S 2 0 0 3 / 1 5 8 2 1 2; E P 1 4 1 7 9 7 6; U S 2 0 0 4 / 0 5 3 9 4 6; J P 2 0 0 1 2 4 7 4 7 7; J P 0 8 1 7 5 9 9 0; J P 0 8 1 7 6 0 7 0)、p 1 1 0アルファ結合活性を含む(U S 2 0 0 8 / 0 2 0 7 6 1 1; U S 2 0 0 8 / 0 0 3 9 4 5 9; U S 2 0 0 8 / 0 0 7 6 7 6 8; W O 2 0 0 8 / 0 7 3 7 8 5; W O 2 0 0 8 / 0 7 0 7 4 0)。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

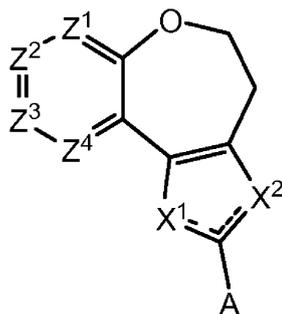
【0005】

本発明は、一般に抗癌作用を有する式 I のベンゾキセピン化合物に関し、より詳細には、P I 3 キナーゼ阻害活性を有する化合物に関する。ある過剰増殖性疾患は、P I 3 キナーゼ機能の修飾によって、例えば変異又はタンパク質の過剰発現によって特徴付けられる。従って、本発明の化合物は、癌等の過剰増殖性疾患の治療において有用でありうる。化合物は、哺乳動物における腫瘍増殖を阻害し得、ヒト癌患者を治療するのに有用であり得る。

本発明はまた、哺乳動物細胞又は関連する病理状態のインビトロ、インサイツ、及びインビボでの診断又は治療のための式 I のベンゾキセピン化合物使用方法に関する。

【0006】

式 I 化合物は



I

及びその立体異性体、幾何異性体、互変異性体又は薬学的に許容可能な塩を含み、Z¹はC R¹又はN；Z²はC R²又はN；Z³はC R³又はN；Z⁴はC R⁴又はNであり；また、(i) X¹はN及びX²はS、(ii) X¹はS及びX²はN、(iii) X¹はC R⁷及びX²はS、(iv) X¹はS及びX²はC R⁷；(v) X¹はN R⁸及びX²はN、(vi) X¹はN及びX²はN R⁸、(vii) X¹はC R⁷及びX²はO、(viii) X¹はO及びX²はC R⁷、(ix) X¹はC R⁷及びX²はC (R⁷)₂、又は(x) X¹はC (R⁷)₂及びX²はC R⁷である。様々な置換はここに定義されている。

【0007】

本発明の別の態様は、式 I のベンゾキセピン化合物及び薬学的に許容可能な担体を含んでなる薬学的組成物を提供する。薬学的組成物は一又は複数の更なる治療剤を更に含有しうる。

本発明の別の態様は、P I 3 キナーゼ活性を阻害する方法を提供し、P I 3 キナーゼを有効阻害量の式 I と接触することを含んでなる。

本発明の別の態様は、P I 3 キナーゼによる過剰増殖性疾患又は障害を防止又は治療す

る方法を提供し、かかる治療を必要とする哺乳動物に有効量の式 I の組成物を投与することを含んでなる。かかる過剰増殖性疾患又は障害は、限定するものではないが癌を含む。

本発明の別の態様は、過剰増殖性障害を防止又は治療する方法を提供し、かかる治療を必要としている哺乳動物に有効量の式 I の組成物を、単独で又は抗過剰増殖特性を有する一又は複数の更なる化合物と組み合わせて投与することを含んでなる。

本発明の更なる態様では、本発明は、哺乳動物における P I 3 キナーゼにより変更された過剰増殖性疾患又は状態を治療するための本発明の組成物の使用方法を提供する。

【 0 0 0 8 】

本発明の別の態様は、哺乳動物における P I 3 キナーゼにより変更された癌を治療するための本発明の化合物の使用である。

本発明の別の態様は、式 I の化合物、容器、及び場合によっては治療を説明するパッケージ挿入物又はラベルを含む。

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

本発明の別の態様は、式 I の化合物を調製するのに有用な新規の中間体を含む。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 9 】

【 図 1 】は 2 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - 1 0 - アザ - ベンゾ [e] アズレン 5 への合成経路を示す。

【 図 2 】は 8 - アミノ - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - 9 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (2 - クロロ - フェニル) - アミド 1 5 及びアミド中間体 1 6 への合成経路を示す。

【 図 3 】は 8 - クロロ - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 , 9 - ジアザ - ベンゾ [e] アズレン 2 1 への合成経路を示す。

【 図 4 】は 8 - プロモ - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸アミド 2 5 から 8 - プロモ - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン 2 7 への合成経路を示す。

【 図 5 】は 8 - アゼチジン - 3 - イル - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン 2 3 5 、及びスルホンアミド 3 2 、 4 4 5 、 4 5 5 への合成経路を示す。

【 図 6 】は 8 - アゼチジン - 3 - イル - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン 2 3 5 から、3 6 及び 3 8 への合成経路を示す。

【 図 7 】は 8 - アゼチジン - 3 - イル - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン 2 3 5 から、3 9 、 4 0 、 及び 4 1 への合成経路を示す。

【 図 8 】は 2 4 から 4 7 への合成経路を示す。

【 図 9 】は 2 7 から 5 1 への合成経路を示す。

【 図 1 0 】は 5 3 及び 2 7 から 5 6 への合成経路を示す。

【 図 1 1 】は 5 8 及び 2 7 から 6 2 への合成経路を示す。

【 図 1 2 】は 6 3 から 6 6 a 及び 6 6 b への合成経路を示す。

【 図 1 3 】は 6 4 から 6 9 、 7 0 、 及び 7 1 への合成経路を示す。

【 図 1 4 】は 7 5 への合成経路を示す。

【 図 1 5 】は 7 6 及び 7 7 への合成経路を示す。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 0 】

その例が添付の構造及び式で示される本発明の更なる所定の実施態様が詳細に参照される。本発明は、列挙された実施態様に関連して記載されるが、これら実施態様に限定することを意図するものではないことは理解される。逆に、本発明は、特許請求の範囲に記載

10

20

30

40

50

の本発明の範囲内に含まれ得るあらゆる代替物、改変物、及び均等物を包含するものである。当業者であれば、本発明の実施に使用され得、ここに記載されたものと類似か等価である多くの方法及び材料を認識できるであろう。本発明は、記載された方法及び材料には決して限定されない。援用される文献、特許、及び類似の資料のうちの一又は複数が、限定しないが、定義された用語、用語の使用法、記載された技術などを含む本願と異なるか又は矛盾する場合、本願が優先する。

【0011】

定義

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

【0012】

ここで使用される「アルキレン」なる用語は、1から12の炭素原子($C_1 - C_{12}$)の飽和した直鎖状又は分岐鎖の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルキレン基は場合によっては以下に記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。他の実施態様では、アルキレン基は1から8の炭素原子($C_1 - C_8$)、又は1から6の炭素原子($C_1 - C_6$)である。アルキレン基の例は、限定しないが、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2-$)、プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)等を含む。

【0013】

「アルケニル」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素の sp^2 二重結合を有する2~8の炭素原子($C_2 - C_8$)の直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここでアルケニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、あるいは「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例は、限定しないが、エチレニル又はビニル($-CH=CH_2$)、アリル($-CH_2CH=CH_2$)等を含む。

【0014】

「アルケニレン」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素-炭素 sp^2 二重結合を有する2から8の炭素原子($C_2 - C_8$)の直鎖状もしくは分枝鎖状の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルケニル基は、場合によっては置換されていてもよく、「シス」及び「トランス」配向、又は別に「E」及び「Z」配向を有する基を含む。例は、限定されないが、エチレニレン又はビニレン($-CH=CH-$)、アリル($-CH_2CH=CH-$)

10

20

30

40

50

等を含む。

【0015】

「アルキニル」なる用語とは、少なくとも一の不飽和部位、すなわち、炭素-炭素の sp 三重結合を有する 2 から 8 の炭素原子 ($C_2 - C_8$) の直鎖状もしくは分枝鎖の一価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されていてもよい。例は、限定しないが、エチニル ($-C \equiv CH$)、プロピニル (プロパルギル、 $-CH_2C \equiv CH$) 等を含む。

【0016】

「アルキニレン」なる用語は、少なくとも一の不飽和部位、つまり炭素-炭素 sp 三重結合を有する 2 から 8 の炭素原子 ($C_2 - C_8$) の直鎖状又は分岐状の二価炭化水素基を意味し、ここで、アルキニル基は場合によってはでありうる。例は、限定しないが、エチニレン ($-C \equiv C-$)、プロピニレン (プロパルギレン、 $-CH_2C \equiv C-$) 等を含む。

10

【0017】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環式環」及び「シクロアルキル」なる用語は、単環式環としては 3 から 12 の炭素原子 ($C_3 - C_{12}$)、又は二環式環としては 7 から 12 の炭素原子を有する一価の非芳香族の飽和又は部分不飽和環を意味する。7 から 12 の原子を有する二環式炭素環は、例えばビシクロ [4, 5]、ビシクロ [5, 5]、ビシクロ [5, 6] 又はビシクロ [6, 6] 系として配置され得、9 又は 10 の環原子を有する二環式炭素環は、ビシクロ [5, 6] 又はビシクロ [6, 6] 系として、あるいは架橋系、例えば、ビシクロ [2.2.1] ヘプタン、ビシクロ [2.2.2] オクタン及びビシクロ [3.2.2] ノナンとして配置されうる。単環式炭素環の例は、限定しないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンタ-1-エニル、1-シクロペンタ-2-エニル、1-シクロペンタ-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル等を含む。

20

【0018】

「アリール」は、親芳香族環系の一つの炭素原子から一つの水素原子を除去することにより誘導される 6 - 20 の炭素原子 ($C_6 - C_{20}$) の一価の芳香族炭化水素基を意味する。幾つかのアリール基は、例示的な構造では、「Ar」と表される。アリールは、飽和環、部分不飽和環、又は芳香族の炭素環式環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリール基は、限定しないが、ベンゼン(フェニル)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニル、インデニル、インダニル、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル等から誘導される基を含む。アリール基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換されてもよい。

30

【0019】

「アリーレン」は、親芳香環系の一つの炭素原子から二つの水素原子を取り除くことによって誘導される 6 - 20 の炭素原子 ($C_6 - C_{20}$) の二価芳香族炭化水素基を意味する。幾つかのアリーレン基は、例示的な構造では、「Ar」と表される。アリーレンは、飽和、部分的に不飽和環、又は芳香族炭素環に縮合した芳香族環を含む二環式基を含む。典型的なアリーレン基は、限定されないが、ベンゼン(フェニレン)、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニレン、インデニレン、インダニレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル等から誘導される基を含む。アリーレン基は置換されていてもよい。

40

【0020】

「複素環」、「ヘテロシクリル」及び「複素環式環」なる用語は、ここでは交換可能に使用され、3 から 20 の環原子の飽和又は部分不飽和 (すなわち、環内に一又は複数の二重結合及び/又は三重結合を有する) の炭素環式基を意味し、ここで、少なくとも一つの環原子は、窒素、酸素及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、C であり、一又は複数の環原子は、場合によっては以下に記載される一又は複数の置換基で独

50

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

10

20

30

40

50

【0021】

「ヘテロアリアル」なる用語は、5員環、6員環又は7員環の一価の芳香族基を意味し、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される一又は複数のヘテロ原子を含む5-20の原子の縮合環系(その環の少なくとも一つが芳香族である)を含む。ヘテロアリアル基の例は、ピリジニル(例えば、2-ヒドロキシピリジニルを含む)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル(例えば、4-ヒドロキシピリミジニルを含む)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。ヘテロアリアル基は、場合によってはここに記載の一又は複数の置換基で独立して置換される。

【0022】

複素環又はヘテロアリアル基は、それが可能な場合、炭素(炭素連結)又は窒素(窒素連結)結合でありうる。例を挙げると、限定ではないが、炭素結合複素環又はヘテロアリアルはピリジンの2、3、4、5、又は6位、ピリダジンの3、4、5、又は6位、ピリミジンの2、4、5、又は6位、ピラジンの2、3、5、又は6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロール又はテトラヒドロピロールの2、3、4、

又は5位、オキサゾール、イミダゾール又はチアゾールの2、4、又は5位、イソオキサゾール、ピラゾール、又はイソチアゾールの3、4、又は5位、アジリジンの2又は3位、アゼチジンの2、3、又は4位、キノリンの2、3、4、5、6、7、又は8位、又はイソキノリンの1、3、4、5、6、7、又は8位で結合する。

【0023】

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

10

【0024】

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

20

【0025】

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

30

【0026】

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

40

【0027】

「化学療法剤」は、作用機序に関わらず、癌の治療に有用な化合物である。化学療法剤のクラスは、限定しないが、アルキル化剤、代謝拮抗薬、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性/抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、腫瘍親和性感光色素、及びキナーゼ阻害剤を含む。化学療法剤は、「標的療法」及び一般的な化学療法で使用される

50

化合物を含む。化学療法剤の例には、エルロチニブ (TARCEVAR, Genentech / OSI Pharm.)、ドセタキセル (TAXOTERER, Sanofi-Aventis)、5-FU (フルオロウラシル、5-フルオロウラシル、CAS 番号 51-21-8)、ゲムシタピン (GEMZAR (登録商標), Lilly)、PD-0325901 (CAS 番号 391210-10-9, Pfizer)、シスプラチン (シス-ジアミン, ジクロロ白金 (II)、CAS 番号 15663-27-1)、カルボプラチン (CAS 番号 41575-94-4)、パクリタキセル (TAXOL (登録商標), Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、トラスツズマブ (ハーセプチン (登録商標), Genentech)、テモゾロミド (4-メチル-5-オキソ-2,3,4,6,8-ペンタアザピシクロ[4.3.0]ノナ-2,7,9-トリエン-9-カルボキサミド、CAS 番号 85622-93-1, TEMODAR (登録商標), TEMODAL (登録商標), Schering Plough)、タモキシフェン ((Z)-2-[4-(1,2-ジフェニルブタ-1-エニル)フェノキシ]-N,N-ジメチル-エタンアミン、NOLVADEX (登録商標)、ISTUBAL (登録商標)、VALODEX (登録商標))、及びドキシソルピシン (ADRIAMYCIN (登録商標))、Akti-1/2、HPPD、及びラパマイシンが含まれる。

【0028】

化学療法剤の更なる例は、オキサリプラチン (ELOXATIN (登録商標), Sanofi)、ボルテゾミブ (VELCADE (登録商標), Millennium Pharm.)、スーテント (SUNITINIB (登録商標), SU11248, Pfizer)、レトロゾール (FEMARA (登録商標), Novartis)、メシル酸イマチニブ (GLEEVEC (登録商標), Novartis)、XL-518 (Mek 阻害剤、Exelixis、国際公開 2007/044515)、ARRY-886 (Mek 阻害剤、AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca)、SF-1126 (PI3K 阻害剤、Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K 阻害剤、Novartis)、XL-147 (PI3K 阻害剤、Exelixis)、PTK787/ZK222584 (Novartis)、フルベストラント (FASLODEXR, AstraZeneca)、ロイコボリン (フォリン酸)、ラパマイシン (シロリムス、RAPAMUNE (登録商標), Wyeth)、ラパチニブ (TYKERB (登録商標), GSK572016)、ロナファーニブ (SARASAR (商標)、SCH66336, Schering Plough)、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標), BAY43-9006, Bayer Labs)、ゲフィニチブ (IRESSA (登録商標), AstraZeneca)、Glaxo Smith Kline)、イリノテカン (CAMPTOSAR (登録商標), CPT-11, Pfizer)、ティピファニブ (ZARNESTRA (商標), Johnson & Johnson)、ABRAXANE (商標) (クレモフォア・フリー)、パクリタキセルのアルブミン遺伝子操作ナノ粒子製剤 (American Pharmaceutical Partners, Schauberg, IL)、バンデタニブ (rINN, ZD6474, ZACTIMAR, AstraZeneca)、クロラムブシル、AG1478、AG1571 (SU5271; Sugen)、テムシロリムス (TORISEL (登録商標), Wyeth)、パゾパニブ (Glaxo Smith Kline)、カンフォスアミド (TELCYTA (登録商標), Telik)、チオテバ及びシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標), NEOSA (登録商標))；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、イムプロスルファン及びピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾデパ (benzodopa)、カルボコン、メツレデパ (meturedopa)、及びウレデパ (uredopa)；エチレンイミン及びメチルメラミン (methylamelamine)、例えばアルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド及びトリメチロメラミン；アセトゲニン (acetogenin) (特に、プラタシン (bullatacin) 及びプラタシノン (bull

10

20

30

40

50

atacinone)) ; カンプトテシン (例えば合成アナログのトボテカン) ; プリオ
 スタチン (bryostatatin) ; カリスタチン (callystatin) ; CC-
 1065 (そのアドゼレシン (adozelesin)、カルゼレシン (carzelesin) 及びビゼレシン (bizelesin) 合成アナログを含む) ; クリプトフィシ
 ン (cryptophycin) (特に、クリプトフィシン1及びクリプトフィシン8)
 ; ドラスタチン (dolastatin) ; ドウオカルマイシン (duocarmycin) (合成アナログのKW-2189及びCB1-TM1を含む) ; エリュテロピン (e
 leutherobin) ; パンクラチスタチン (pancratistatin) ; サ
 ルコジクチン (sarcodictyin) ; スポンジスタチン (spongistatin) ; ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、ク
 ロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミ
 ンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン (novembichin)、フェネス
 テリン (phenesterine)、プレドニムスチン、トロフォスファミド、ウラシ
 ルマスタード ; ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチ
 ン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン (ranimnustine) ; 抗生物
 質、例えば、エンジン抗生物質 (例えば、カリケアマイシン (calicheamicin)、カリケアマイシン 1I 及びカリケアマイシン I1 (Angew Chem.
 Intl. Ed. Engl. (1994) 33: 183-186)) ; ディネマイシン (d
 ynemicin)、ディネマイシンA ; ビスホスホネート、例えば、クロドロネート
 ; エスペラマイシン (esperamicin) ; 並びにネオカルチノスタチン発色団及
 び関連する色素タンパクエンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマ
 イシン、オースラマイシン (authramycin)、アザセリン、プレオマイシン、
 カクチノマイシン、カラビシン (carabycin)、カルミノマイシン (carmi
 nomycin)、カルチノフィリン、クロモマイシン (chromomycinis)
 、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロ
 イシン、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ
 -ドキシソルピシン及びデオキシドキシソルピシン)、エピルピシン、エソルピシン、イダル
 ピシン、マルセロマイシン (marcellomycin)、マイトマイシン、例えば、
 マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシ
 ン、ポルフィロマイシン、プロマイシン、ケラマイシン (quelamycin)、ロド
 ルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン (tubercidin)、
 ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン ; 代謝拮抗物質、例えばメトトレキサ
 ート、5-フルオロウラシル (5-FU) ; 葉酸アナログ、例えば、デノプテリン (deno
 pterin)、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート ; プリンアナ
 ログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン ; ピ
 リミジンアナログ、例えば、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフ
 ール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウ
 リジン ; アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチ
 オスタノール、メピチオスタン、テストラクトン ; 抗副腎剤、例えば、アミノグルテチミ
 ド、ミトーテン、トリロスタン ; 葉酸補充剤、例えば、葉酸 ; アセグラトン ; アルドホス
 ファミド (aldophosphamide) グリコシド ; アミノレプリン酸 ; エニルウ
 ラシル (eniluracil) ; アムサクリン ; ベストラブシル (bestrabucil) ;
 ビサントレン ; エダトレキサート (edatraxate) ; デフォファミン (de
 fofamine) ; デメコルチン ; ジアジコン (diaziquone) ; エルフ
 オルニチン ; 酢酸エリプチニウム ; エポチロン (epothilone) ; エトグルシド
 ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシ尿素 ; レンチナン ; ロニダミン (lonidainine)
 ; メイタンシノイド (例えば、メイタンシン (maytansin) 及びアンサミトシ
 ン (ansamitocin)) ; ミトグアゾン ; ミトザントロン ; モピダモール (mo
 pidamol) ; ニトラエリン (nitraerine) ; ペントスタチン ; フェナ
 メト (phenamet) ; ピラルピシン ; ロソキサントロン (losoxantron

10

20

30

40

50

e) ;ポドフィリン酸 (podophyllinic acid) ; 2 - エチルヒドラジン ; プロカルバジン ; PSK (登録商標) 多糖類複合体 (JHS Natural Products , Eugene , OR) ; ラゾキサシ ; リゾキシシ (rhizoxin) ; シゾフィラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジコン ; 2 , 2 ' , 2 " - トリクロトリエチルアミン ; トリコテセン (trichothecene) (特に、T - 2 トキシシ、ベラクリン A (verracurin A)、ロリジン A (roridin A) 及びアングイジン (anguidine)) ; ウレタン ; ビンデシシ ; ダカルバジン ; マンノムスチシ ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ビポプロマン ; ガシトシシ (gacytosine) ; アラビノシド (「 Ara - C 」) ; シクロホスファミド ; チオテパ ; 6 - チオグアニシ ; メルカプトプリン ; メトトレキセート ; 白金アナログ、例えば、シスプラチシ及びカルボプラチシ) ; ビンブラスチシ ; エトポシド (VP - 16) ; イホスファミド ; ミトザントロン ; ビンクリスチシ ; NAVELBINE (登録商標) (ビノレルピン) ; ノバントロン ; テニポシド ; エダトレキセート ; ダウノマイシシ ; アミノプテリシ ; カペシタピン (キセローダ (登録商標)、Roche) ; イバンドロネート (ibandronate) ; CPT - 11 ; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000 ; ジフルオロメチルオルニチシ (DMFO) ; レチノイド、例えば、レチノイン酸 ; 及び上記の任意のものの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体 が 挙げられる。

10

【 0029 】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるものは、(i) 腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように働く抗ホルモン剤、例えば、抗エストロゲン及び選択的エストロゲンレセプターモジュレーター (SERM)、例えば、タモキシフェシ (NOLVADEX (登録商標) ; クエン酸タモキシフェシを含む)、ラロキシフェシ、ドロロキシフェシ (droloxifene)、4 - ヒドロキシタモキシフェシ、トリオキシフェシ (trioxifene)、ケオキシフェシ (keoxifene)、LY 117018、オナプリストシ (onapristone)、及び FARESTON (登録商標) (クエン酸トレミファイシ (toremifine citrate)) ; (ii) 副腎におけるエストロゲン産生を調節する酵素であるアロマターゼを阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5) - イミダゾール、アミノグルテチミド、MEGASE (登録商標) (酢酸メゲストロール)、AROMASIN (登録商標) (エキセメスタシ ; Pfizer)、フォルメスタニー (formestane)、ファドロゾール、RIVISOR (登録商標) (ボロゾール (vorozole))、FEMARA (登録商標) (レトロゾール ; Novartis)、及び ARIMIDEX (登録商標) (アナストロゾール ; AstraZeneca) ; (iii) 抗男性ホルモン、例えば、フルタミド、ニルタミド (nilutamide)、ピカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリシ ; 並びにトロキサシタピン (troxacitabine) (1,3 - ジオキソランヌクレオシドシトシシアナログ) ; (iv) プロテインキナーゼ阻害剤、例えば MEK 阻害剤 (国際公開第 2007 / 044515 号) ; (v) 脂質キナーゼ阻害剤 ; (vi) アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に關与するシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC - 、Raf 及び H - Ras、例えば オブリメルセン (GENASENSE (登録商標)、Genta 社) ; (vii) リボザイシ、例えば、VEGF 阻害剤 (例えば、ANGIOZYME (登録商標)) 及び HER2 発現阻害剤 ; (viii) ワクチシ、例えば、遺伝子治療ワクチシ、例えば、ALLOVECTIN (登録商標)、LEUVECTIN (登録商標)、及び VAXID (登録商標) ; PROLEUKIN (登録商標) rIL - 2 ; トポイソメラーゼ 1 阻害剤、例えば、LURTOTECAN (登録商標) ; ABARELIX (登録商標) rmRH ; (ix) 抗脈管形成剤、例えばベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech) ; 及び上記のものの何れかの薬学的に許容可能な塩、酸及び誘導体である。

20

30

40

【 0030 】

「化学療法剤」の定義にまた含まれるものは、治療用抗体、例えばアレムツズマブ (Campath)、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標)、Genentech) ;

50

セツキシマブ (ERBITUX (登録商標), Imclone); パニツムマブ (VECTIBIX (登録商標), Amgen)、リツキシマブ (RITUXAN (登録商標), Genentech/バイオジェン社)、ペルツズマブ (OMNITARG (商標), 2C4, ジェネンテック)、トラスツズマブ (ハーセプチン、ジェネンテック)、トシツモマブ (Bexxar, Corixa)、及び抗体薬剤コンジュゲート、ゲムツズマブオゾガマイシン (MYLOTARGR, Wyeth) である。

【0031】

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

【0032】

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

【0033】

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

【0034】

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

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

【0035】

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

【0036】

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

【0037】

ここで使用される立体化学の定義及び慣習は一般にS. P. Parker編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及びElieil, E. 及びWilens, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994), John Wiley & Sons,

10

20

30

40

50

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

10

20

30

40

50

【0038】

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

【0039】

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

【0040】

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

【0041】

本発明の化合物が酸である場合、所望の薬学的に許容可能な塩は、任意の適切な方法、例えば無機又は有機塩基、例えばアミン（第1級、第2級又は第3級）、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物等での遊離酸の処理によって調製することができる。

。適切な塩を例証する例には、限定されないが、アミノ酸、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア、第1級、第2級、及び第3級アミン、及び環状アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジンから誘導される有機塩基、及びナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム及びリチウムから誘導される無機塩が含まれる。

「薬学的に許容可能」なる用語は、物質又は組成物が、製剤を含んでなる他の成分、及び/又はそれらで治療される哺乳類と化学的に及び/又は毒物学的に適合性でなければならないことを示す。

【0042】

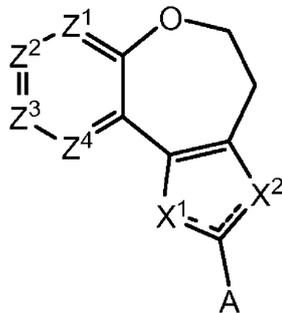
「溶媒和物」は一又は複数の溶媒分子と本発明の化合物の会合体又は複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例には、限定されないが、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンが含まれる。

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

【0043】

ベンゾキセピン化合物

本発明は、PI3キナーゼによって修飾される疾患、状態及び/又は障害の治療において潜在的に有用であるベンゾキセピン化合物、及びその薬学的製剤を提供する。より詳細には、本発明は、式I



I

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

Z¹ はCR¹ 又はNであり；

Z² はCR² 又はNであり；

Z³ はCR³ 又はNであり；

Z⁴ はCR⁴ 又はNであり；

(i) X¹ がN及びX² がS、(ii) X¹ がS及びX² がN、(iii) X¹ がCR⁷ 及びX² がS、(iv) X¹ がS及びX² がCR⁷；(v) X¹ がNR⁸ 及びX² がN、(vi) X¹ がN及びX² がNR⁸、(vii) X¹ がCR⁷ 及びX² がO、(viii) X¹ がO及びX² がCR⁷、(ix) X¹ がCR⁷ 及びX² がC(R⁷)₂、(x) X¹ がC(R⁷)₂ 及びX² がCR⁷；(xi) X¹ がN及びX² がO、又は(xii) X¹ がO及びX² がNであって；

R¹ が、H、F、Cl、Br、I、-CN、-CF₃、-NO₂、及びC₁-C₄アルキルから選択され；

R²、R³、R⁴、及びR⁷ が、H、F、Cl、Br、I、-CN、-COR¹⁰、-CO₂R¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)OR¹¹、-C(=NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NO₂、-NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)R¹⁰、-NR¹²C(=O)OR¹¹、-NR¹²C(=O)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²C(=O)(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)NR¹⁰R¹¹、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)OR¹⁰、-NR¹²(C₁-C₁₂アルキレン)C(=O)NR¹⁰R¹¹

、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})R^{10}$ 、 $C_1-C_{12}\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_8\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_8\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_{12}\text{カルボシクリル}$ 、 $C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C_6-C_{20}\text{アリアル}$ 、 $C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル}$ 、 $-(C_3-C_{12}\text{カルボシクリル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_6-C_{20}\text{アリアル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_3-C_{12}\text{カルボシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_3-C_{12}\text{カルボシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-C(=O)-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_6-C_{20}\text{アリアル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-C(=O)-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})C(=O)OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-NR^{10}R^{11}$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-NR^{10}-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-NR^{10}-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_1-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-NR^{10}-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-NHC(=O)-(C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-NR^{10}R^{11}$ 、及び $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択され、

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

Aが、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $C_6-C_{20}\text{アリアル}$ 、 $C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル}$ 及び $C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル}$ から選択され、アリアル、ヘテロシクリル及びヘテロアリアルが、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-COR^{10}$ 、 $-CO_2R^{10}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})OR^{11}$ 、 $-C(=NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}C(=O)(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})OR^{10}$ 、 $-NR^{12}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-S(O)_2R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})NR^{10}C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}\text{アルキレン})R^{10}$ 、 $C_1-C_{12}\text{アルキル}$ 、 $C_2-C_8\text{アルケニル}$ 、 $C_2-C_8\text{アルキニル}$ 、 $C_3-C_{12}\text{カルボシクリル}$ 、 $C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル}$ 、 $C_6-C_{20}\text{アリアル}$ 、 $C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル}$ 、 $-(C_3-C_{12}\text{カルボシクリル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_6-C_{20}\text{アリアル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{20}\text{ヘテロアリアル})-(C_1-C_{12}\text{アルキル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_3-C_{12}\text{カルボシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-(C_3-C_{12}\text{カルボシクリル})$ 、 $-(C_1-C_{12}\text{アルキレン})-(C_2-C_{20}\text{ヘテロシクリル})-C(=O)-(C_2-C_{20}\text{ヘ$

テロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_6-C_{20}$ アリール) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール) $-(C_1-C_{12}$ アルキル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-C(=O)$ $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $C(=O)OR^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{12}C(=O)R^{10}$ 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) OR^{10} 、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}$ $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}$ $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_1-C_{20}$ ヘテロシクリル)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NR^{10}$ $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-NHC(=O)$ $-(C_1-C_{20}$ ヘテロアリール)、 $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-NR^{10}R^{11}$ 、及び $-(C_1-C_{12}$ アルキレン) $-(C_2-C_{20}$ ヘテロシクリル) $-(C_1-C_{12}$ アルキル) $-NR^{10}R^{11}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく、

10

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

R^5 が、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、及び $-S(O)_2CH_3$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよい C_1-C_{12} アルキル及びHから選択され；

20

R^6 が、 C_1-C_{12} アルキル、 C_3-C_{12} カルボシクリル、 C_2-C_{20} ヘテロシクリル、 C_1-C_{20} ヘテロアリール、及び C_6-C_{20} アリールから選択され、その各々はF、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、オキソ、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(=O)NR^{10}(C_1-C_{12}$ アルキレン) $NR^{10}R^{11}$ 、フェニル、ピリジニル、テトラヒドロ-フラン-2-イル、2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル、1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、 $-CoCR^{13}$ 、 $-CH=CHR^{13}$ 、及び $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ から独立して選択される一又は複数の基で置換されていてもよく；

30

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

40

R^8 がH及び C_1-C_4 アルキルから選択され；

50

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

10

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

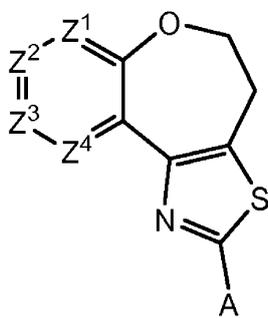
20

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

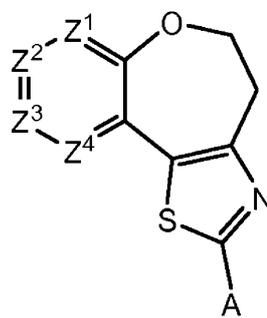
【0044】

例示的实施態様は、式 I i 及び I i i を含む

30



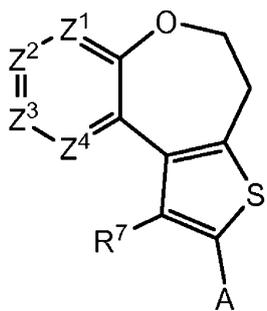
Ii



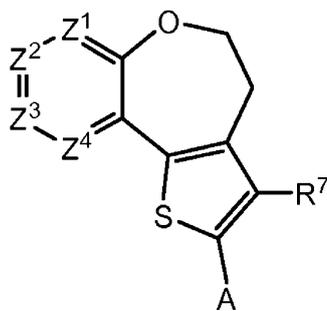
Iii

40

例示的实施態様は、式 I i i i 及び I i v を含む



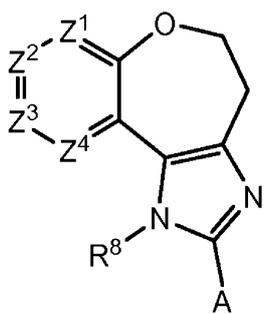
Iiii



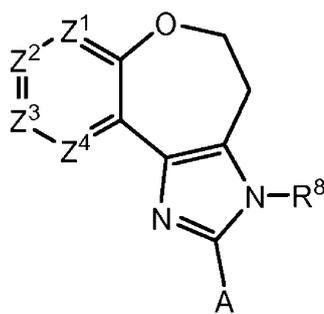
Iiv

10

例示の実施態様は、式 I v 及び I v i を含む



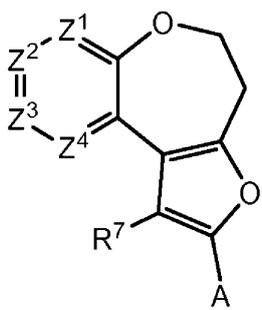
Iv



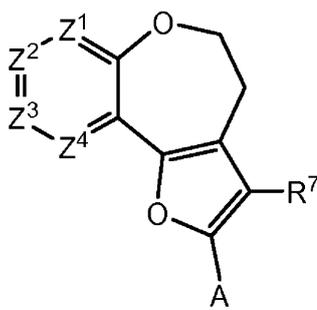
Ivi

20

例示の実施態様は、式 I v i i 及び I v i i i を含む



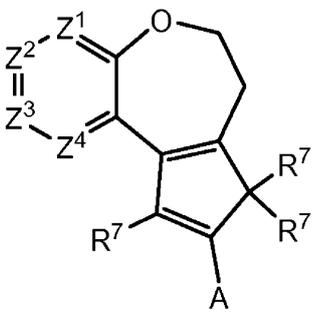
Ivii



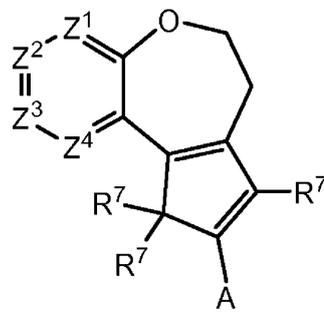
Iviii

30

例示の実施態様は、式 I i x 及び I x を含む：



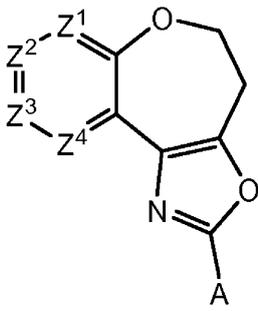
Iix



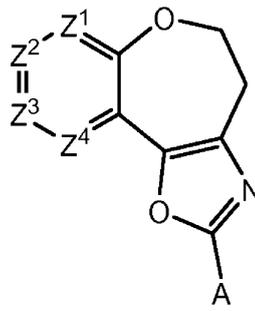
Ix

40

例示の実施態様は、式 I x i 及び I x i i を含む：



Ixi



Ixii

10

【0045】

式 I 化合物の例示的实施態様は、 Z^1 が CR^1 ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が CR^4 である。

式 I 化合物の例示的实施態様は、 Z^1 が N ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が CR^4 である。

式 I 化合物の例示的实施態様は、 Z^1 が CR^1 ; Z^2 が N ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が CR^4 である。

式 I 化合物の例示的实施態様は、 Z^1 が CR^1 ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が N ; 及び Z^4 が CR^4 である。

式 I 化合物の例示的实施態様は、 Z^1 が CR^1 ; Z^2 が CR^2 ; Z^3 が CR^3 ; 及び Z^4 が N である。

20

【0046】

例示的实施態様は、A が $-C(=O)NR^5R^6$ である。

例示的实施態様は、 R^5 が CH_3 である。

【0047】

例示的实施態様は、 R^6 が、F、Cl、Br、I、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONHCH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-NHS(O)_2CH_3$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、 $-CoCR^{13}$ 、及び $-CH=CHR^{13}$ から独立して選択される一又は複数の基と置換されるフェニルであることを含む。

30

【0048】

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

40

【0049】

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

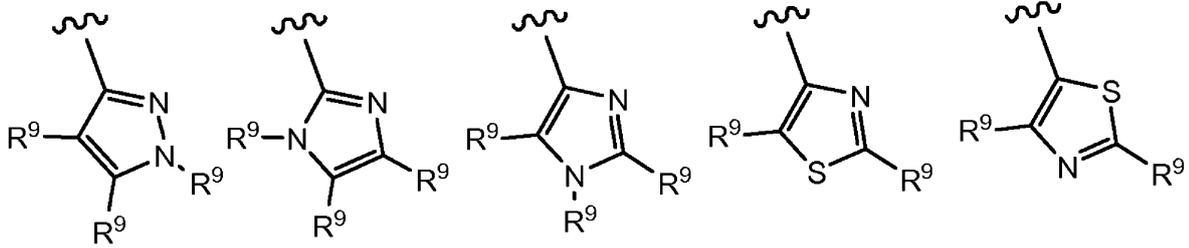
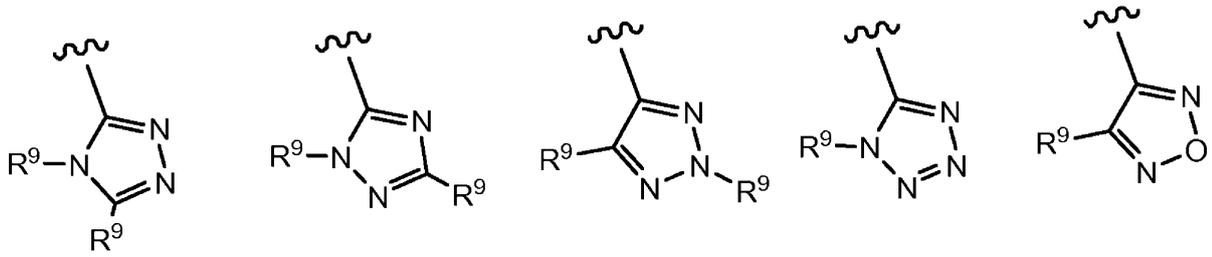
【0050】

50

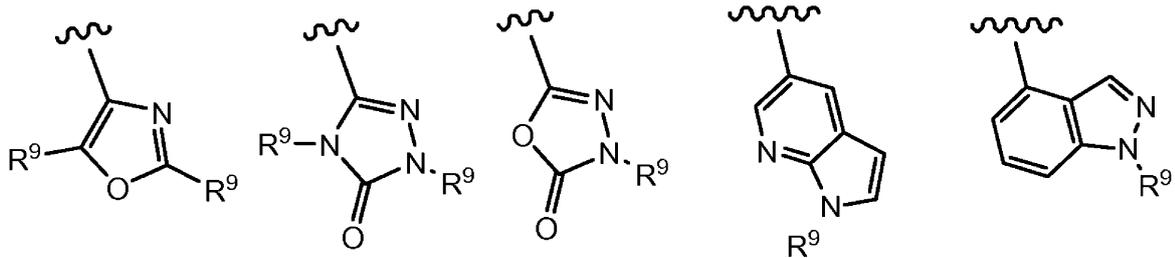
例示的实施態様は、Aが、ピリドイル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピロリル、チアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、1,3,4-オキサゾリル-2(3H)-オン、フラニル、チエニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オン、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-6(1H)-オン、テトラゾリル、ピロロ[2,3-b]ピリジニル、インダゾリル、3,4-ジヒドロキノリニル、及びベンゾ[d]チアゾールから選択されるC₁-C₂₀ヘテロアリアルであることを含む。

【0051】

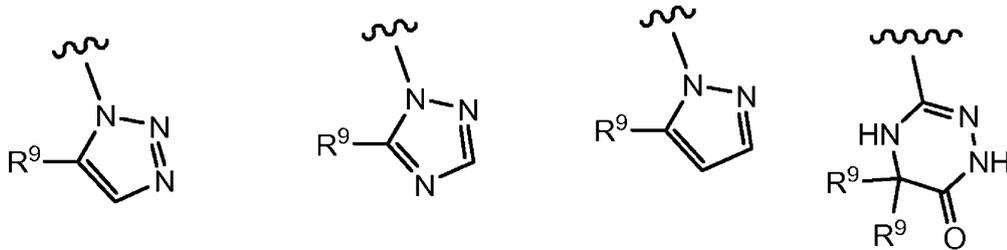
例示的实施態様は、Aが構造：



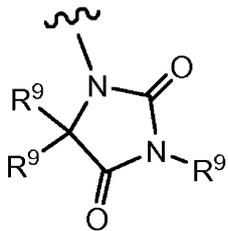
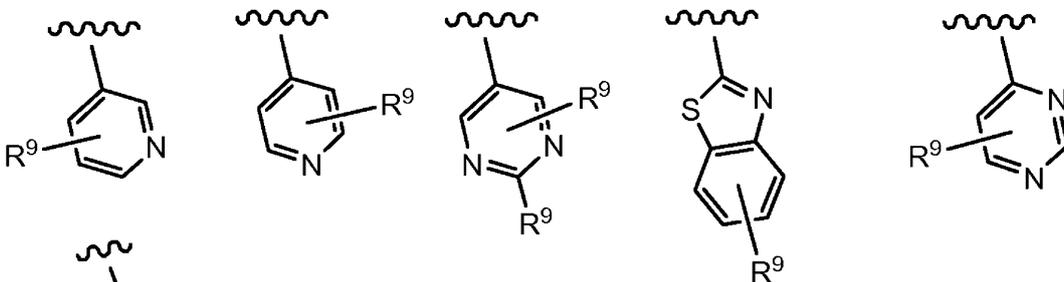
10



20



30



40

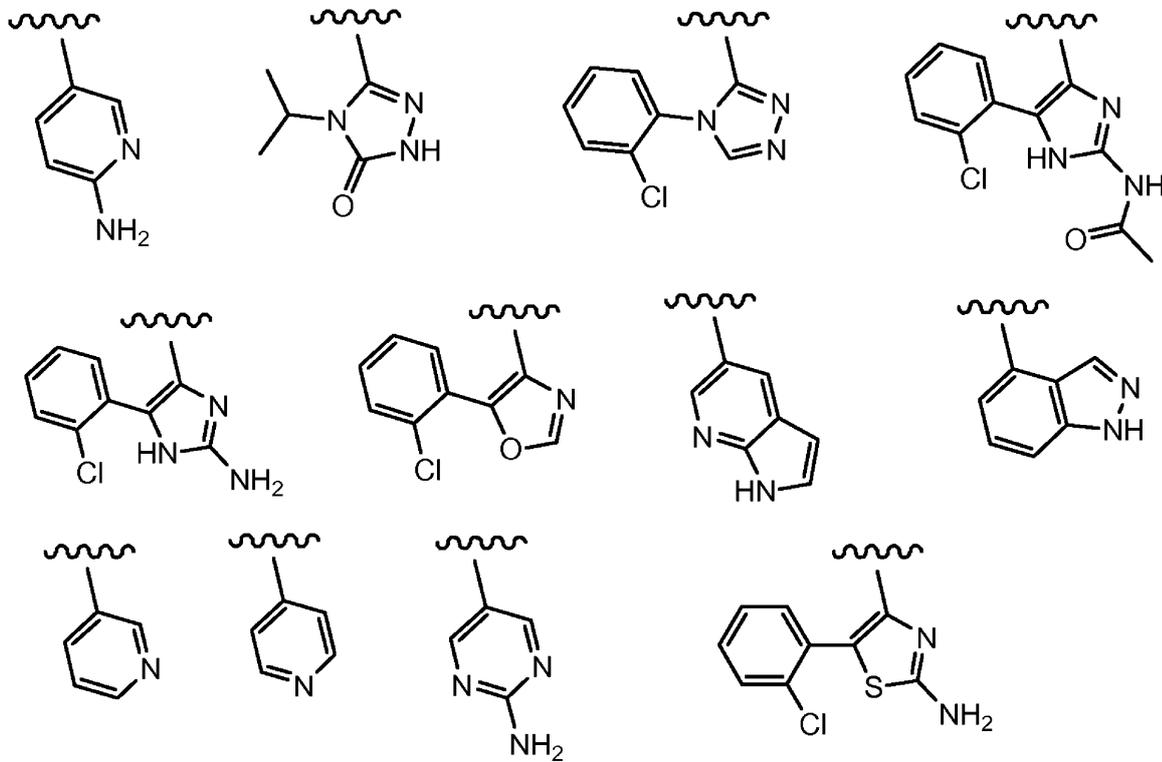
から選択されるものを含み、ここで、 R^9 は、H、F、Cl、Br、I、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-CH_2C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-

50

モルホリニル、モルホリン-4-イル-エチル、ベンジル、及びフェニルから独立して選択され、ここでベンジル及びフェニルが、場合によってはF、Cl、Br、I、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CH_2CO_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、1-メチルピペリド-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-モルホリニルから選択される一又は複数の基で置換され；ここで波線は結合部位を示し、例えば R^8 が $-CH(CH_3)_2$ である化合物等である。

【0052】

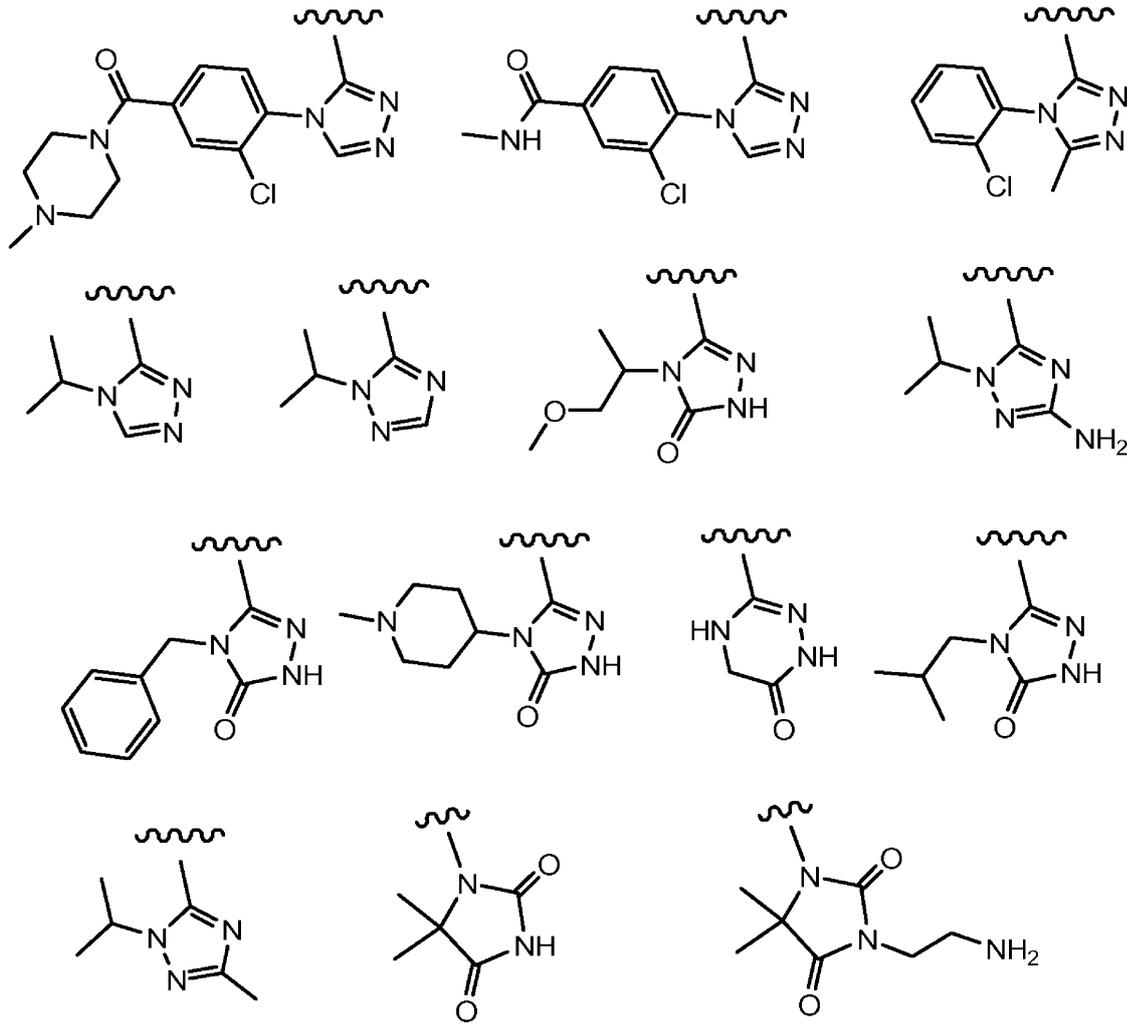
例示の実施態様は、Aが構造：



10

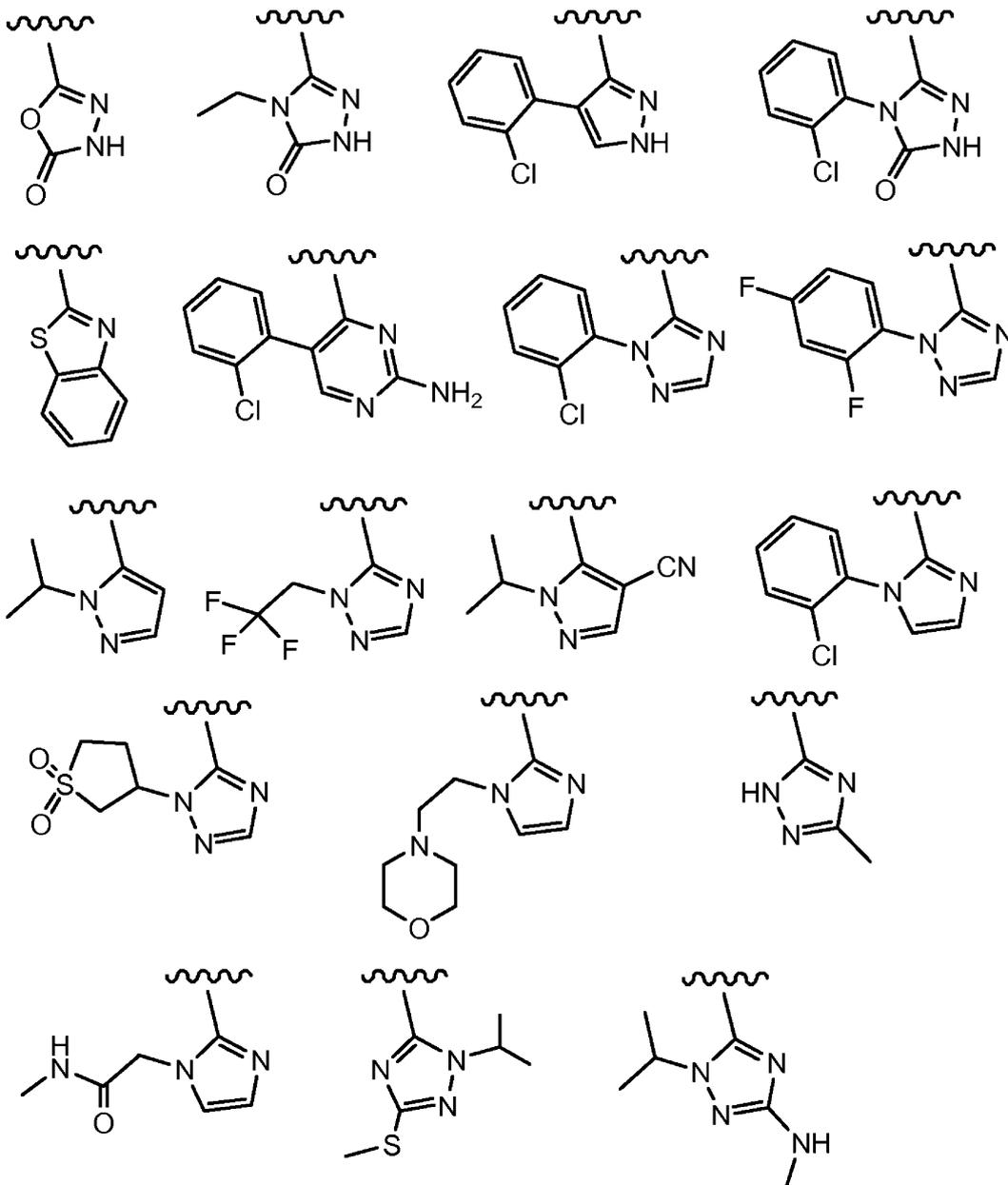
20

30



10

20



10

20

30

から選択され、波線は結合部位を示す。

【0053】

生物学的評価

式I化合物のPI3キナーゼ活性の測定は多くの直接的な及び間接的な検出方法により可能である。ここに記載される所定の例示的な化合物について、そのp110（アルファ）、及び他のアイソフォーム、PI3K結合活性（実施例601）及び腫瘍細胞に対するインビトロ活性（実施例602）をアッセイした。本発明の所定の例示的な化合物は10nM未満のPI3K阻害IC₅₀値を有していた。本発明の所定の化合物は100nM未満の腫瘍細胞ベースの活性IC₅₀値を有していた。

40

【0054】

式Iの例示的な化合物の細胞傷害又は細胞分裂阻害活性は、細胞培養培地中に増殖性の哺乳動物腫瘍細胞株を樹立し、式Iの化合物を加え、約6時間から約5日の期間、細胞を培養し；細胞生存率を測定することによって測定した（実施例602）。細胞ベースのインビトロアッセイを、生存率、つまり増殖（IC₅₀）、細胞傷害性（EC₅₀）、及びアポトーシス誘導（カスパーゼ活性化）を測定するために使用した。

【0055】

50

式 I の例示的化合物のインビトロ効力を、細胞増殖アッセイ、Promega Corp., Madison, WI から商業的に入手可能な Cell Titer-Glo (登録商標) 発光細胞生存率アッセイによって測定した (実施例 602)。この均一アッセイ法は鞘翅目ルシフェラーゼの組換え発現に基づいており (米国特許第 5583024 号; 米国特許第 5674713 号; 米国特許第 5700670 号)、代謝的に活性な細胞の指標である存在する ATP の定量に基づいて培養中の生細胞数を決定する (Crouch 等 (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; 米国特許第 6602677 号)。Cell Titer-Glo (登録商標) アッセイは、自動ハイスループットスクリーニング (HTS) に適応したものにした 96 又は 384 ウェルの構成で実施した (Cree 等 (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404)。均一アッセイ手順は、血清補填培地で培養した細胞に単一の試薬 (Cell Titer-Glo (登録商標)) を直接添加することを含む。細胞洗浄、培地の除去及び複数回のピペット操作工程は必要ではない。システムは、試薬の添加と混合後 10 分で 384 ウェル構成においてわずか 15 細胞 / ウェルを検出する。

10

20

30

40

50

【0056】

均一な「添加混合法」構成は細胞溶解と存在する ATP の量に比例した発光シグナルの生成を生じる。ATP の量は培養中に存在する細胞数に直接比例する。Cell Titer-Glo (登録商標) アッセイは、細胞タイプ及び使用培地に依りて、一般に 5 時間より大なる半減期を有しているルシフェラーゼ反応によって生産される「グロタイプ」の発光シグナルを生成する。生存細胞は相対発光単位 (RLU) で反映される。基質甲虫ルシフェリンは、組換えホタルルシフェラーゼによって酸化的に脱炭酸されて、光子の発生と AMP への ATP の同時の転換が生じる。延長された半減期は試薬注射器を使用する必要性をなくし、複数のプレートの連続的又はバッチモードのプロセッシングに対して柔軟性をもたらす。この細胞増殖アッセイは様々な複数ウェル構成、例えば 96 又は 384 ウェル構成で使用することができる。データはルミノメーター又は CCD カメラ画像装置によって記録することができる。発光出力は経時的に測定された相対光単位 (RLU) として提示される。

【0057】

式 I の例示的化合物の抗増殖効果は、数種の腫瘍細胞株に対して Cell Titer-Glo (登録商標) アッセイによって測定した (実施例 602)。効力 EC_{50} 値を試験した化合物に対して樹立した。インビトロ細胞能活性の範囲は約 100 nM から約 10 μ M であった。所定の試験化合物が、所定の腫瘍細胞株の増殖停止に 1 マイクロモル (1 μ M) 未満の EC_{50} 値を有していた。

【0058】

ある種の ADME 特性は、Caco-2 透過性 (実施例 603)、肝細胞クリアランス (実施例 604)、チトクロム P450 阻害 (実施例 605)、チトクロム P450 誘導 (実施例 606)、血漿タンパク質結合 (実施例 607)、及び hERG チャネル封鎖 (実施例 608) を含むアッセイによって所定の例示的化合物について測定した。

【0059】

所定の例示的化合物を腫瘍異種移植片タコニックヌードマウスモデルへの投与により用量漸増実験によって効果を試験した (実施例 609)。乳癌細胞株 MDA-MB-361 . 1 マウスモデルにビヒクル (MCT、ネガティブコントロール) と共に、所定の例示的な式 I の化合物を投与した。腫瘍増殖の遅延を 50 及び 100 mg / kg で 21 日間経口投与したときに測定した。治療中の体重変化を安全性の指標として測定した。所定の例示的な式 I の化合物を用いた MDA-MB-361 . 1 マウスモデルの治療は、21 日間経口投与した場合、腫瘍増殖の静止、阻害、又は退縮を生じた。

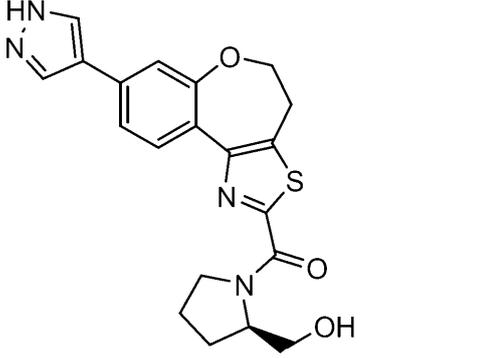
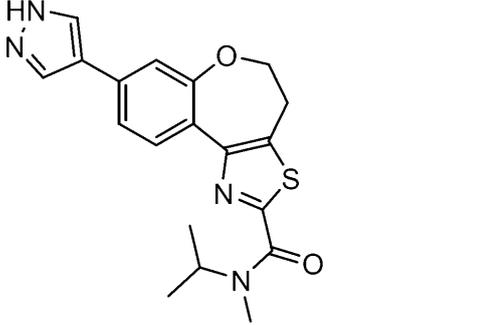
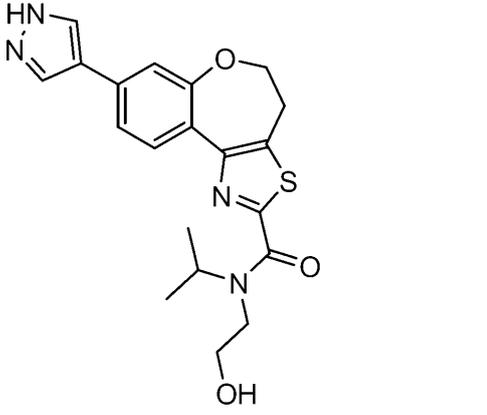
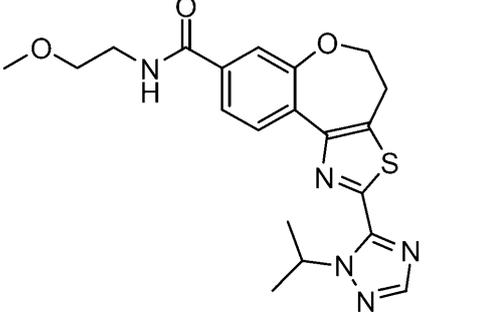
【0060】

表 1 の例示的式 I 化合物番号 101 - 512 及び表 2 の化合物番号 513 - 548、を作製し、特徴付け、本発明の方法に従って PI3K の阻害 (1 マイクロモル μ M 未満の IC_{50} p110) 及び選択性について試験したが、次の構造と対応する化合物名を有している (ChemDraw Ultra, バージョン 9.0.1, Cambridge

Soft Corp. Cambridge MA)。化合物101は0.031マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物102は0.0051マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物103は0.0018マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物106は0.0057マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物109は0.0013マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物127は0.00005マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物147は0.021マイクロモルのIC₅₀を有しており；化合物151は0.00020マイクロモルのIC₅₀を有しており；また化合物153は0.058マイクロモルのIC₅₀を有していた。

【0061】

表1

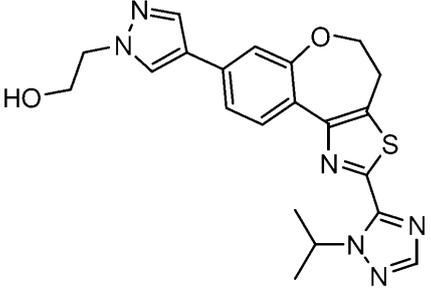
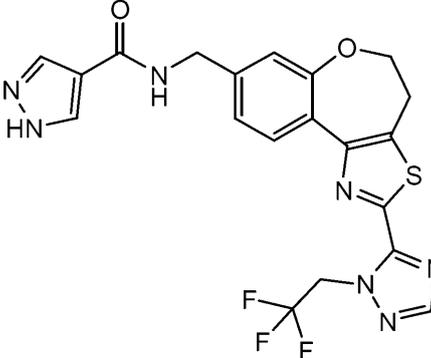
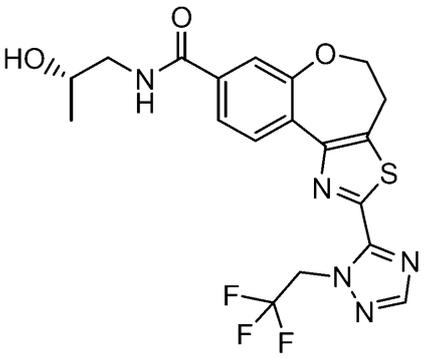
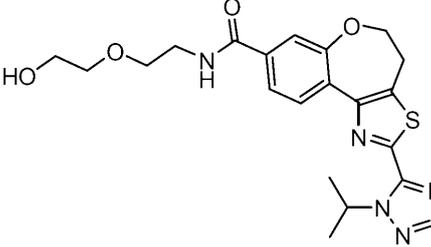
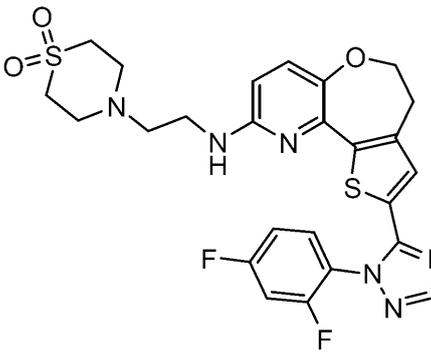
番号	構造式	名称
101		((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
102		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 イソプロピル-メチル-アミド
103		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド
104		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メタノン (2-メトキシ-エチル)-アミド

10

20

30

40

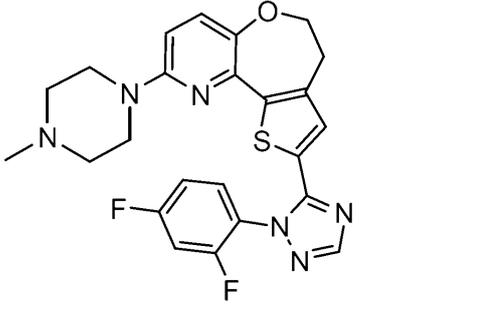
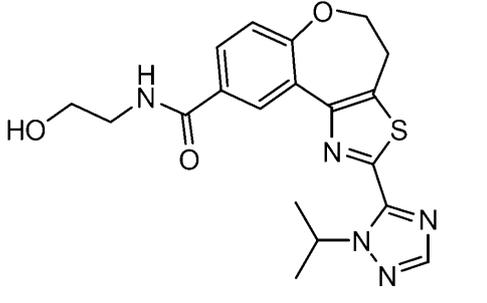
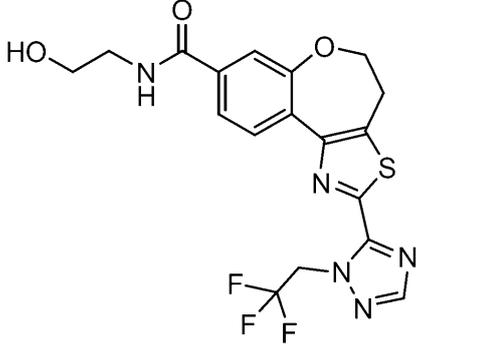
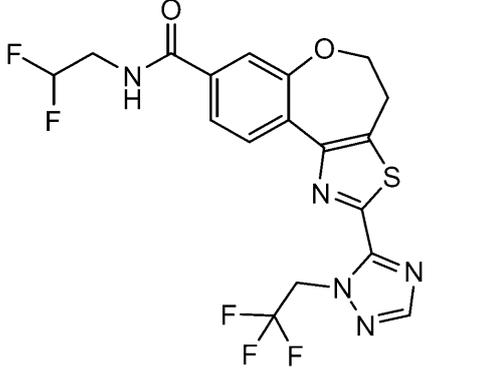
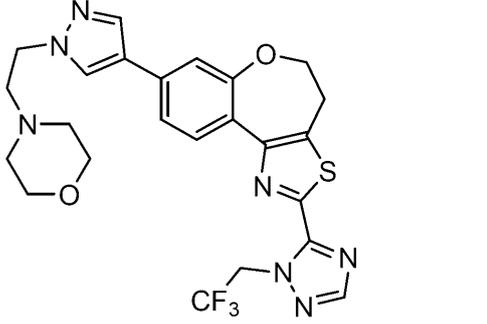
105		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール
106		1H-ピラゾール-4-カルボン酸 [2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミド
107		2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 ((S)-2-ヒドロキシプロピル)-アミド
108		2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 [2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミド
109		[2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-[2-(1, 1-ジオキソ 1S-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-アミン

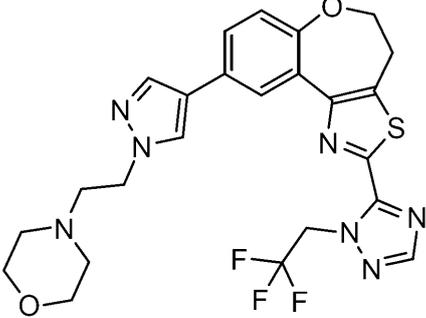
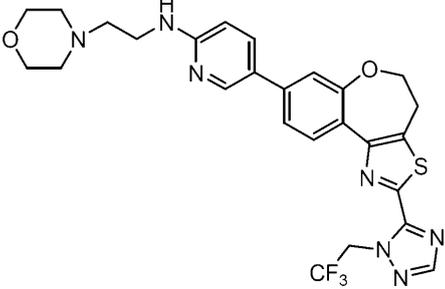
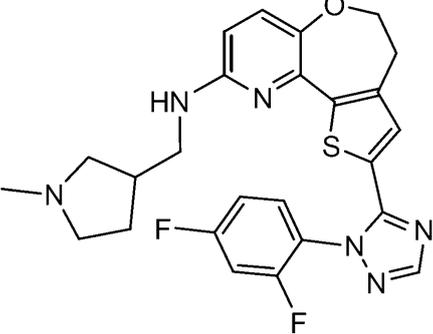
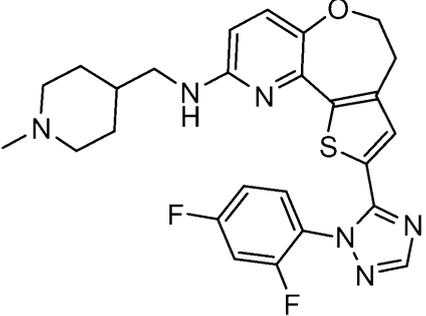
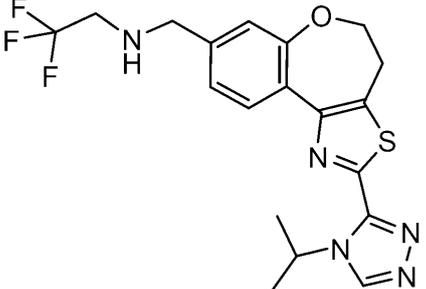
10

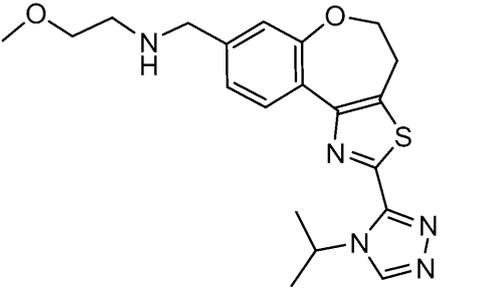
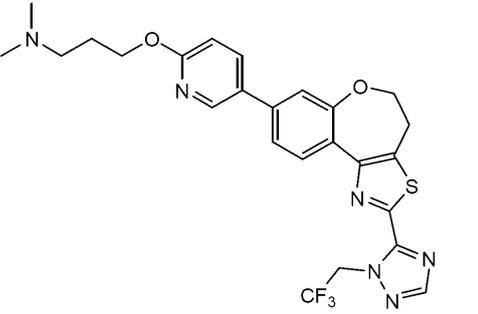
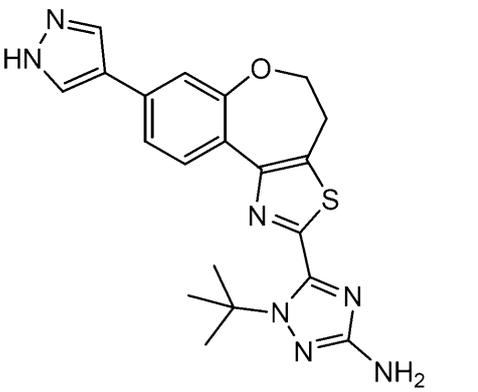
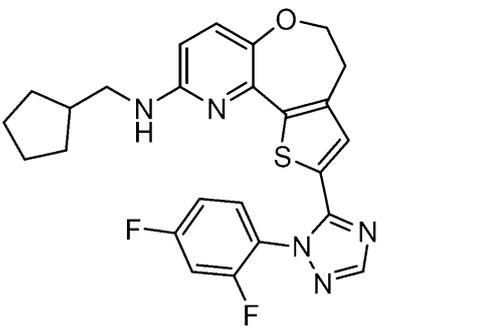
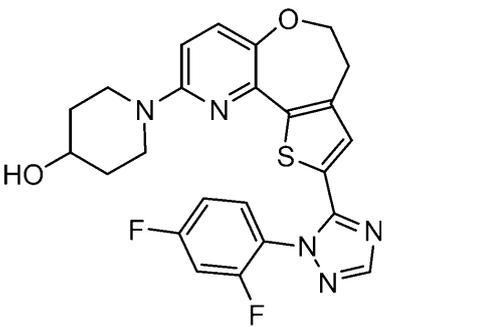
20

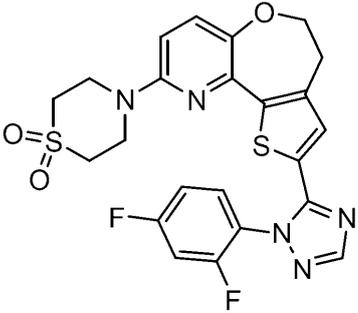
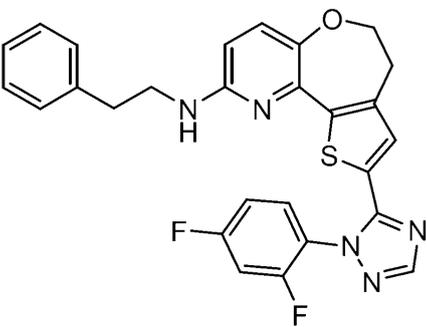
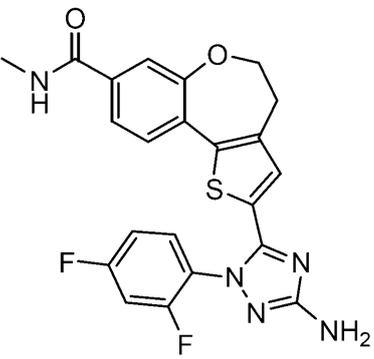
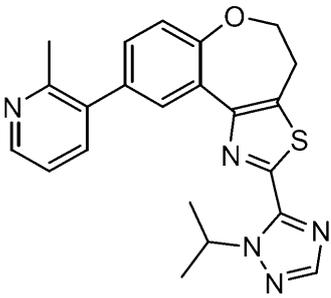
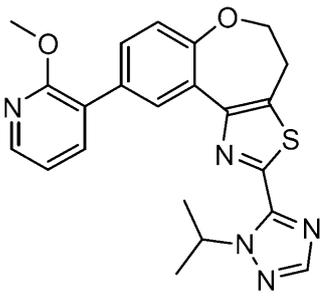
30

40

110		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
111		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	20
112		2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	30
113		2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 (2,2-ジフルオロ-エチル)-アミド	40
114		8-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	

115		9-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
116		(2-モルホリン-4-イル-エチル)-(5-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピリジン-2-イル)-アミン	20
117		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-アミン	30
118		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミン	40
119		[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミン	

120		[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル)-(2-メトキシ-エチル)-アミン	10
121		ジメチル[3-(5-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピリジン-2-イルオキシ)-プロピル]-アミン	20
122		1-tert-ブチル-5-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン	30
123		シクロペンチルメチル-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アミン	40
124		1-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-4-オール	

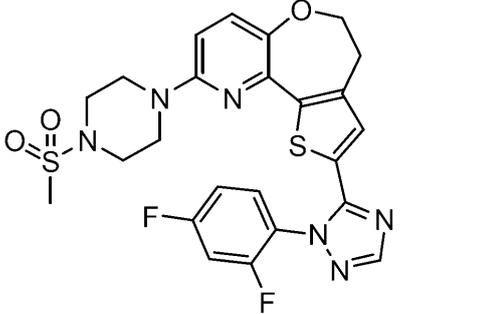
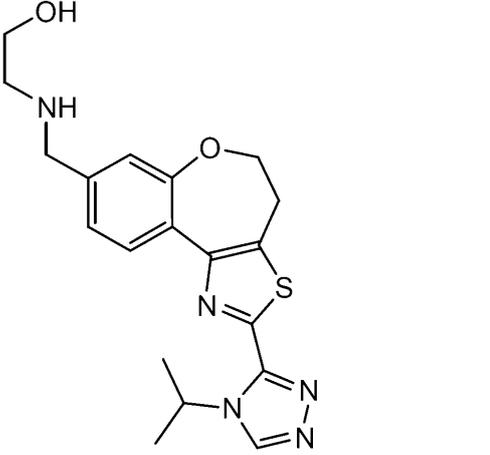
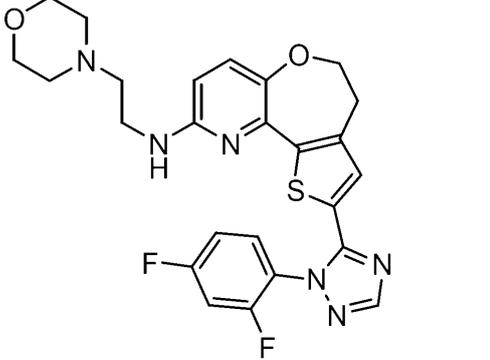
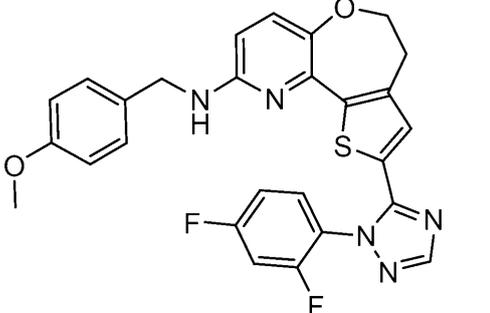
125		2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(1,1-ジオキソ S-チオモルホリン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
126		{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-フェネチルアミン
127		2-(3-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボキサミド
128		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-メチルピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
129		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-メトキシピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

10

20

30

40

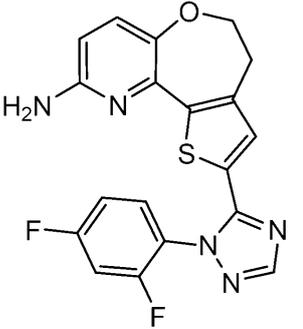
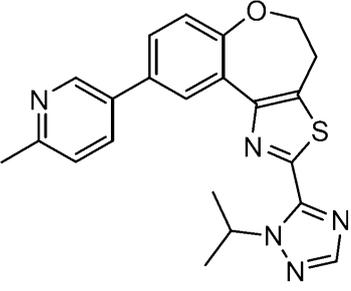
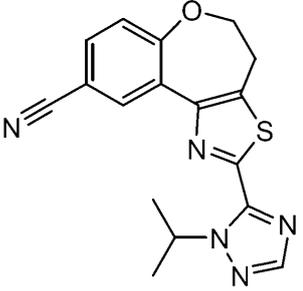
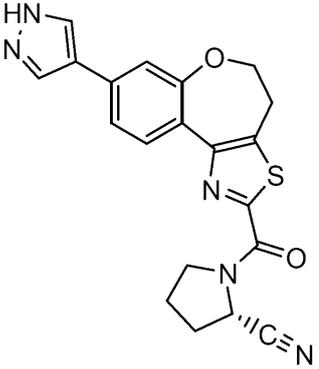
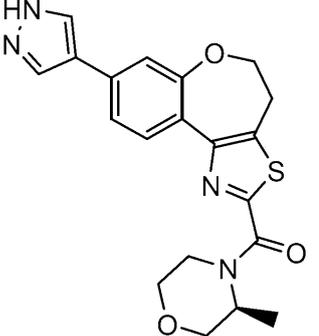
130		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
131		2-[[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミノ}-エタノール
132		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン
133		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン

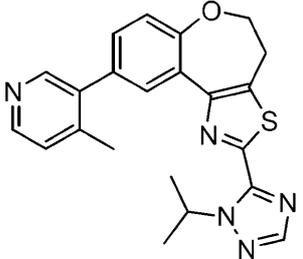
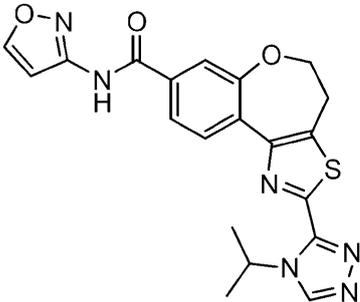
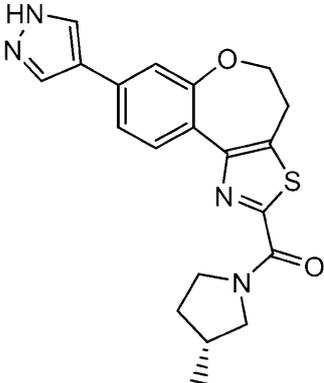
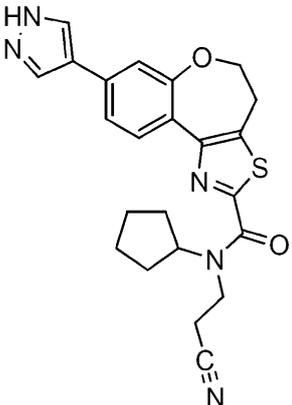
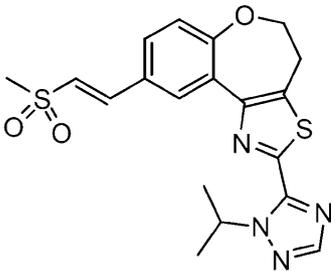
10

20

30

40

134		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミン	10
135		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
136		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボニトリル	30
137		(S)-1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボニトリル	40
138		((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタンオン	

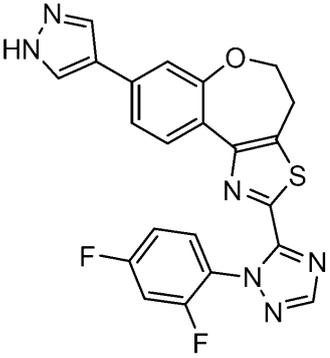
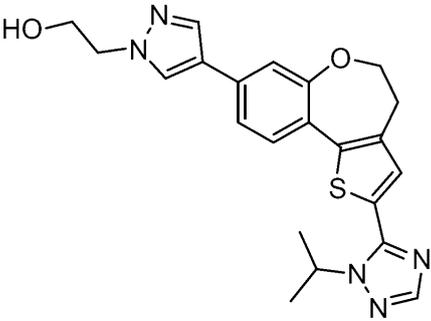
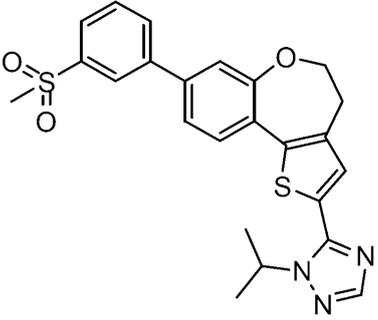
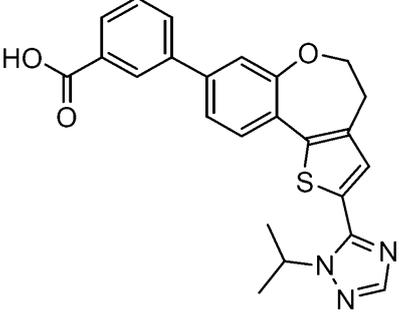
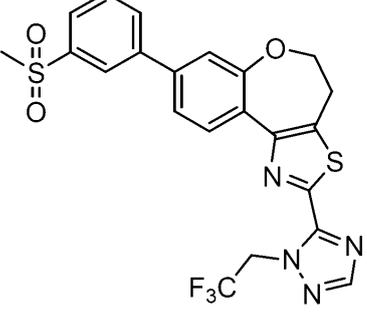
139		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
140		2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 イソキサゾール-3-イルアミド
141		((R)-3-メチル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
142		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-シアノ-エチル)-シクロペンチル-アミド
143		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-((E)-2-メタンスルホニル-ビニル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

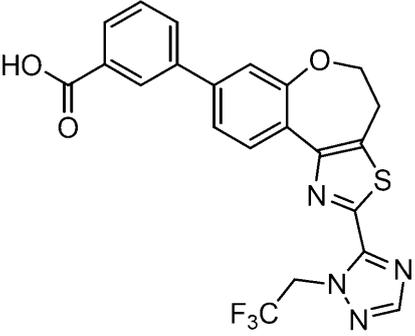
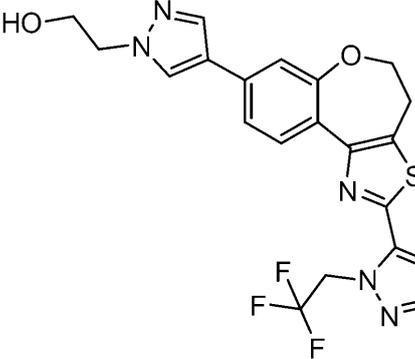
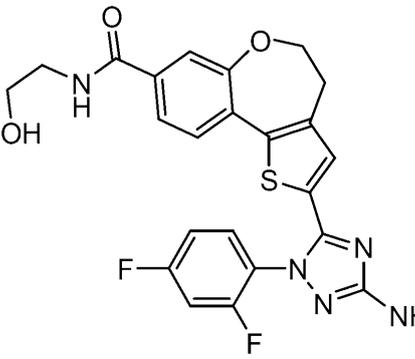
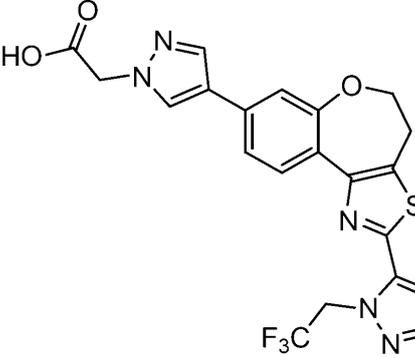
10

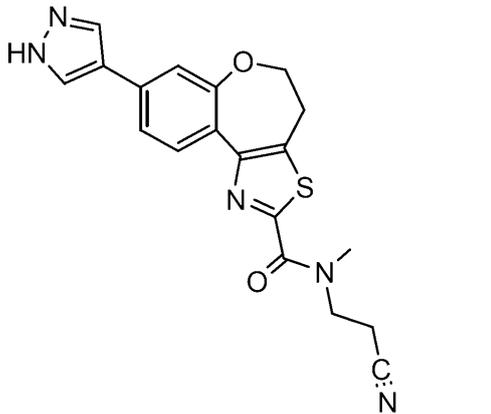
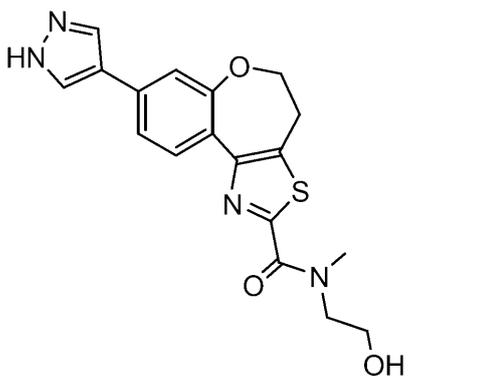
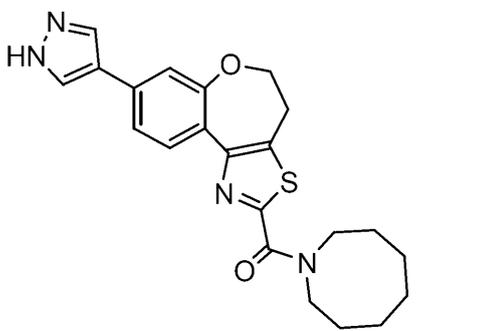
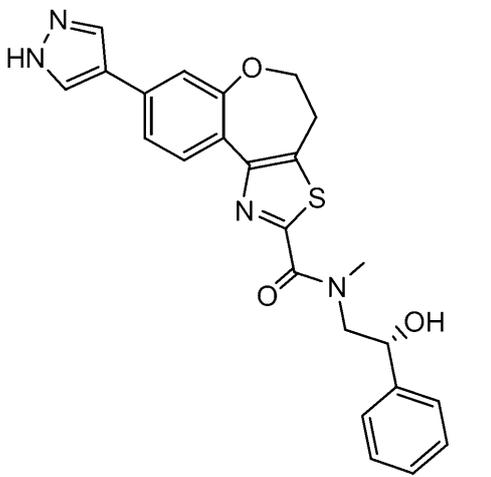
20

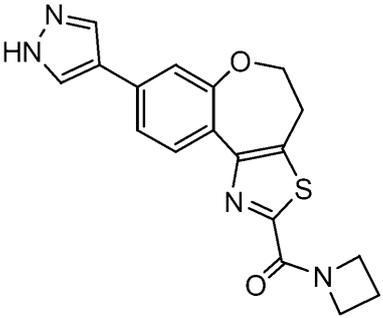
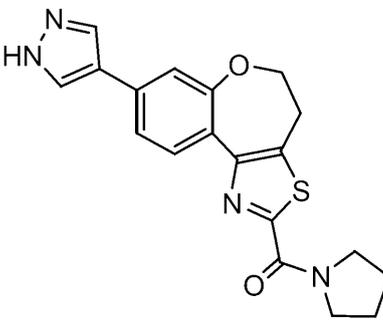
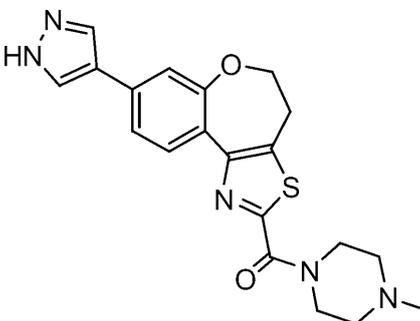
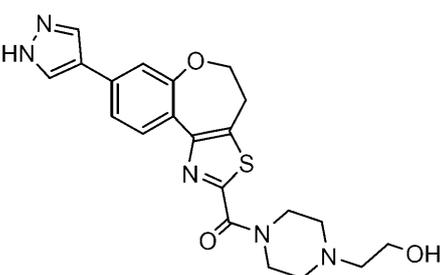
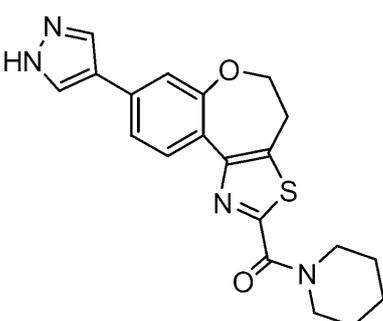
30

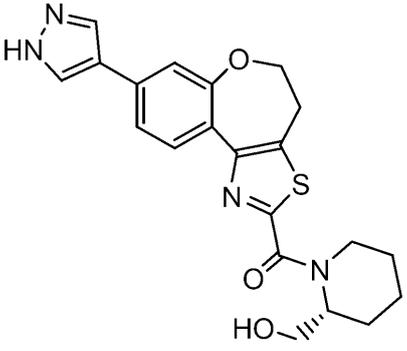
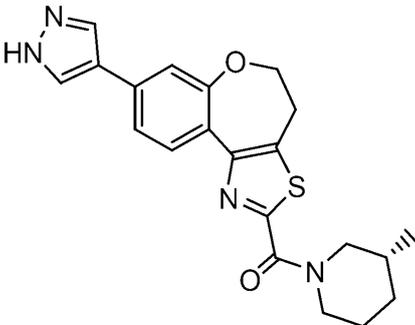
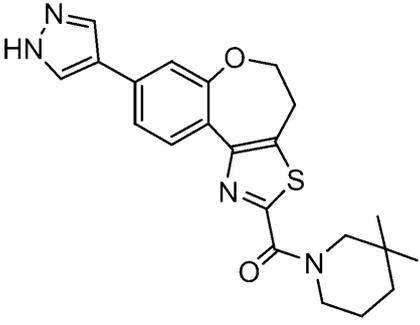
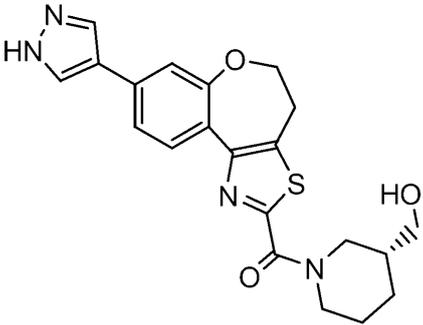
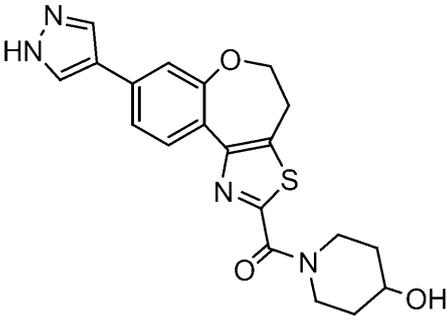
40

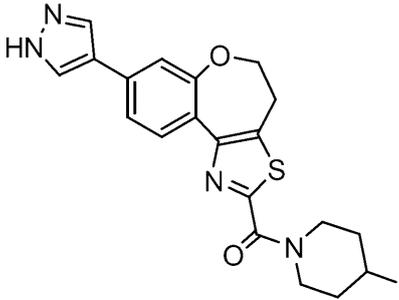
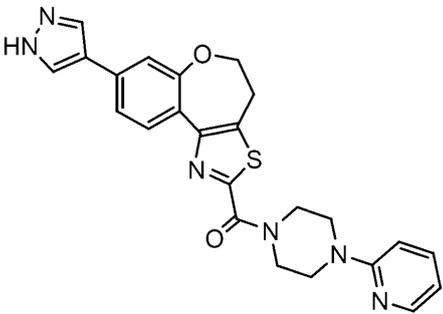
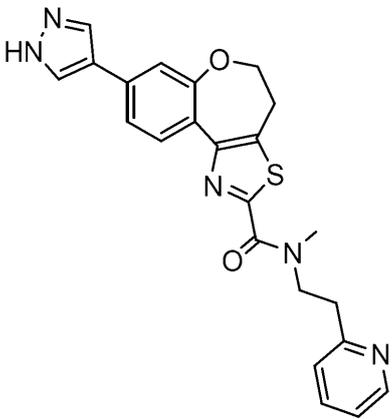
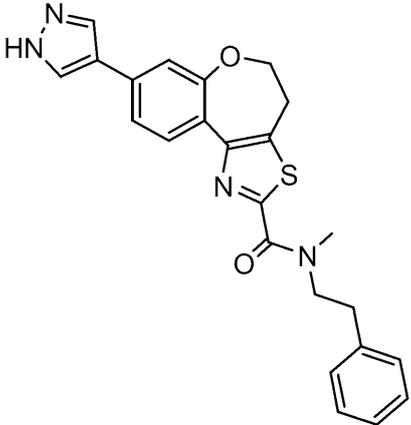
144		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
145		2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル))-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	20
146		1-イソプロピル-5-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール	30
147		3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル))-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-イル)安息香酸	40
148		8-(3-メタンズルホニル-フェニル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

149		3-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-安息香酸	10
150		2-(4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エタノール	20
151		2-(3-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-8-カルボキサミド	30
152		(4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-酢酸	40

153		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-シアノ-エチル)-メチル-アミド	10
154		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミド	20
155		アゾカン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	30
156		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 ((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル)-メチル-アミド	40

157		アゼチジン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	10
158		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-ピロリジン-1-イル-メタノン	20
159		(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
160		[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	30
161		ピペリジン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	40

162		((R)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	10
163		((R)-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
164		(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	30
165		((R)-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	40
166		(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	

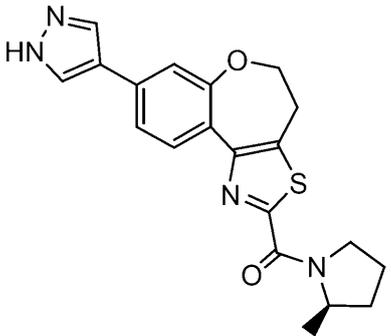
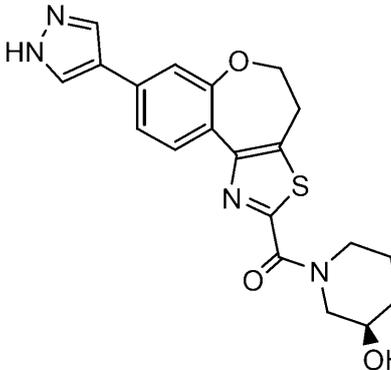
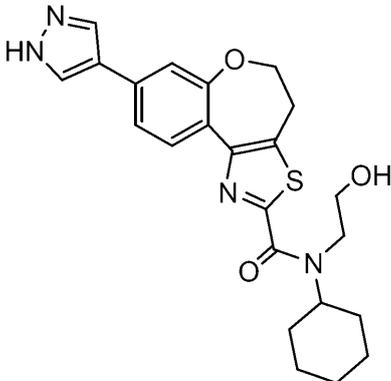
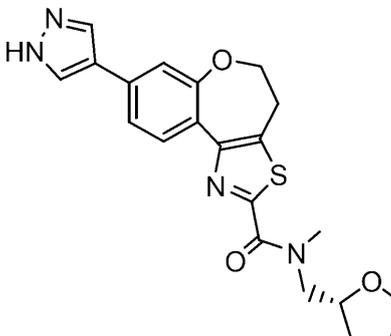
167		(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタンオン
168		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタンオン
169		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド
170		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 メチル-フェネチルアミド

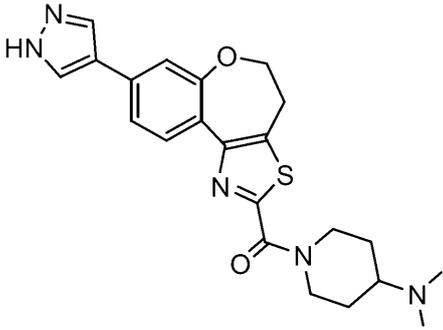
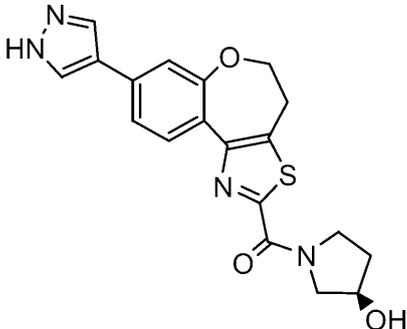
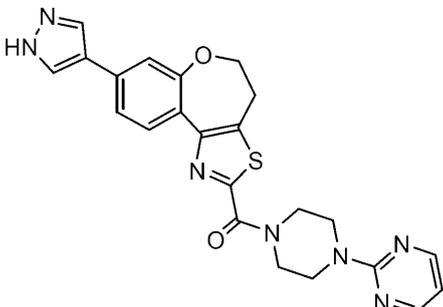
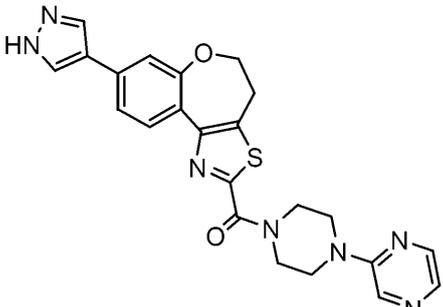
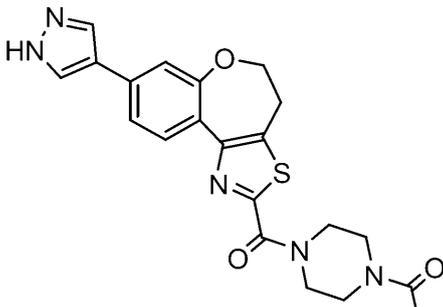
10

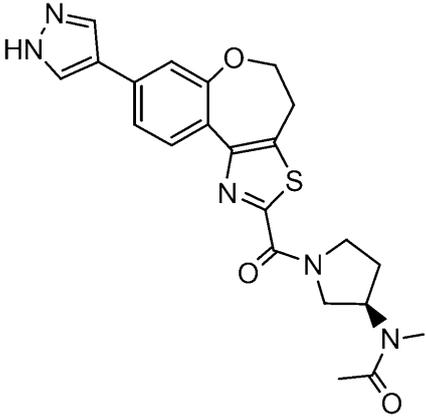
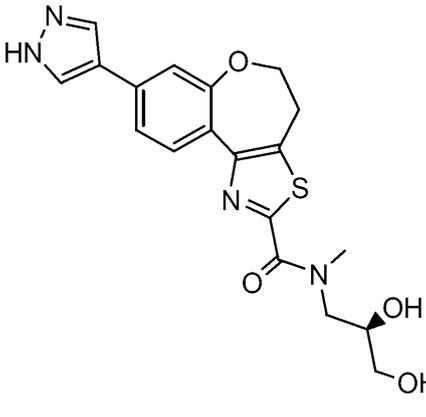
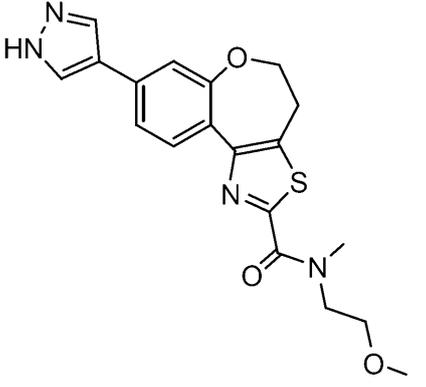
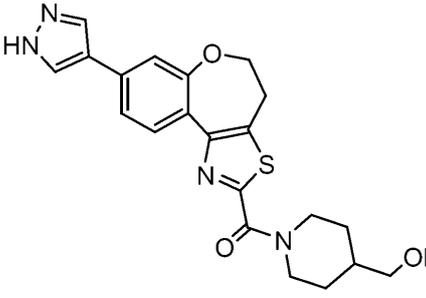
20

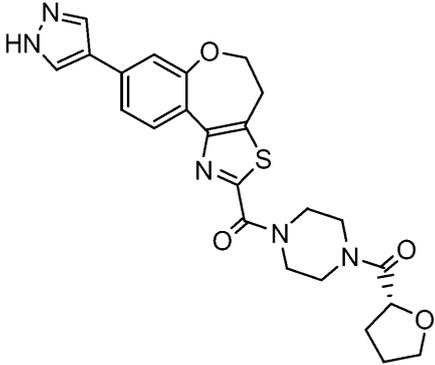
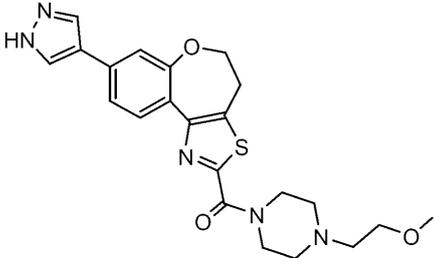
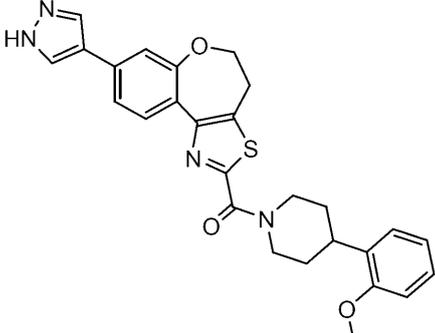
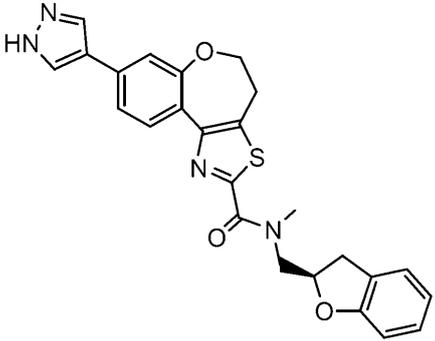
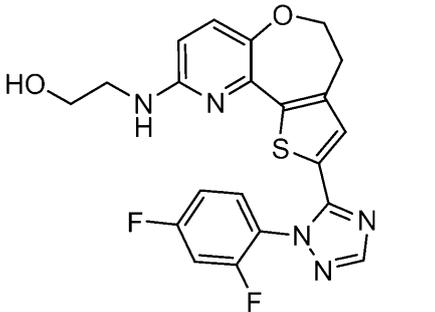
30

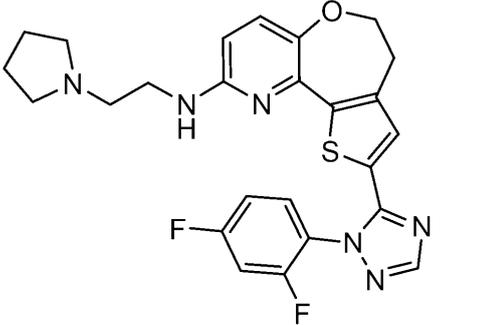
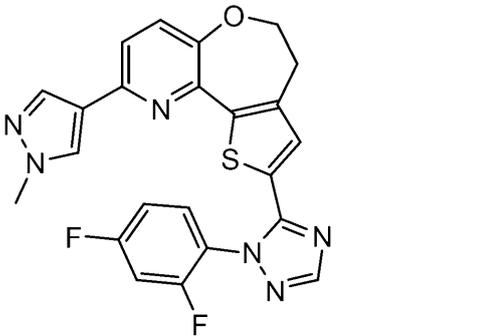
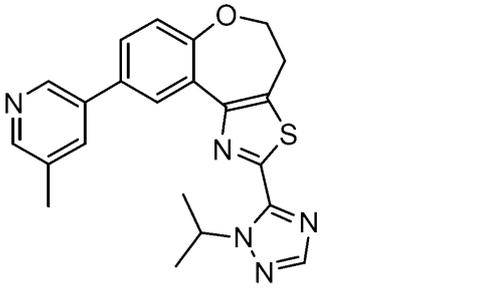
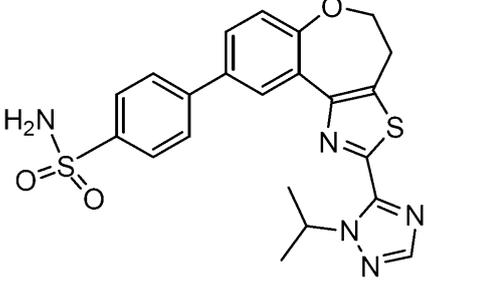
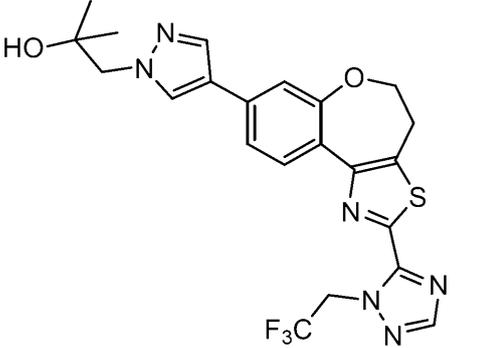
40

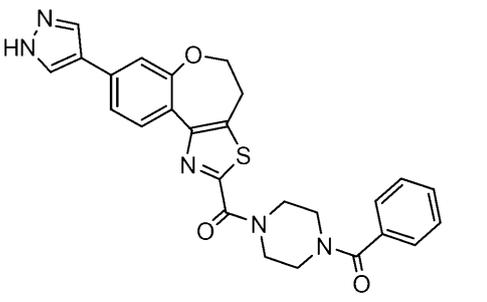
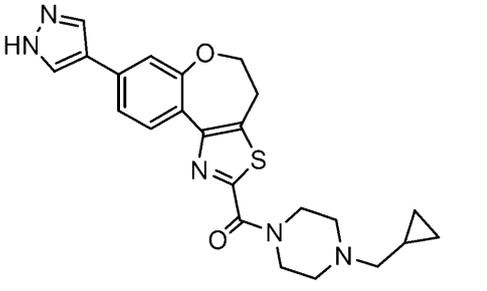
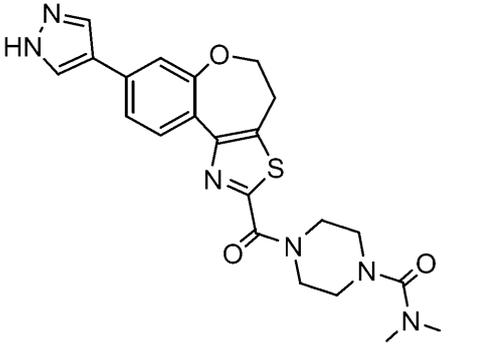
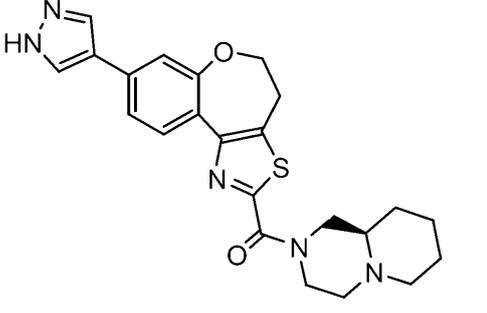
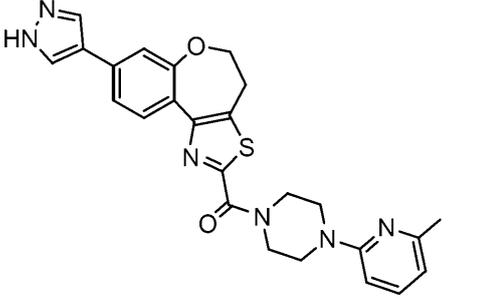
171		((R)-2-メチル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	10
172		((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
173		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 シクロヘキシル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	30
174		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 メチル-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-アミド	40

175		(4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)- [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒド ロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]ア ズレン-2-イル]-メタノン	10
176		((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)- [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒド ロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]ア ズレン-2-イル]-メタノン	20
177		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒド ロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]ア ズレン-2-イル]-(4-ピリミジン-2-イル-ピ ペラジン-1-イル)-メタノン	30
178		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒド ロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]ア ズレン-2-イル]-(2,3,5,6-テトラヒドロ [1,2']ビピラジル-4-イル)-メタノン	30
179		1-[4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジ ヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ [e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン- 1-イル]-エタノン	40

180		N-メチル-N-((R)-1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピロリジン-3-イル)-アセトアミド	10
181		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 ((R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)-メチルアミド	20
182		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-メトキシエチル)-メチルアミド	30
183		(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	40

184		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-[4-((R)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン	10
185		[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
186		[4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
187		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 [(R)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]-メチル-アミド	30
188		2-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-エタノール	40

189		<p>{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-アミン</p>	10
190		<p>2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン</p>	20
191		<p>2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン</p>	30
192		<p>4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ベンゼンスルホンアミド</p>	40
193		<p>2-メチル-1-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール</p>	40

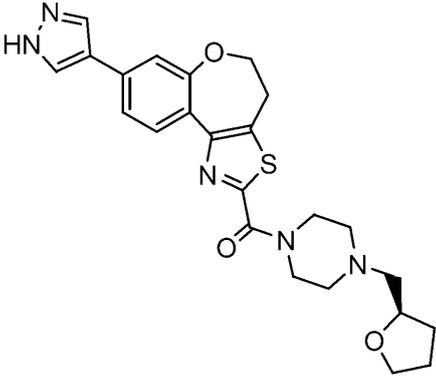
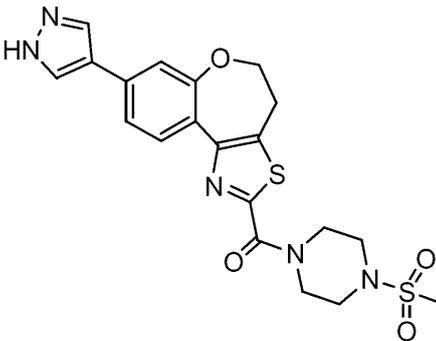
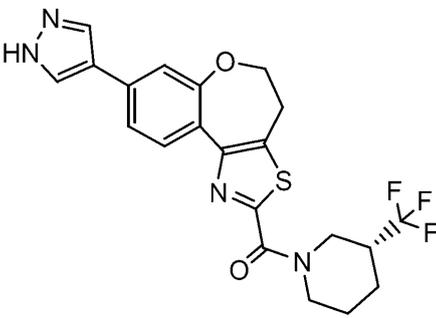
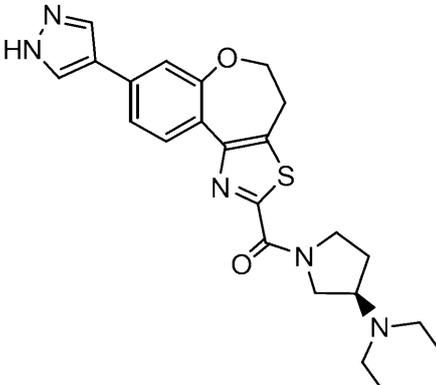
194		(4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
195		(4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
196		4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-カルボン酸 ジメチルアミド
197		(R)-オクタヒドロ-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
198		[4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン

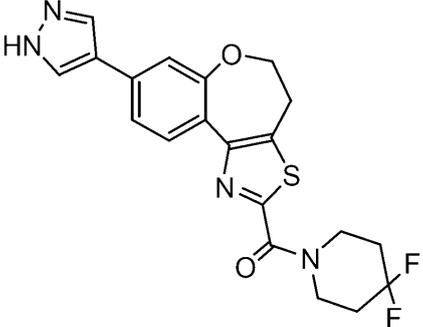
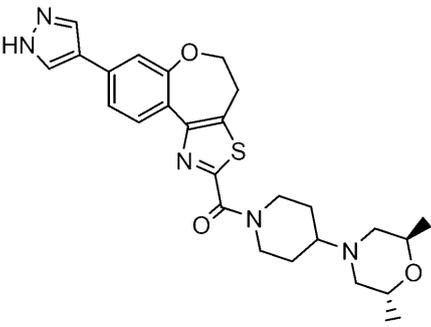
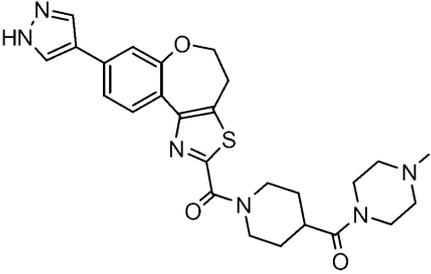
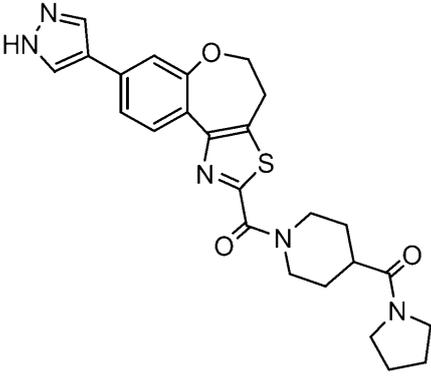
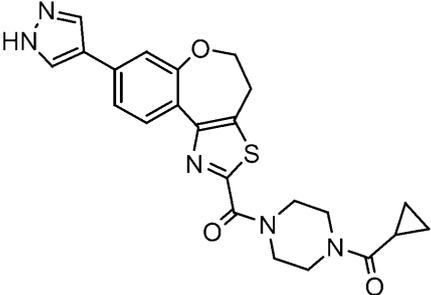
10

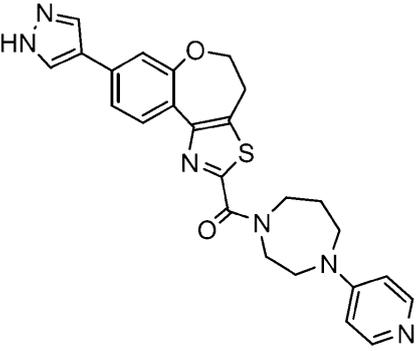
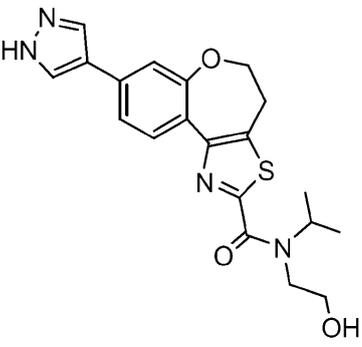
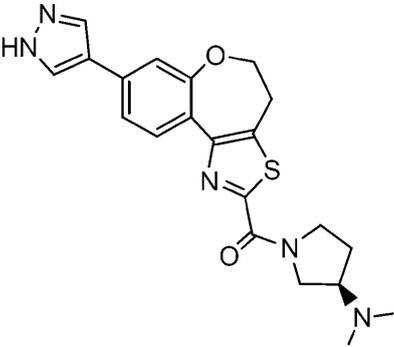
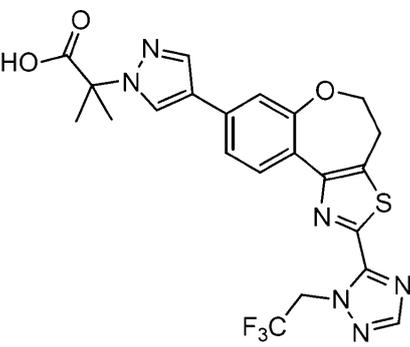
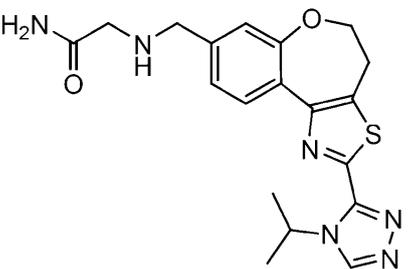
20

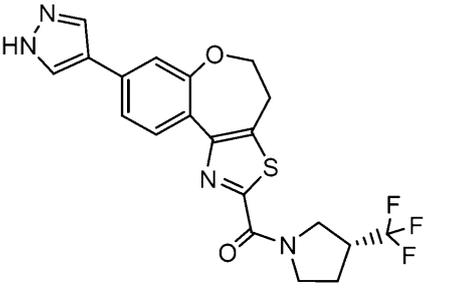
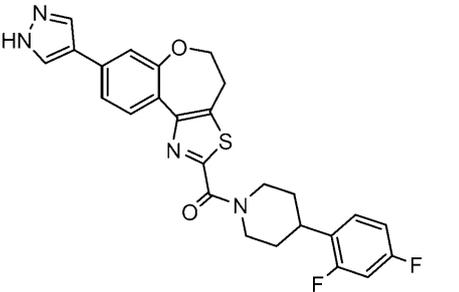
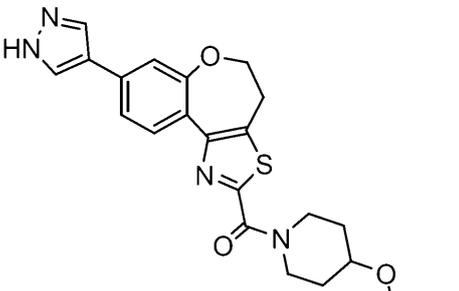
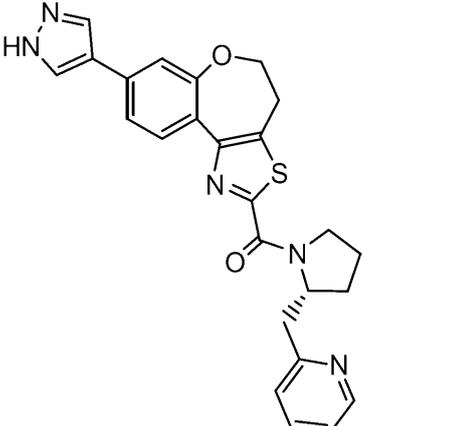
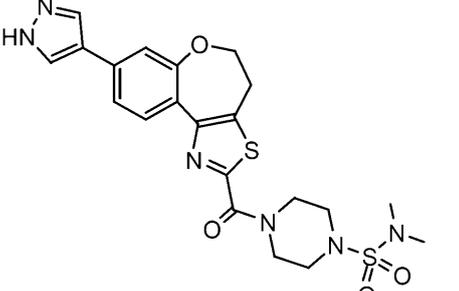
30

40

199		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-[4-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル]-メタノン	10
200		(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
201		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン	30
202		((R)-3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	40

203		(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	10
204		[4-((2R,6R)-2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
205		[4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
206		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン	30
207		(4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	40

208		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-(4-ピリジン-4-イル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-メタノン	10
209		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	20
210		((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	30
211		2-メチル-2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロピオン酸	40
212		2-[[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミノ]-アセトアミド	

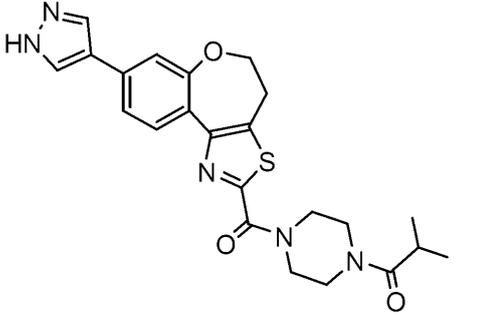
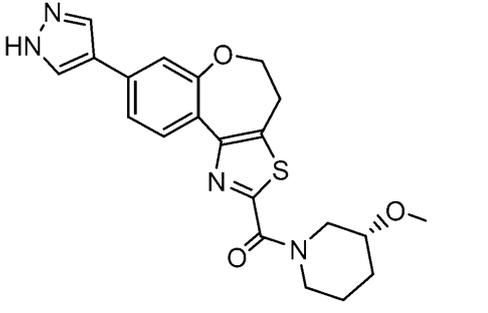
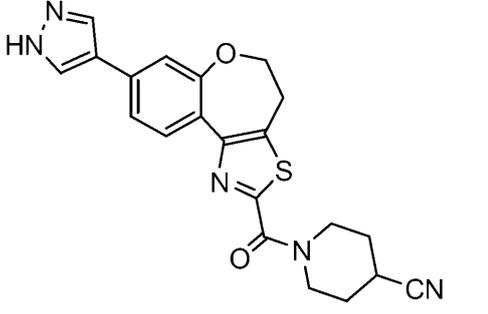
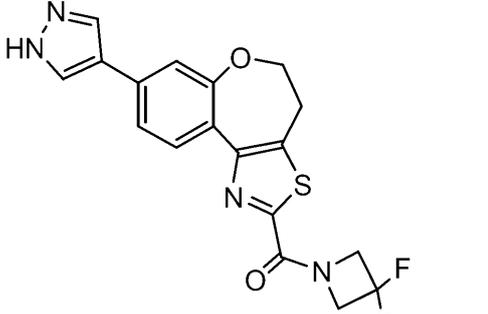
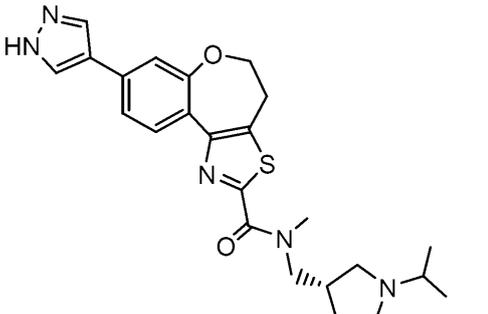
213		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-((R)-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン
214		[4-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
215		(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン
216		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-((R)-2-ピリジン-2-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン
217		4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-スルホン酸 ジメチルアミド

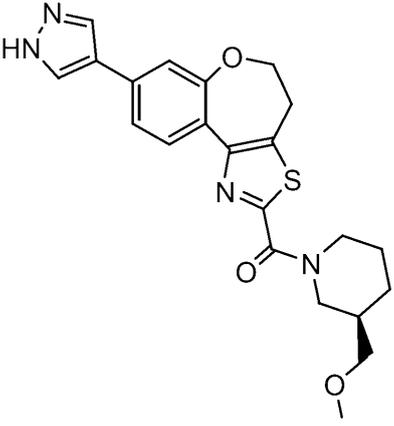
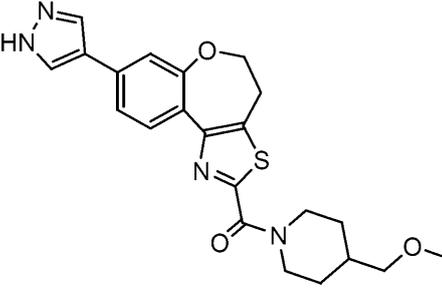
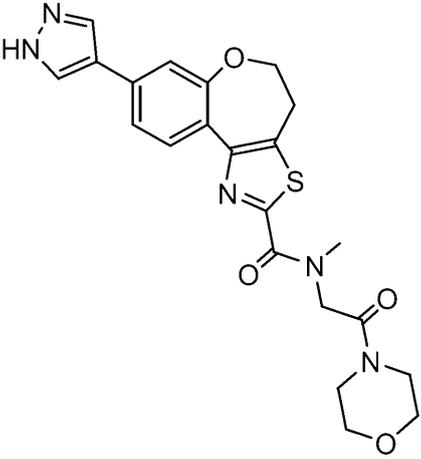
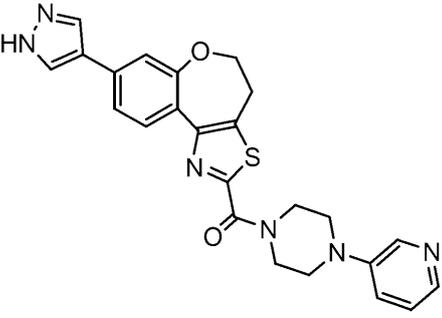
10

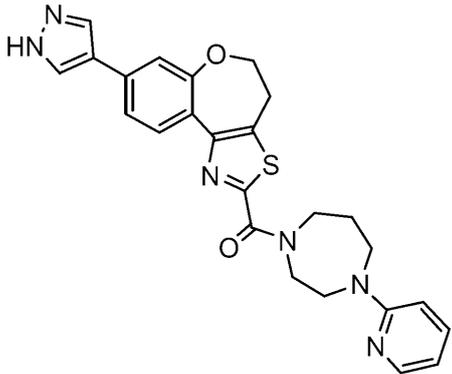
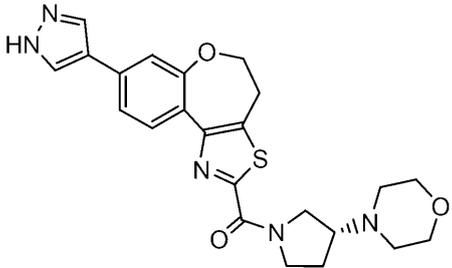
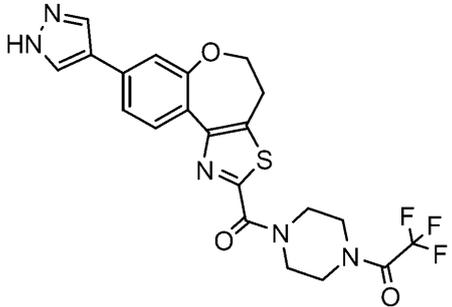
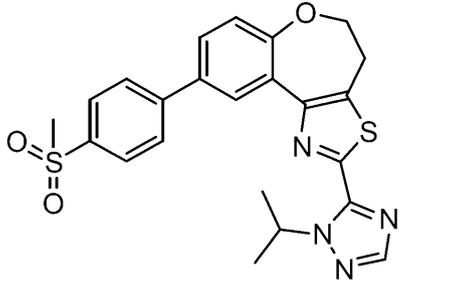
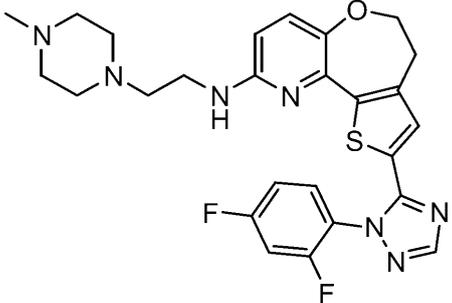
20

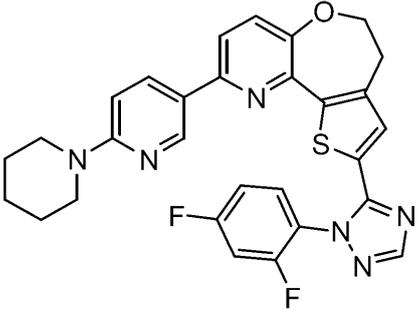
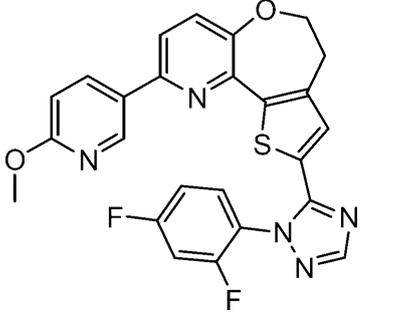
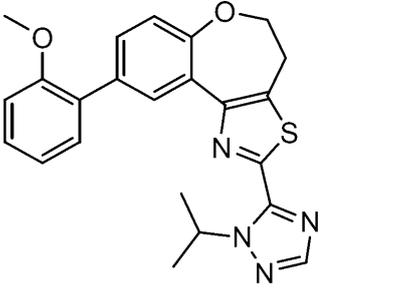
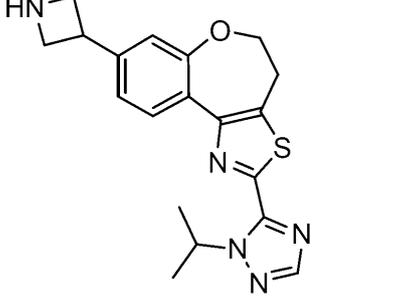
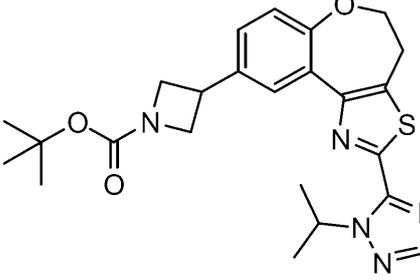
30

40

218		2-メチル-1-[4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル]-プロパン-1-オン	10
219		((R)-3-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
220		1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボニトリル	30
221		(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	40
222		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 ((S)-1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル)-メチル-アミド	40

223		<p>((R)-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン</p>	10
224		<p>(4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン</p>	20
225		<p>8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 メチル-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-アミド</p>	30
226		<p>[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-(4-ピリジン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン</p>	40

227		[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-(4-ピリジン-2-イル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-メタノン	10
228		((R)-3-モルホリン-4-イル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
229		2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エタノン	30
230		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(4-メタンスルホニル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40
231		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミン	

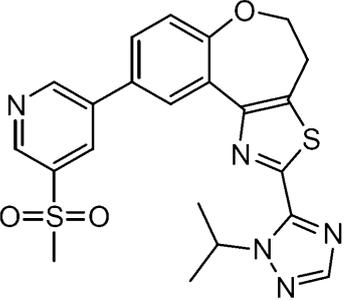
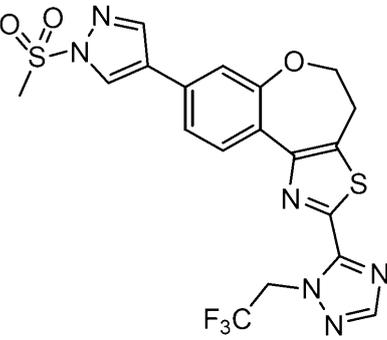
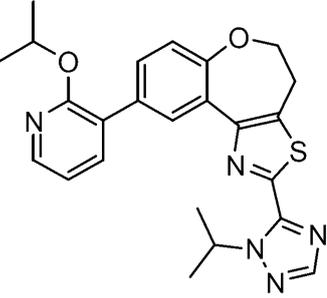
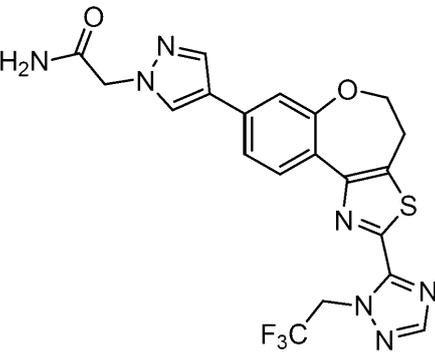
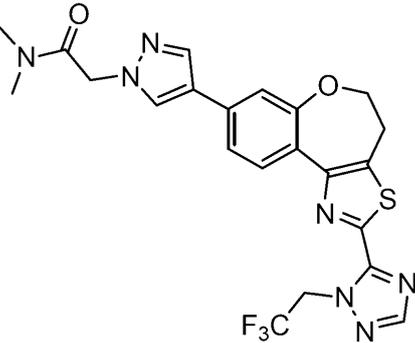
232		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピリジニル-5'-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
233		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
234		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-メトキシ-フェニル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
235		8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
236		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル エステル

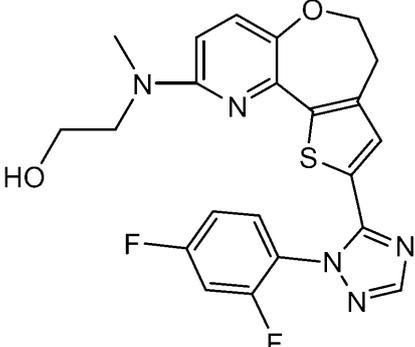
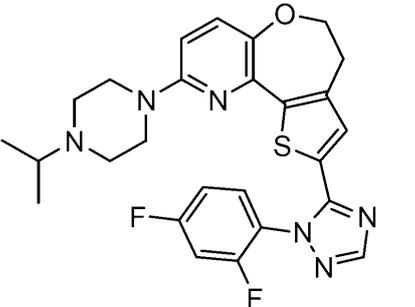
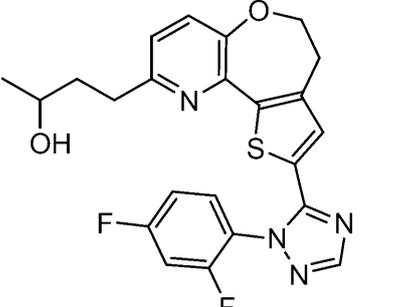
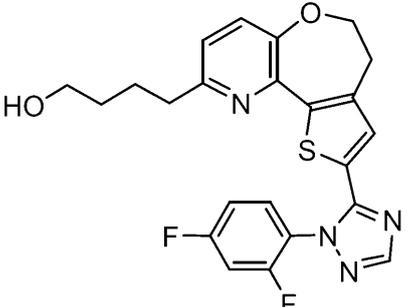
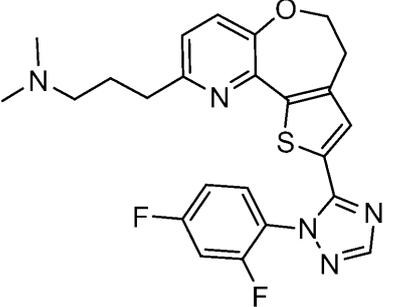
10

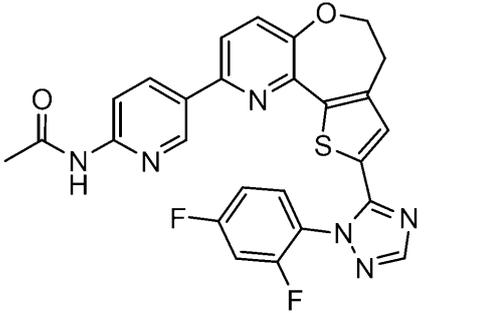
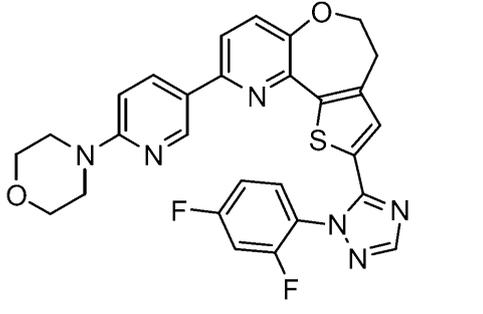
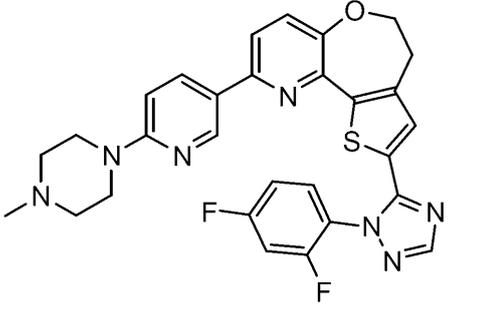
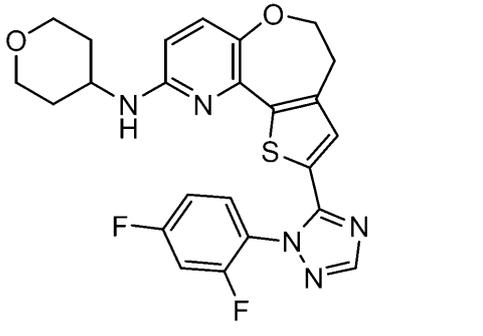
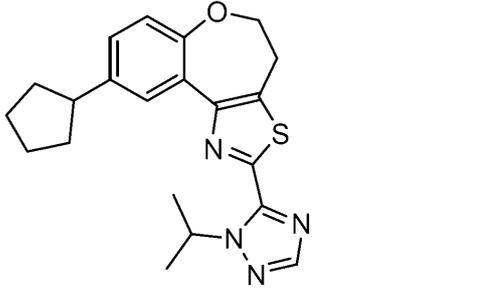
20

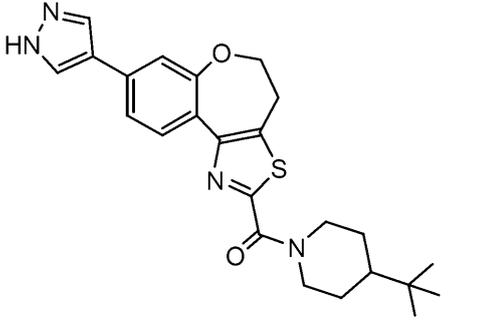
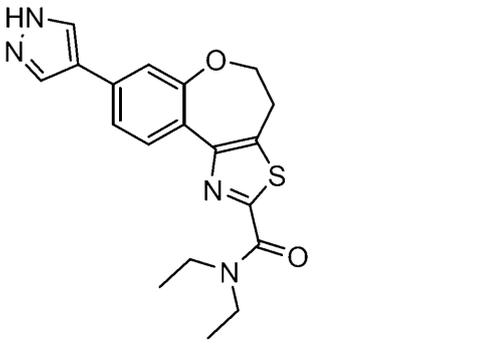
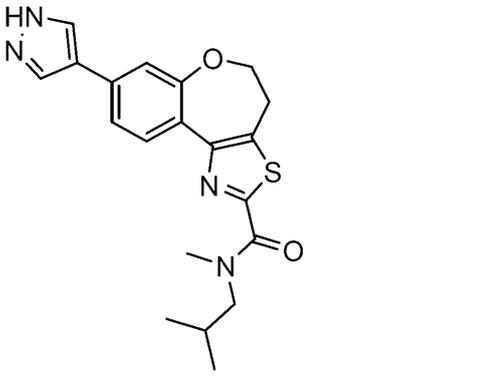
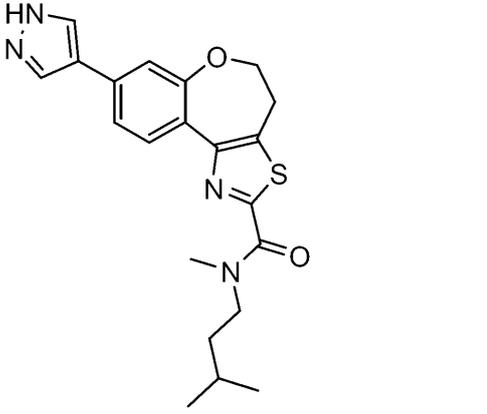
30

40

237		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(5-メタンシルホニル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
238		8-(1-メタンシルホニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
239		9-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
240		2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-アセトアミド	40
241		N,N-ジメチル 2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-アセトアミド	

242		2-({2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-メチル-アミノ)-エタノール	10
243		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
244		4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ブタン-2-オール	30
245		4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ブタン-1-オール	40
246		(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-プロピル)-ジメチルアミン	40

247		N-(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イル)-アセトアミド	10
248		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
249		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
250		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミン	40
251		9-シクロペンチル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	

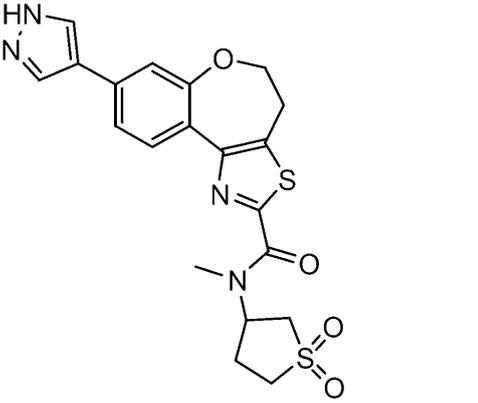
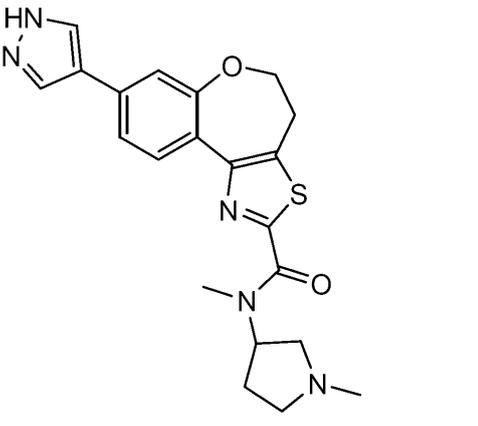
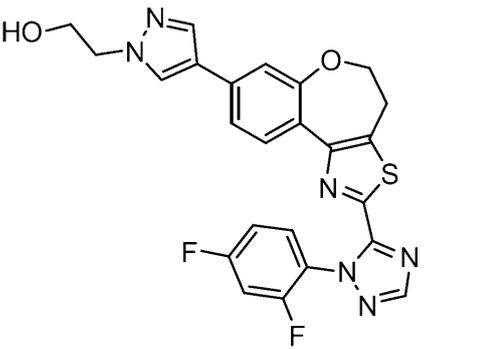
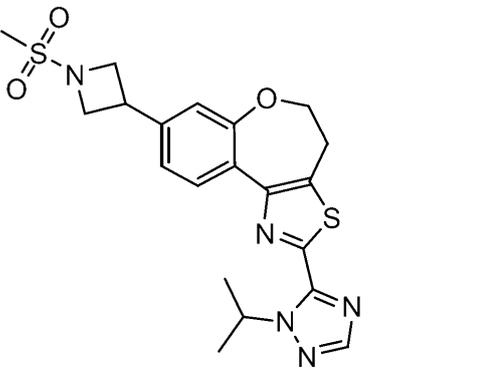
252		(4-tert-ブチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタンオン
253		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 ジエチルアミド
254		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 イソブチル-メチル-アミド
255		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 メチル-(3-メチル-ブチル)-アミド

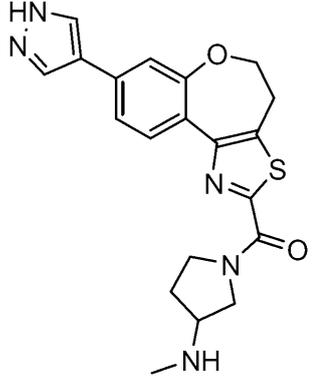
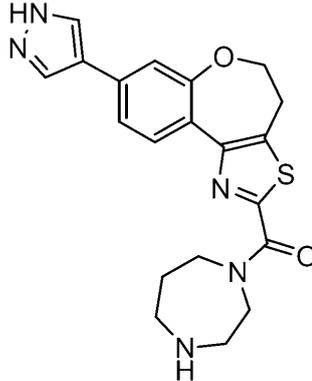
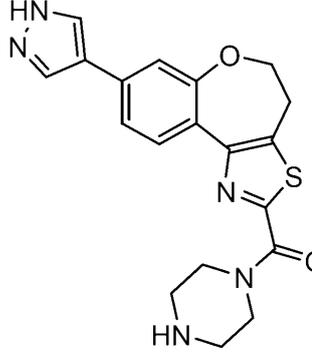
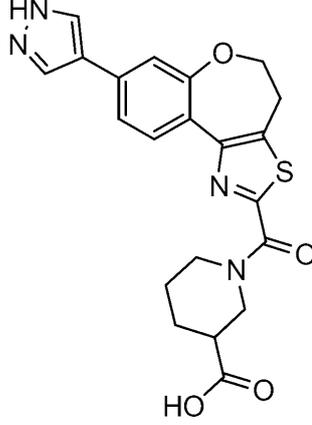
10

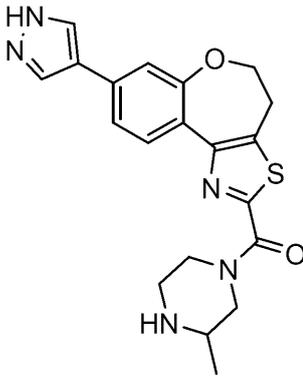
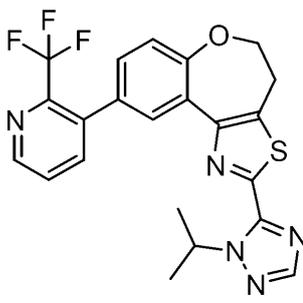
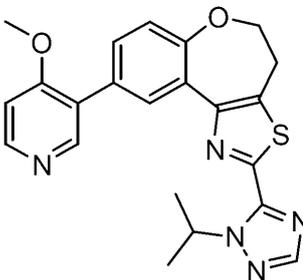
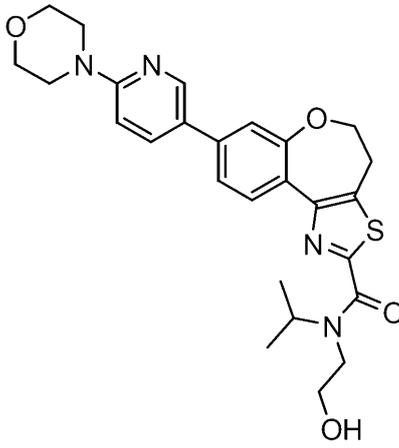
20

30

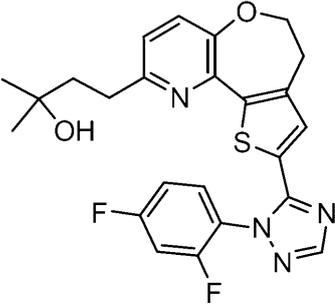
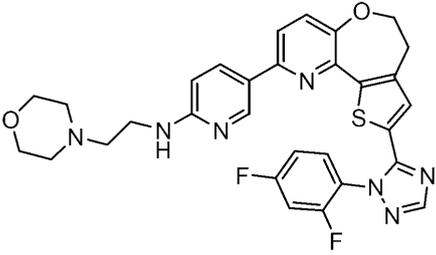
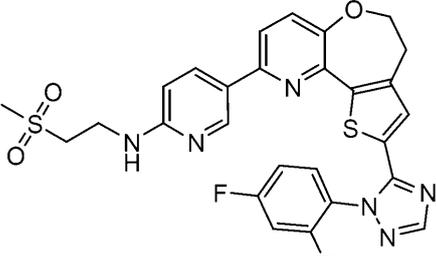
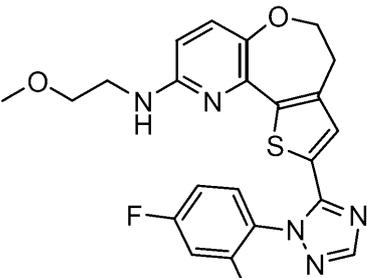
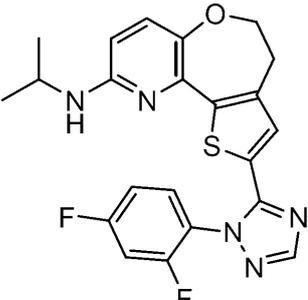
40

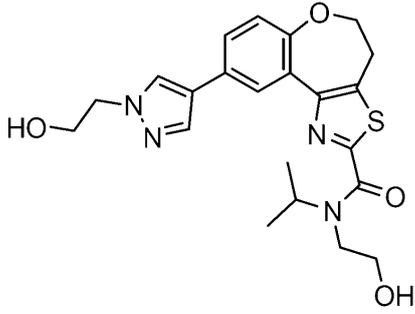
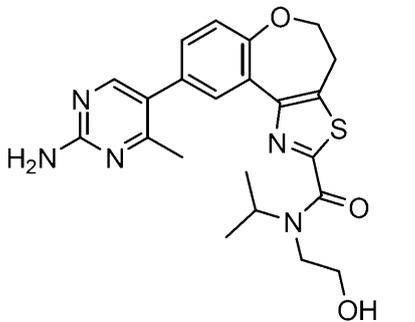
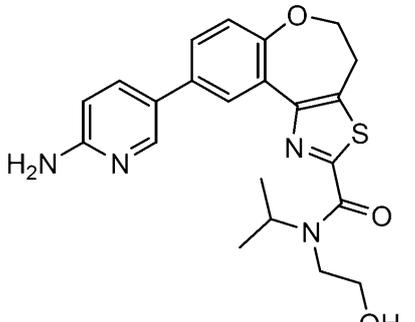
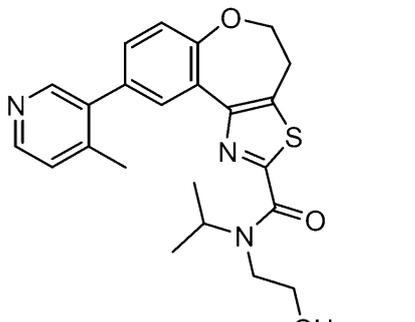
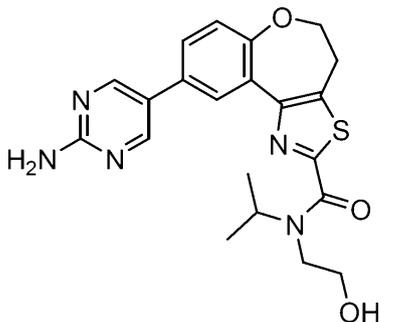
256		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (1,1-ジオキソテトラヒドロ-チオフェン-3-イル)-メチル-アミド	10
257		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミド	20
258		2-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-ピラゾール-1-イル)-エタノール	30
259		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンシルホニル-アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

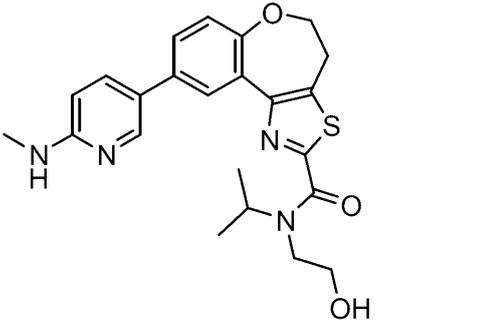
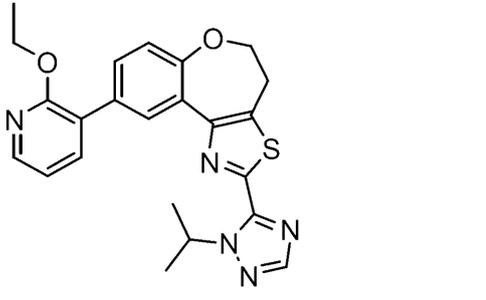
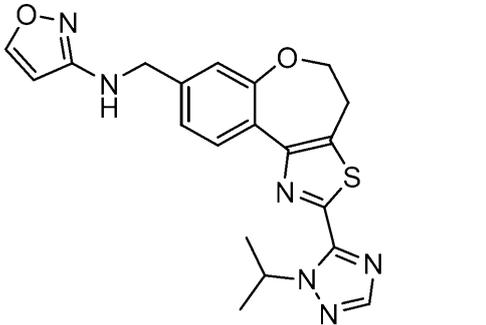
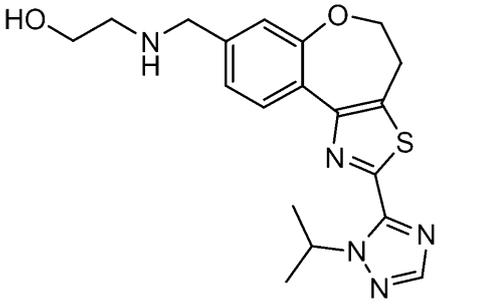
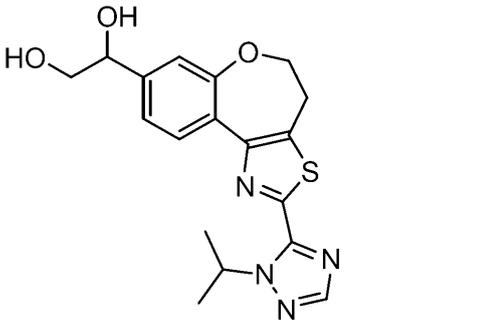
260		(3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	10
261		[1,4]ジアゼパン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	20
262		ピペラジン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン	30
263		1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペリジン-3-カルボン酸	40

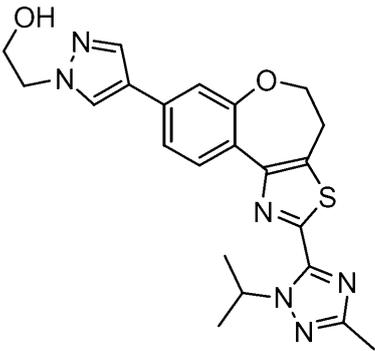
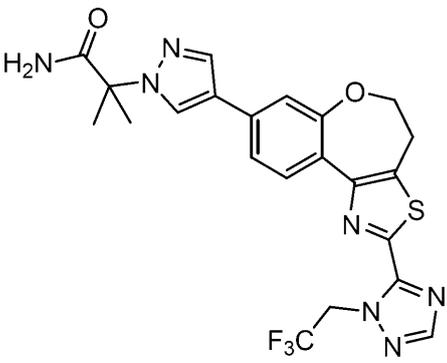
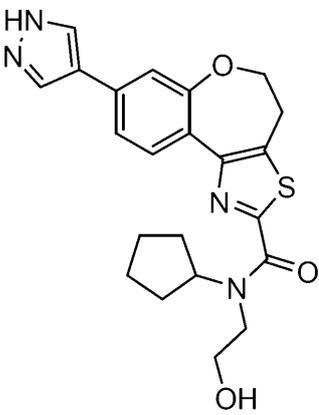
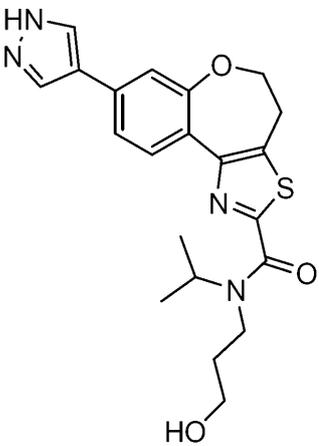
264		<p>(3-メチル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタンオン</p>	10
265		<p>2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン</p>	20
266		<p>2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン</p>	30
267		<p>8-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド</p>	40

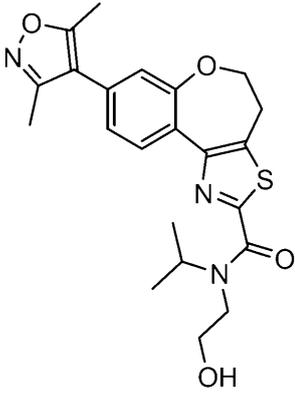
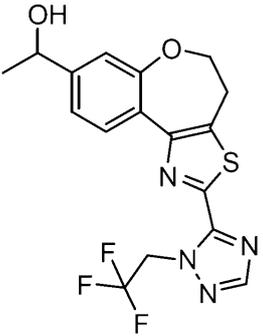
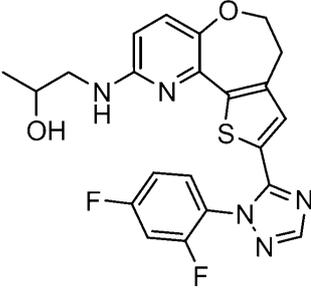
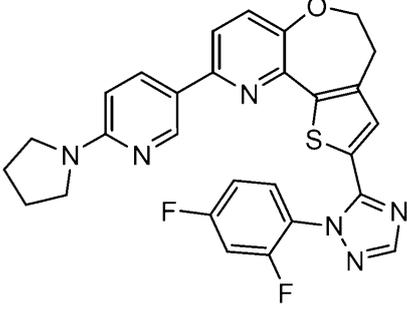
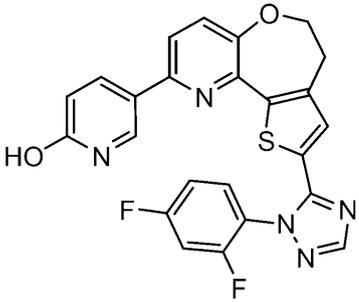
268		8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	10
269		8-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	20
270		8-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	30
271		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

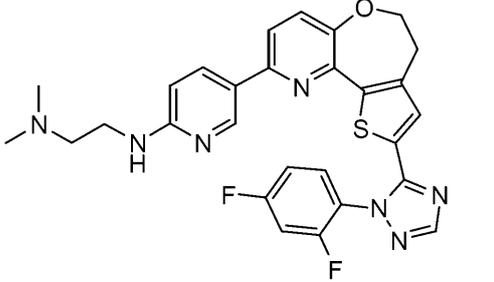
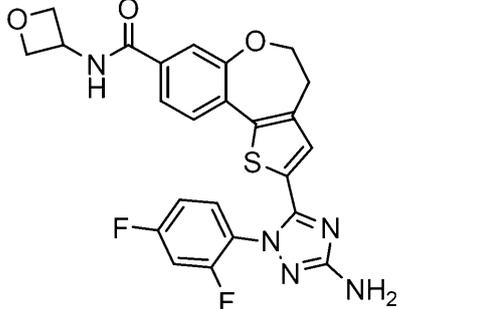
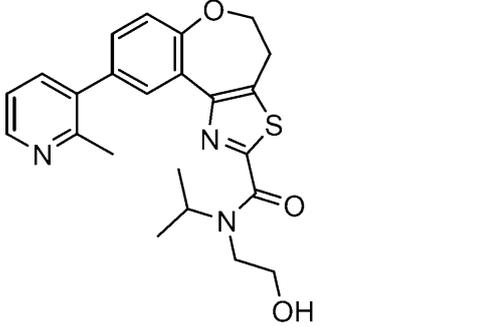
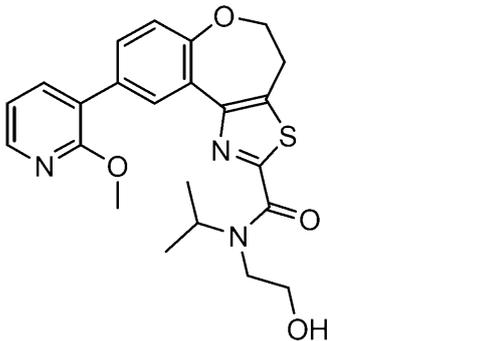
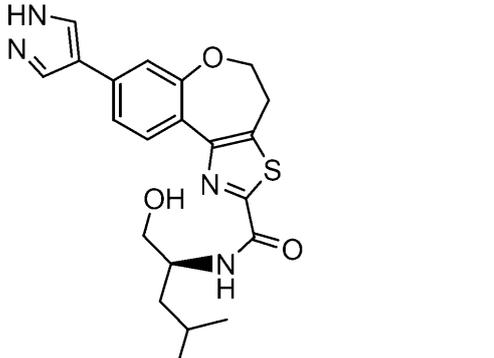
272		4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-メチル-ブタン-2-オール	10
273		(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イル)-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン	20
274		(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イル)-(2-メタンスルホニル-エチル)-アミン	30
275		[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-(2-メトキシ-エチル)-アミン	40
276		[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-イソプロピル-アミン	

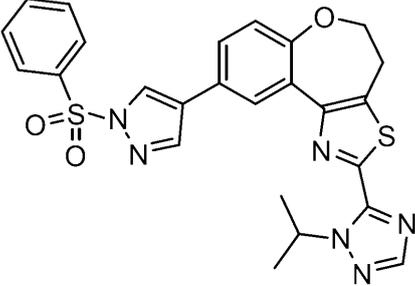
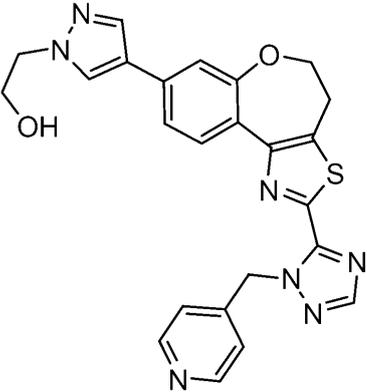
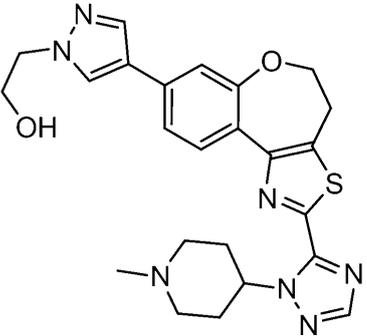
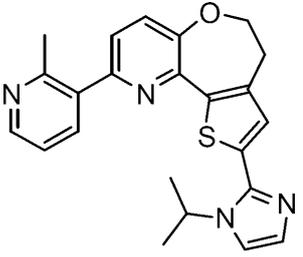
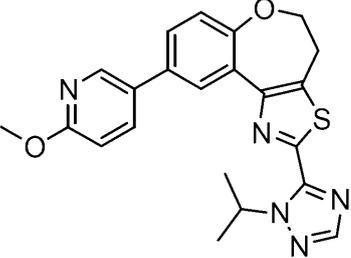
277		9-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	10
278		9-(2-アミノ-4-メチル-ピリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	20
279		9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	30
280		9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	40
281		9-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	

282		9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	
283		9-(2-エトキシ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
284		[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-イソキサゾール-3-イル-アミン	20
285		2-[[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミノ}-エタノール	30
286		1-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エタン-1,2-ジオール	40

287		2-[4-[2-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール	10
288		2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-イソブチルアミド	20
289		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 シクロペンチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	30
290		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-プロピル)-イソプロピル-アミド	40

291		8-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	10
292		1-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エタノール	20
293		1-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-プロパン-2-オール	30
294		2-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40
295		5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-オール	40

296		<p>N'-(5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン</p>	10
297		<p>2-[5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 オキセタン-3-イルアミド</p>	20
298		<p>9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド</p>	30
299		<p>9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド</p>	40
300		<p>8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 ((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド</p>	

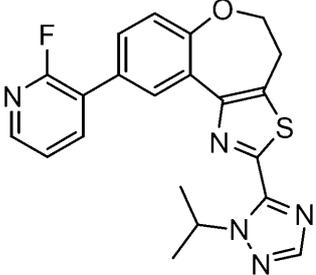
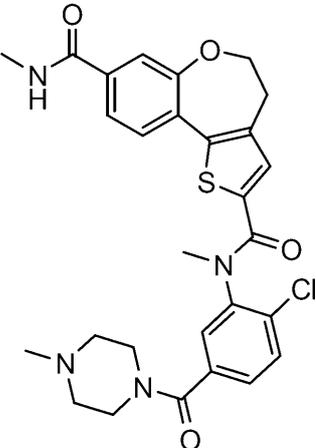
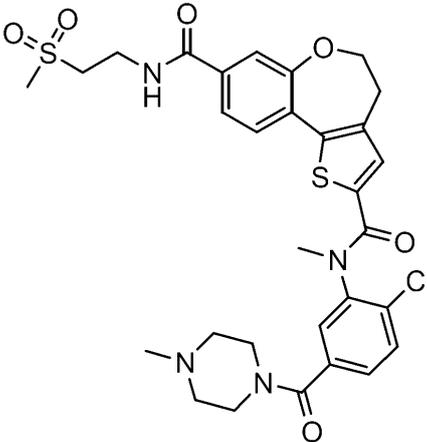
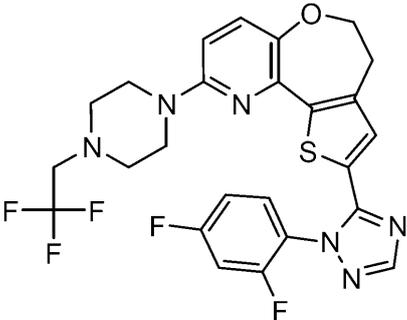
301		9-(1-ベンゼンスルホニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
302		2-[4-[2-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール
303		2-(4-[2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エタノール
304		2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
305		2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

10

20

30

40

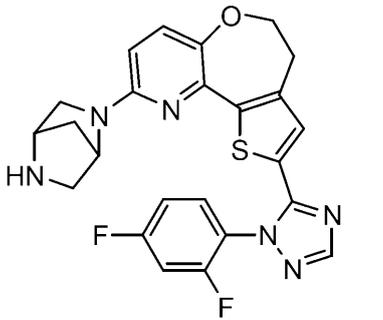
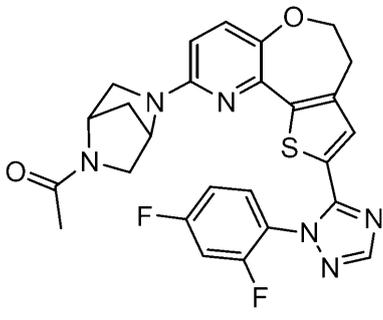
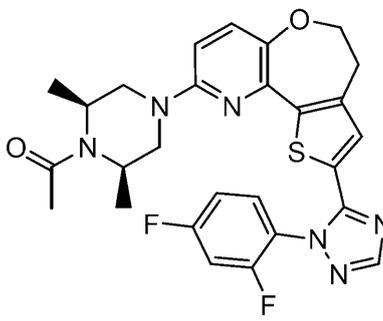
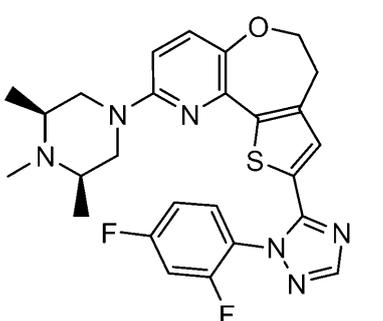
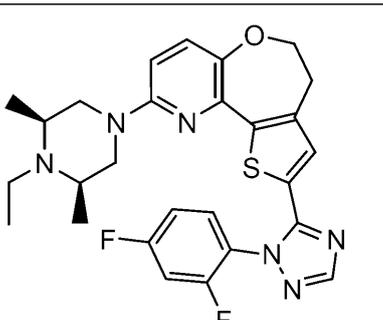
306		9-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
307		4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2,8-ジカルボン酸 2-[[2-クロロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-メチル-アミド} 8-メチルアミド
308		4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2,8-ジカルボン酸 2-[[2-クロロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-メチル-アミド} 8-[(2-メタンсульホニル-エチル)-アミド]
309		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン

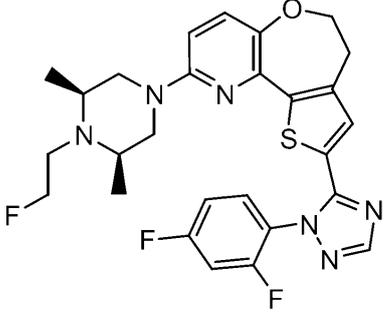
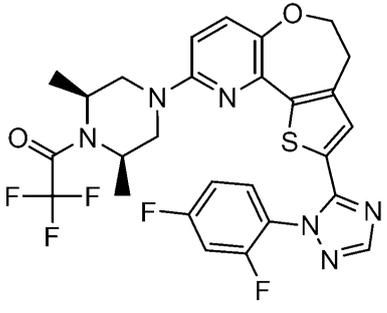
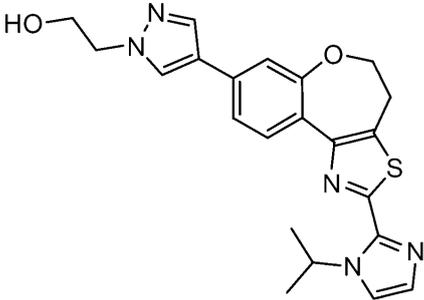
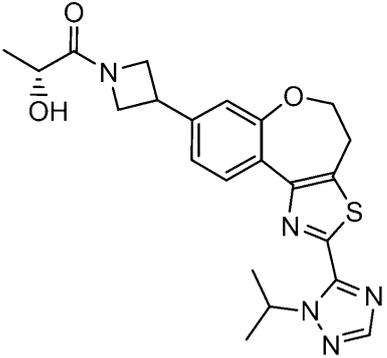
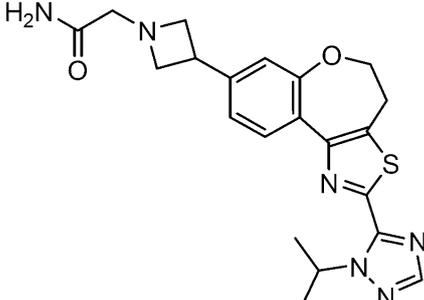
10

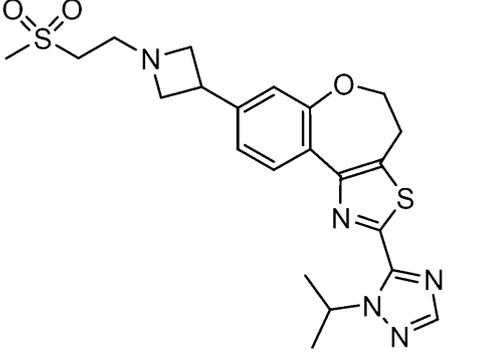
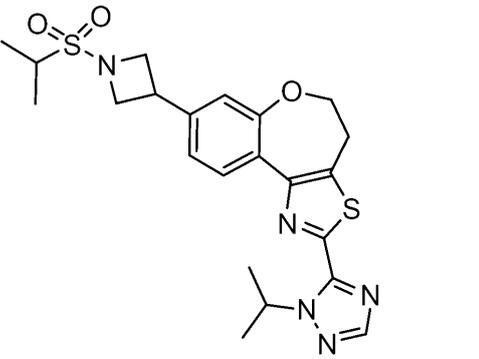
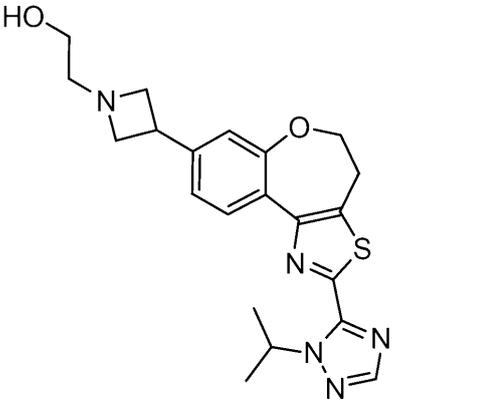
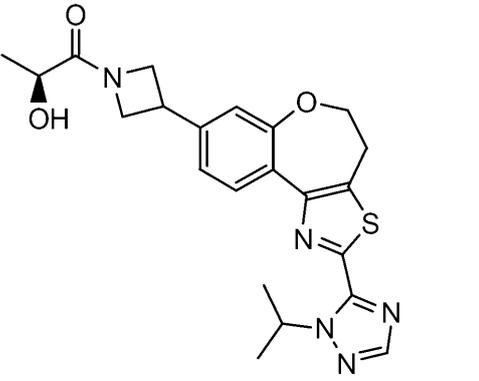
20

30

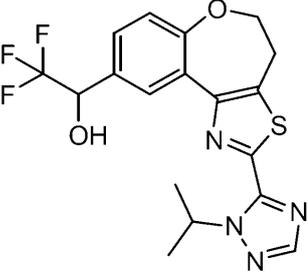
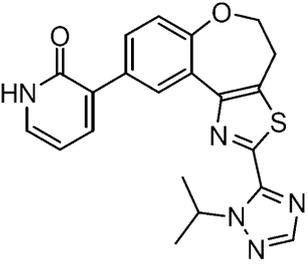
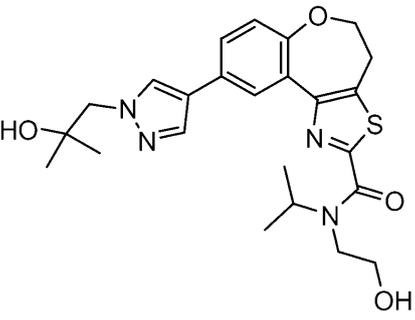
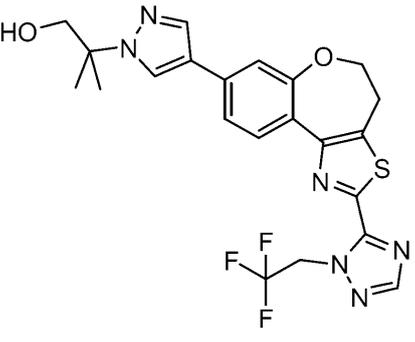
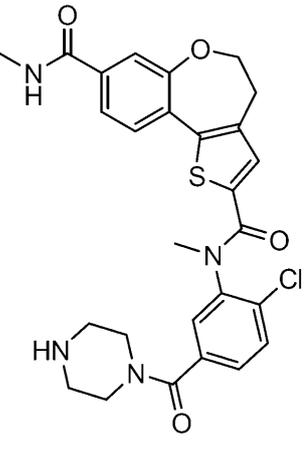
40

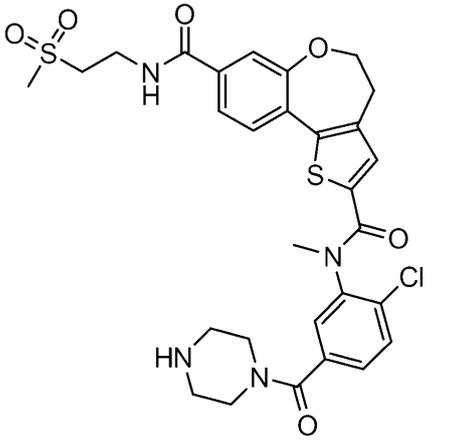
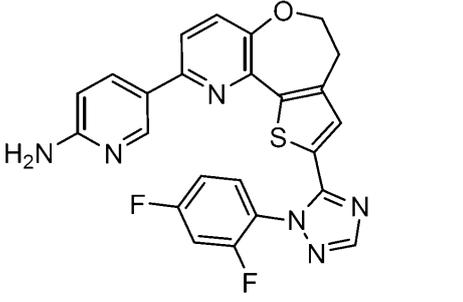
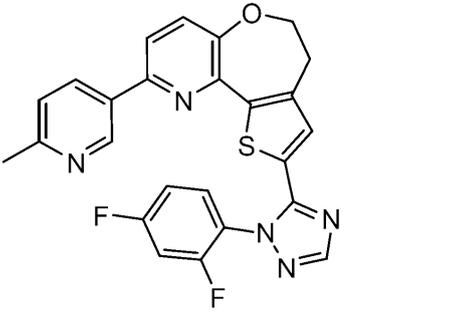
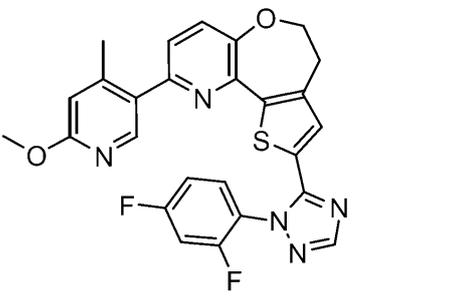
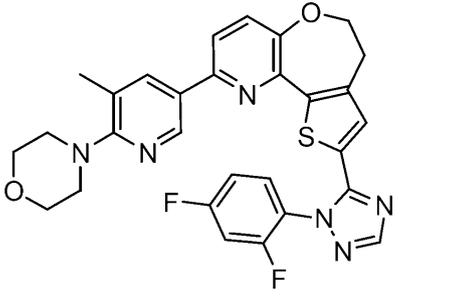
310		9-(2,5-ジアザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
311		1-(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2,5-ジアザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エタノン	20
312		1-((2R,6S)-4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-エタノン	30
313		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,4,5-トリメチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40
314		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-4-エチル-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

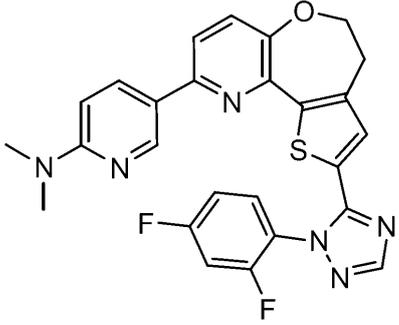
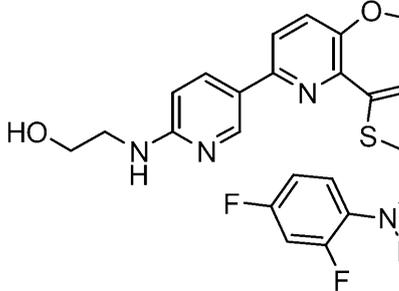
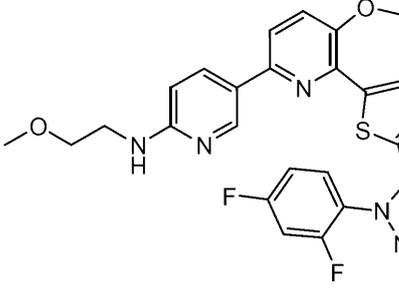
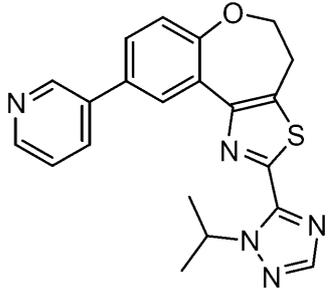
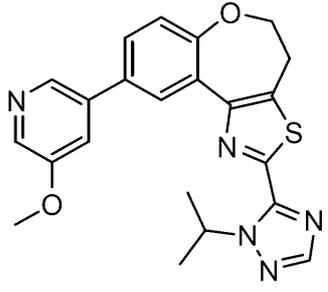
315		2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[(3R,5S)-4-(2-フルオロエチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
316		1-((2R,6S)-4-[2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン	20
317		2-[4-[2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール	20
318		(R)-2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン	30
319		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-アセトアミド	40

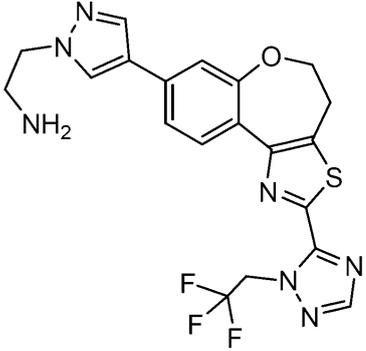
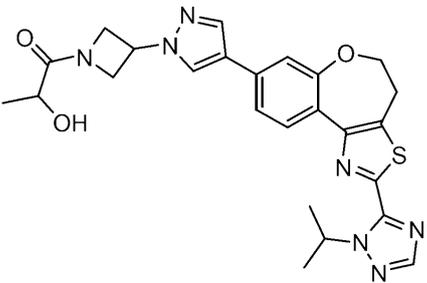
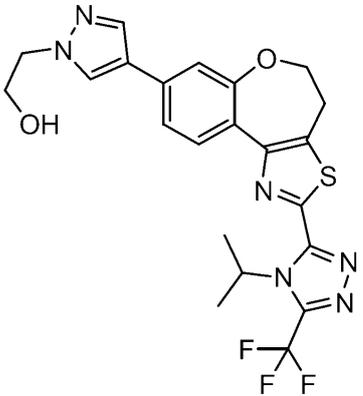
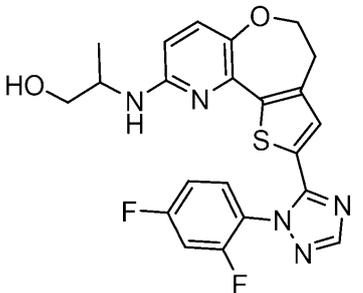
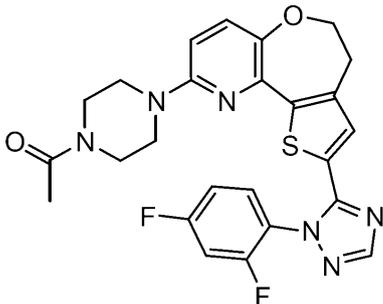
320		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
321		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(プロパン-2-スルホニル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
322		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-エタノール	30
323		(S)-2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン	40

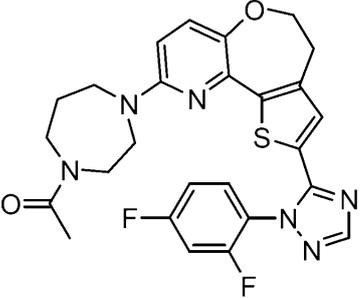
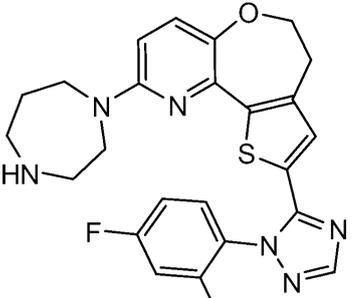
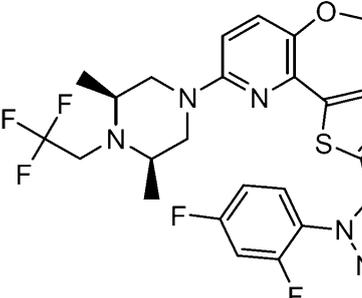
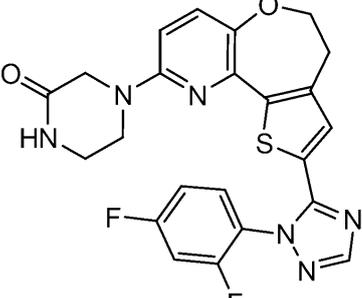
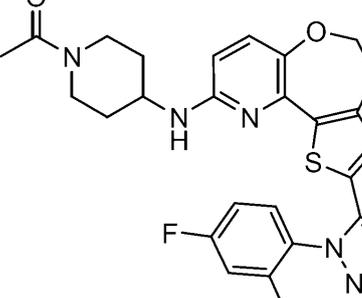
324		N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-イソブチルアミド	10
325		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	
326		8-[1-(1,1-ジオキソテトラヒドロ-1S-チオフエン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
327		2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸アミド	30
328		[5-(9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル]-メタノール	40

329		2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-エタノール	
330		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン	10
331		9-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	20
332		2-メチル-2-(4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロパン-1-オール	30
333		N2-(2-クロロ-5-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N2, N8-ジメチル 4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-2, 8-ジカルボキサミド	40

334		N2-(2-クロロ-5-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド	10
335		5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イルアミン	20
336		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
337		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40
338		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(5-メチル-6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

339		(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イル)-ジメチルアミン	10
340		2-(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イルアミノ)-エタノール	20
341		(5-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピリジン-2-イル)-(2-メトキシ-エチル)-アミン	20
342		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
343		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

344		2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エチルアミン	10
345		2-ヒドロキシ-1-(3-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル)-プロパン-1-オン	20
346		2-[4-[2-(4-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール	30
347		2-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-プロパン-1-オール	40
348		1-(4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペラジン-1-イル)-エタノン	40

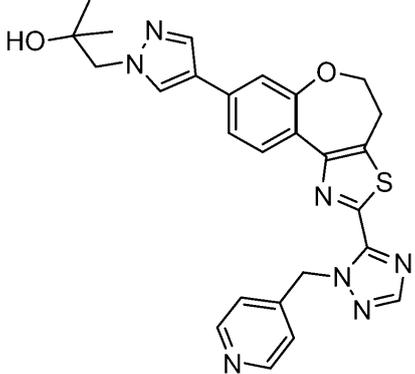
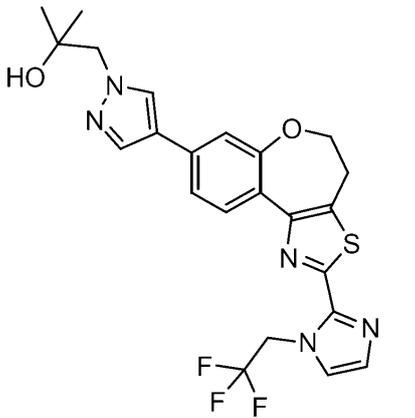
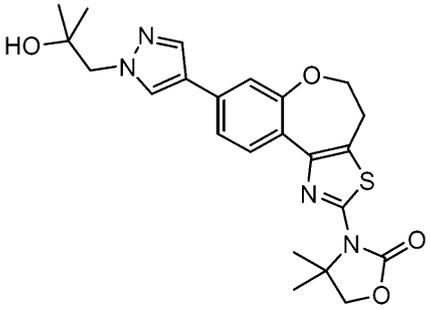
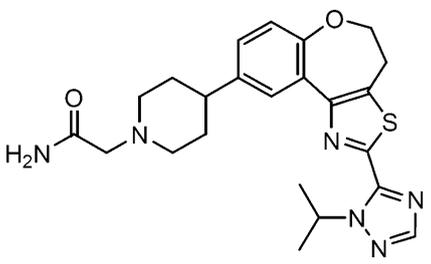
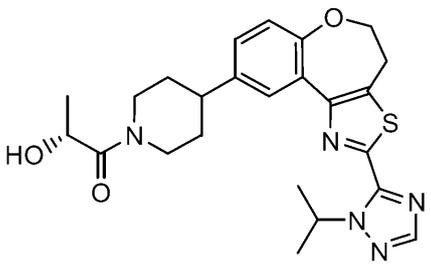
349		1-(4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-エタノン
350		9-[1,4]ジアゼパン-1-イル-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
351		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[(3R,5S)-3,5-ジメチル 4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
352		4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペラジン-2-オン
353		1-(4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-ピペリジン-1-イル)-エタノン

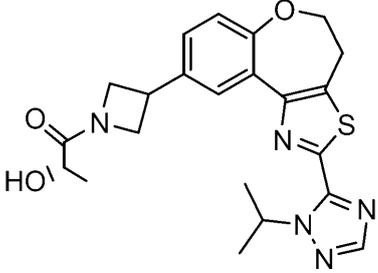
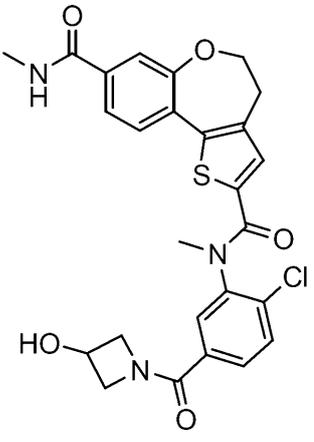
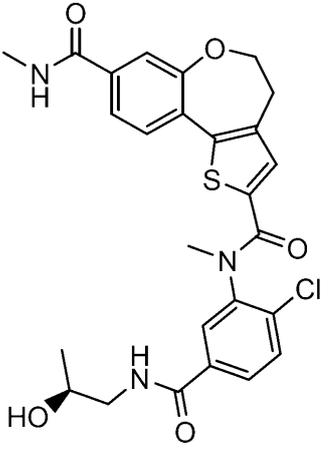
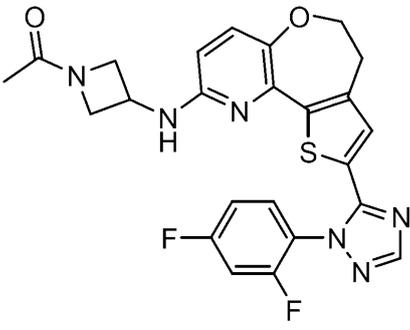
10

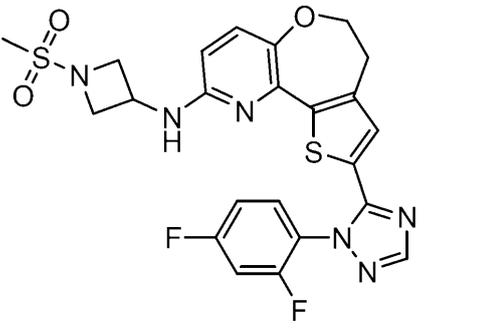
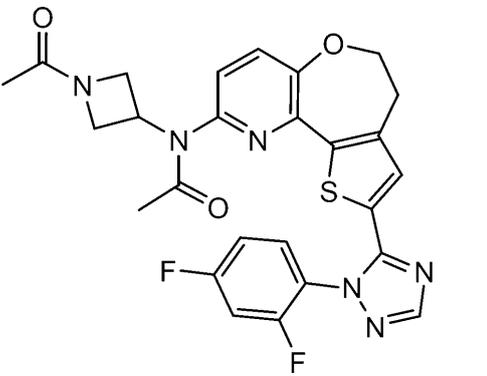
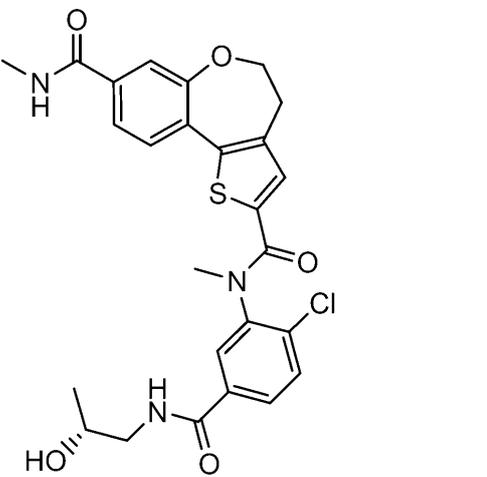
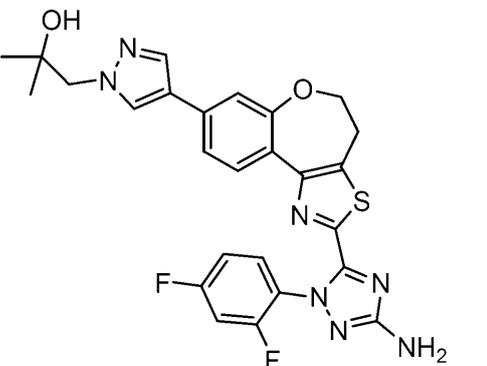
20

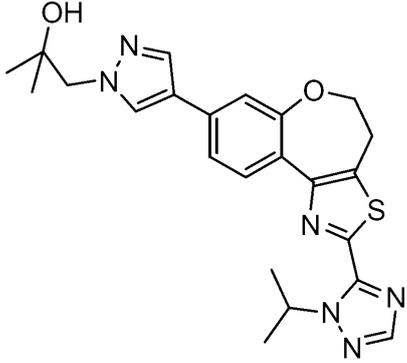
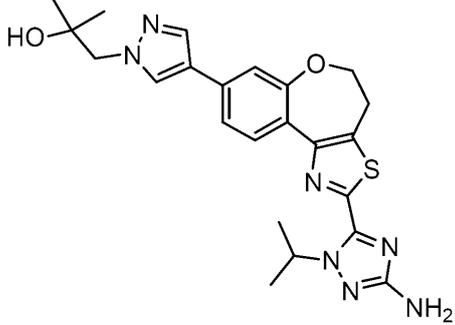
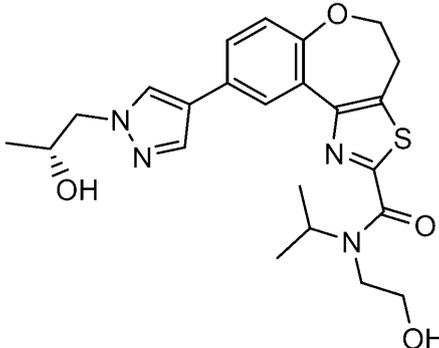
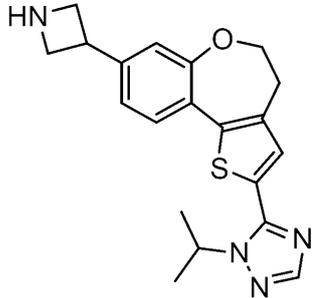
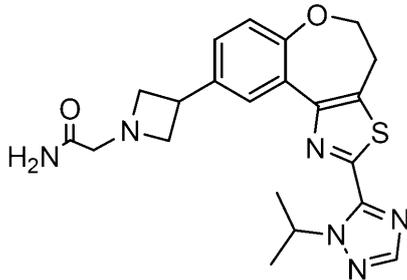
30

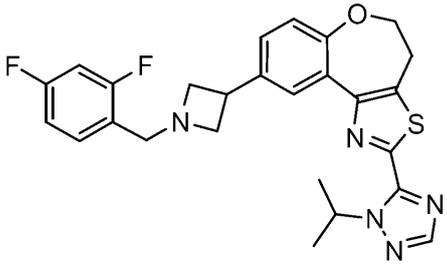
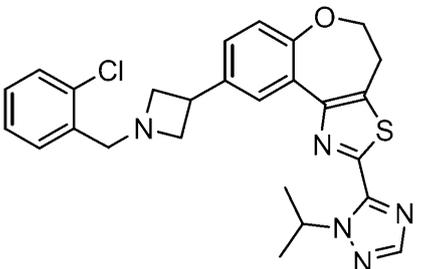
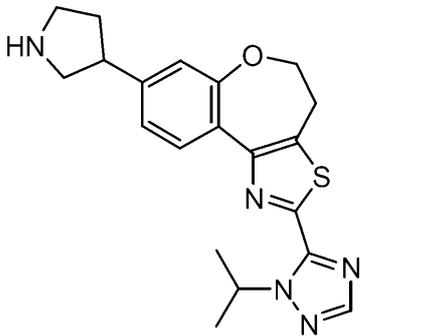
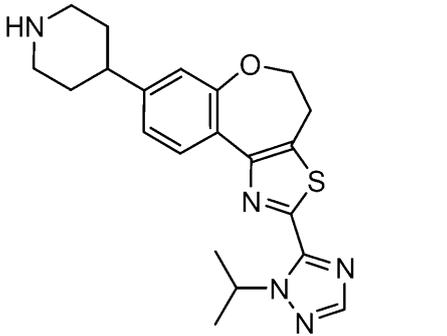
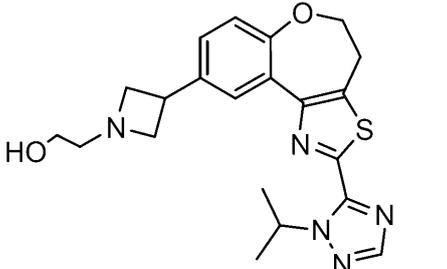
40

354		2-メチル-1-[4-[2-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール	10
355		2-メチル-1-(4-[2-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール	20
356		3-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-4,4-ジメチルオキサゾール i ジ n-2-オン	30
357		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド	40
358		(R)-2-ヒドロキシ-1-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オン	

359		<p>(S)-2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン</p>	
360		<p>N2-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N2,N8-ジメチル4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド</p>	10
361		<p>N2-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N2,N8-ジメチル4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド</p>	20
362		<p>1-(3-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-アゼチジン-1-イル)-エタノン</p>	30
			40

363		[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-(1-メタンシルホニル-アゼチジン-3-イル)-アミン	10
364		N-(1-アセチル-アゼチジン-3-イル)-N-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アセトアミド	20
365		4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2,8-ジカルボン酸 2-[[2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-フェニル]-メチル-アミド} 8-メチルアミド	30
366		1-(4-[2-[5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール	40

367		1-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール	10
368		1-[4-[2-(5-アミノ-2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール	20
369		9-[1-((R)-2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド	30
370		5-(8-アゼチジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール	40
371		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル]-アセトアミド	

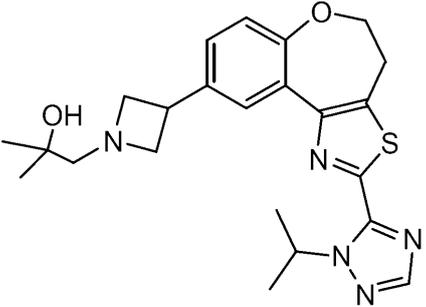
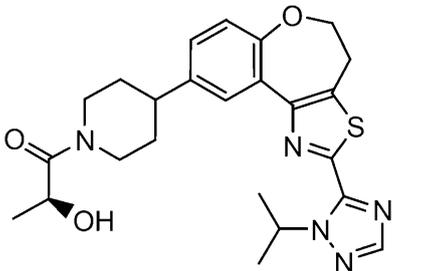
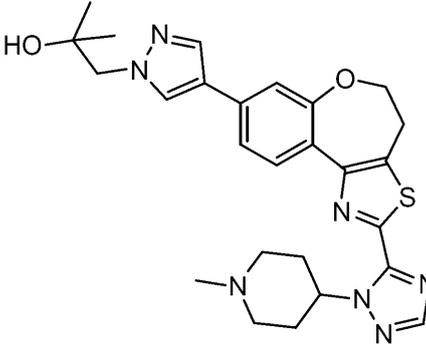
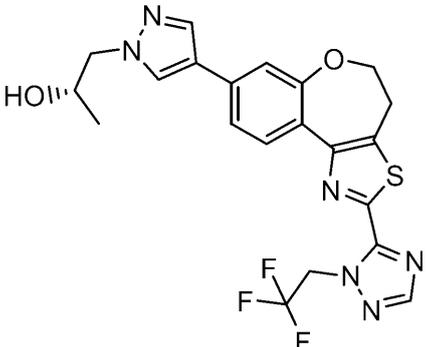
372		9-[1-(2,4-ジフルオロ-ベンジル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
373		9-[1-(2-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
374		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
375		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
376		2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタノール

10

20

30

40

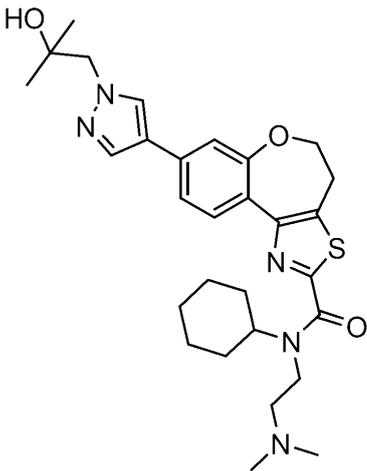
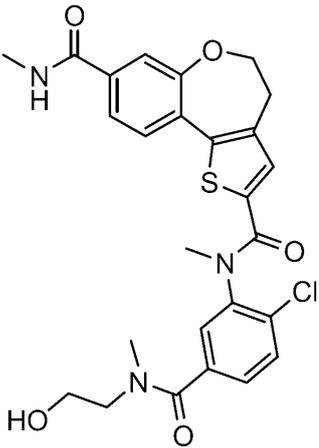
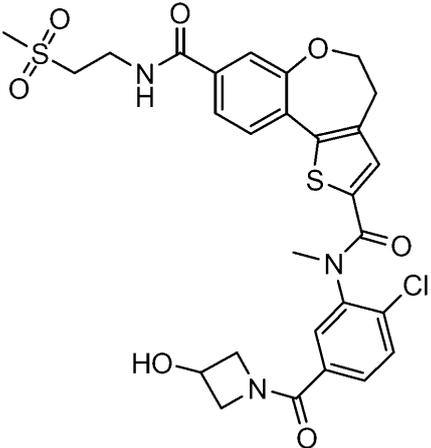
377		1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール
378		(S)-2-ヒドロキシ-1-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル]-プロパン-1-オン
379		
380		2-メチル-1-(4-[2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール
381		(S)-1-(4-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール

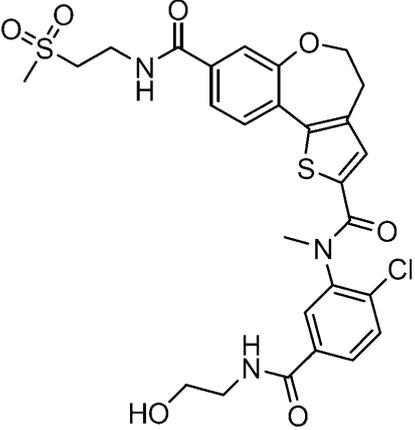
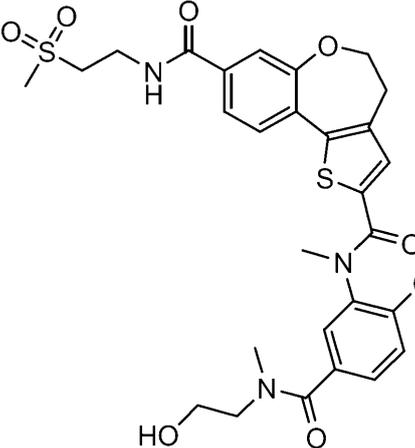
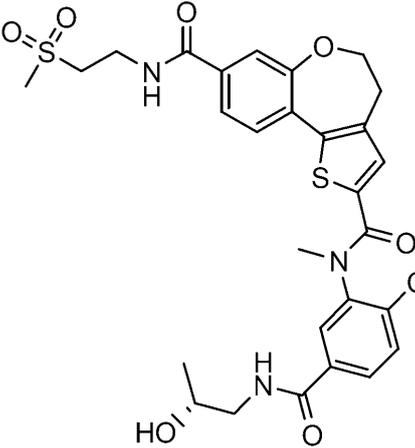
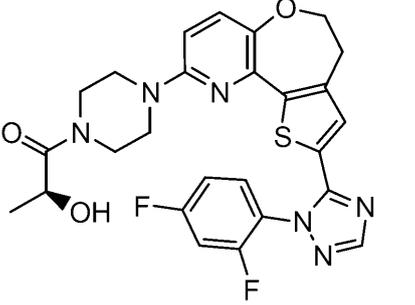
10

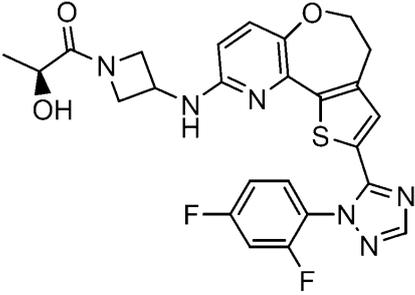
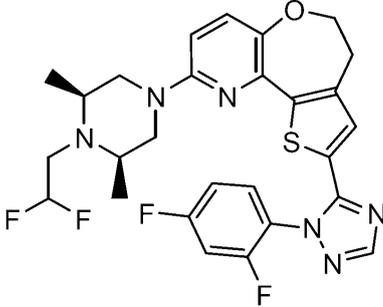
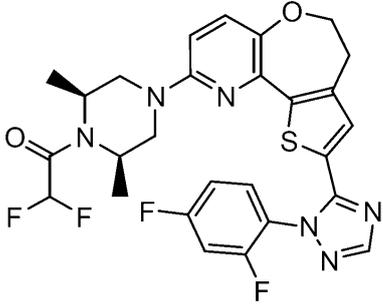
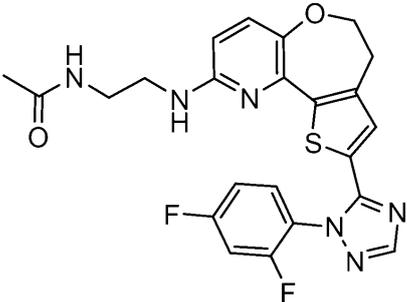
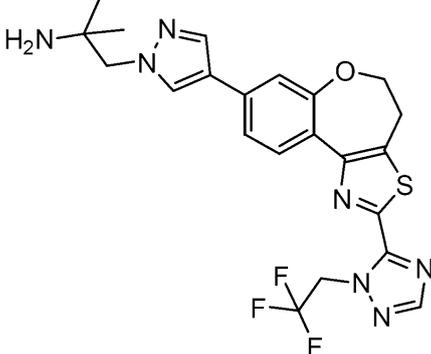
20

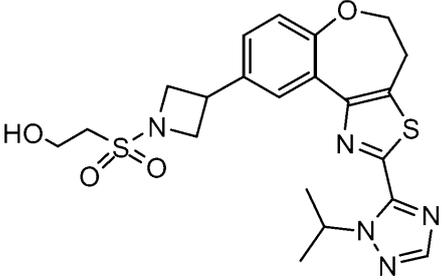
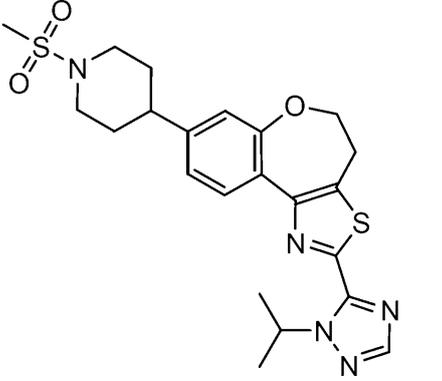
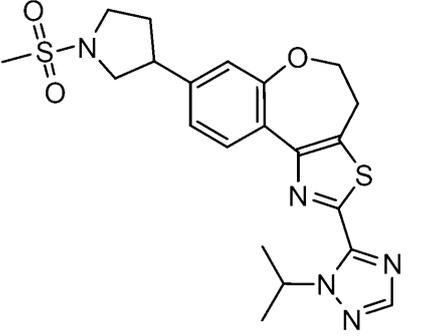
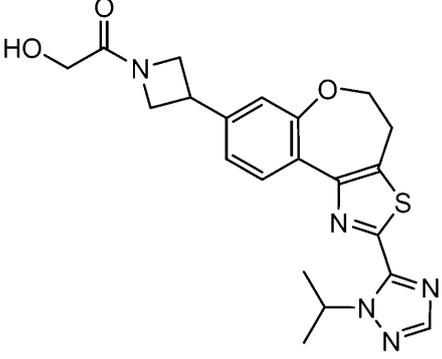
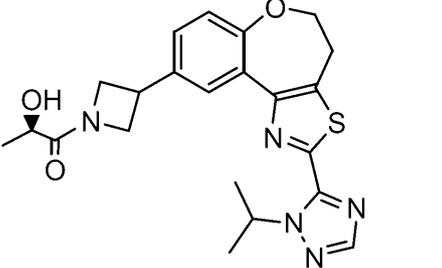
30

40

382		8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)- 1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6- オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレ ン-2-カルボン酸 シクロヘキシル-(2-ジメ チルアミノ-エチル)-アミド	10
383		N2-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチ ル)(メチル)カルバモイル)フェニル)- N2,N8-ジメチル 4,5-ジヒドロベンゾ[b]チ エノ [2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサ ミド	20
384		N2-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジ ン-1-カルボニル)フェニル)-N2-メチル- N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジ ヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-d]オキセピ ン-2,8-ジカルボキサミド	30

385		N2-(2-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド	10
386		N2-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチル)-(メチル)カルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド	20
387		N2-(2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド	30
388		(S)-1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザベンゾ[e]アズレン-9-イル)-ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン	40

389		(S)-1-(3-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン	10
390		9-[(3R,5S)-4-(2,2-ジフルオロ-エチル)-3,5-ジメチルピペラジン-1-イル]-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
391		1-((2R,6S)-4-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2,6-ジメチルピペラジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-エタノン	30
392		N-(2-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-エチル)-アセトアミド	40
393		1,1-ジメチル 2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エチルアミン	

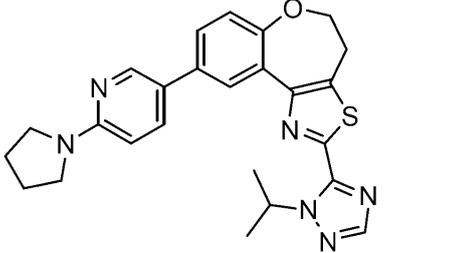
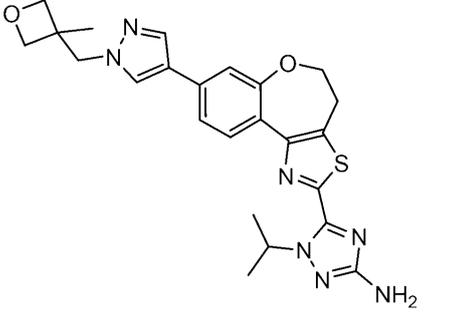
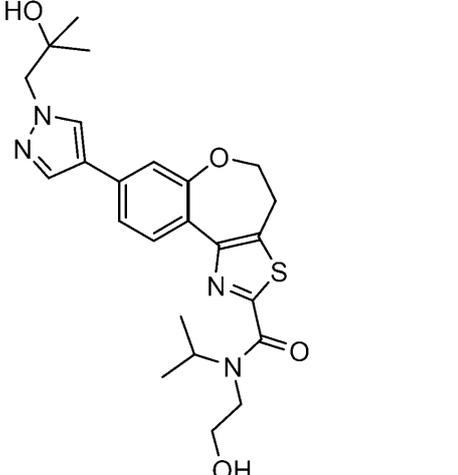
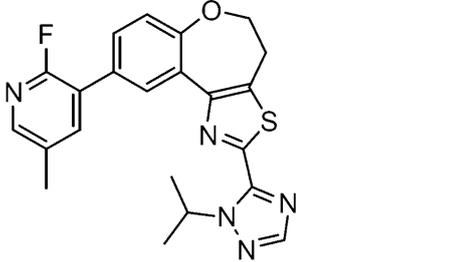
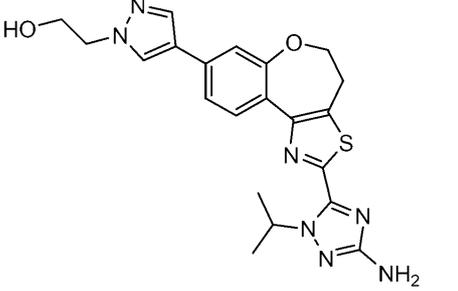
394		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-スルホニル]-エタノール
395		2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
396		2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
397		2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-エタノン
398		(R)-2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン

10

20

30

40

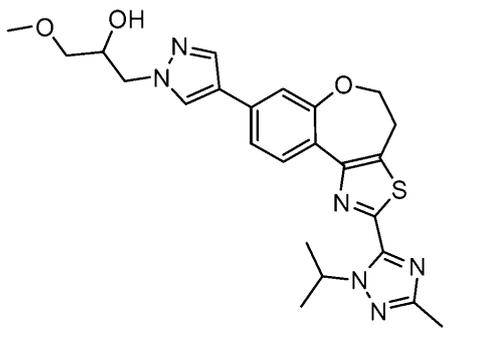
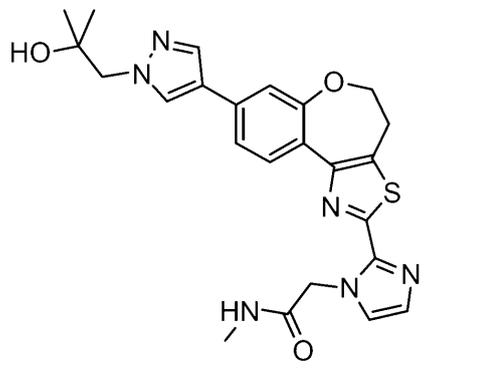
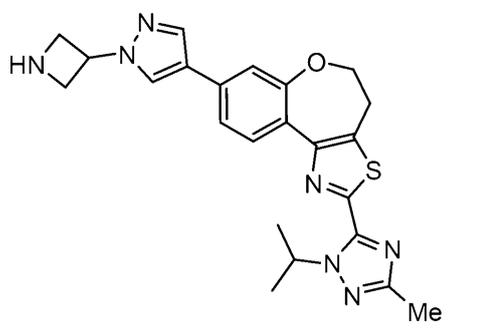
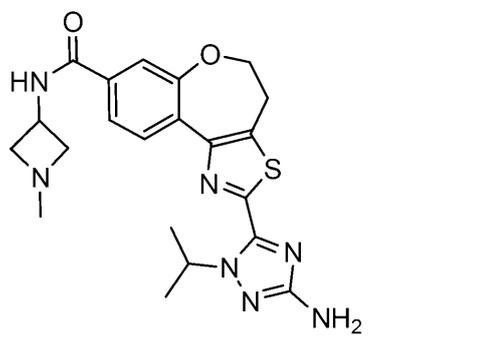
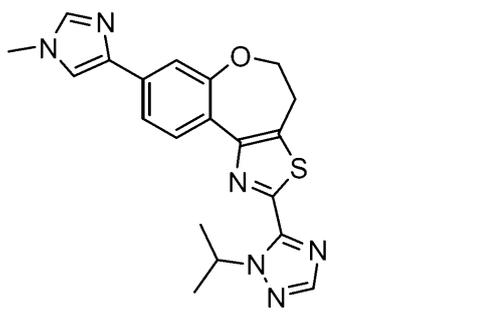
399		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-ピロリジン-1-イル-ピロリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
400		1-イソプロピル-5-[8-[1-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン
401		8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド
402		9-(2-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
403		2-[4-[2-(5-アミノ-2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エタノール

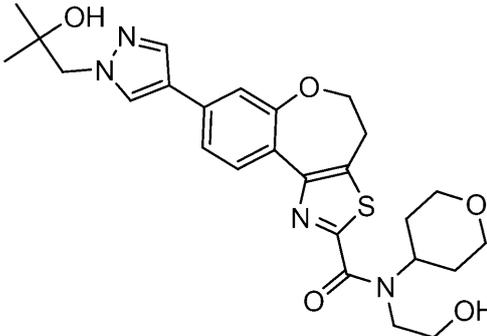
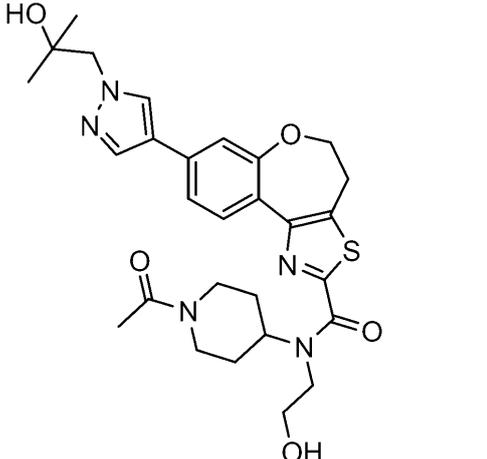
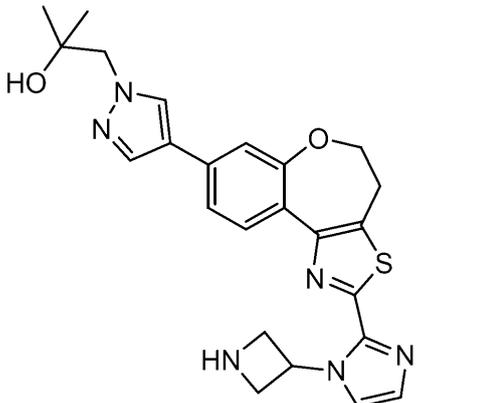
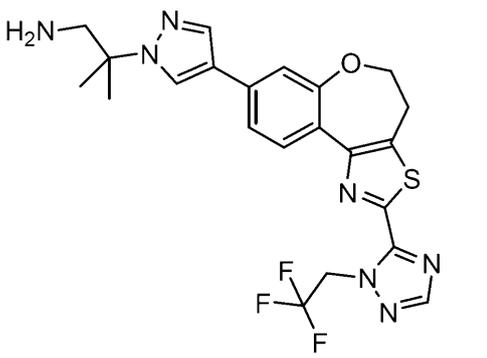
10

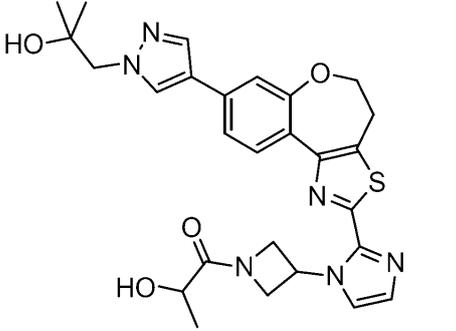
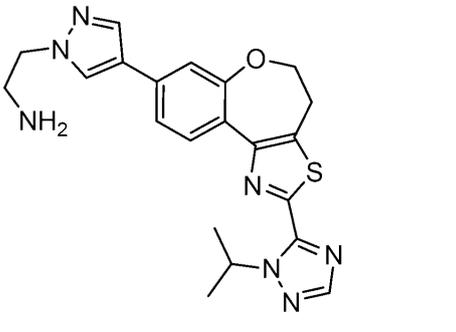
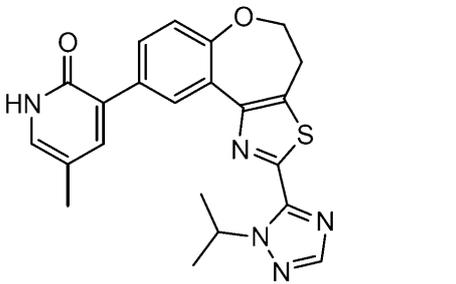
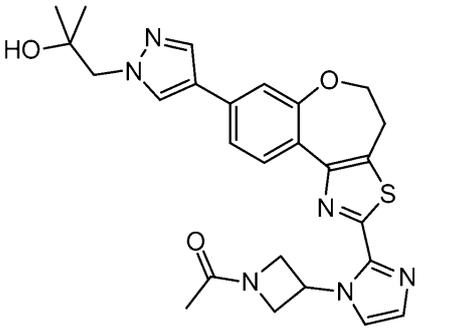
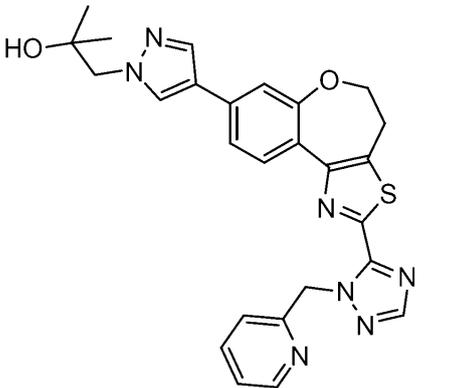
20

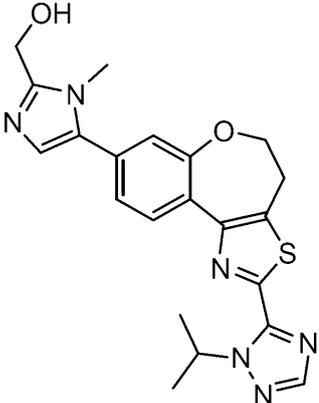
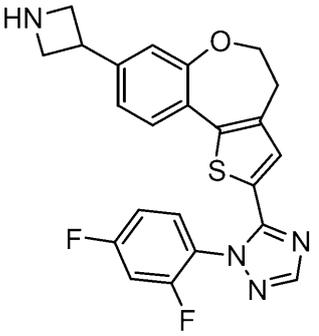
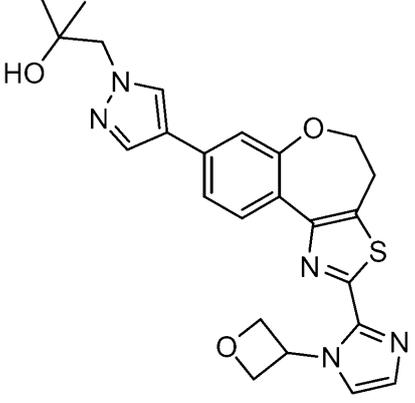
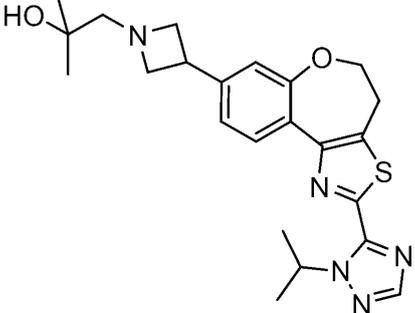
30

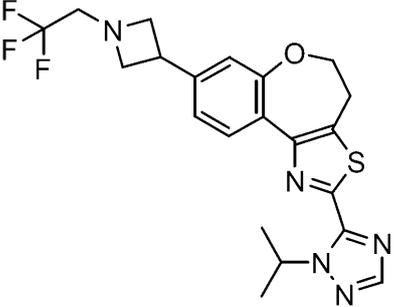
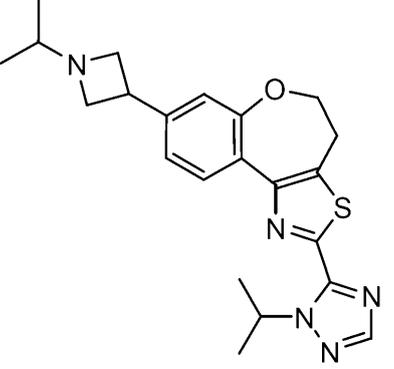
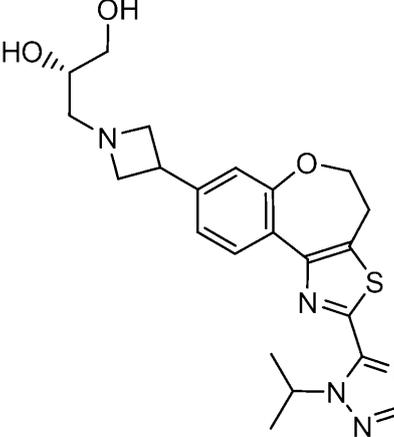
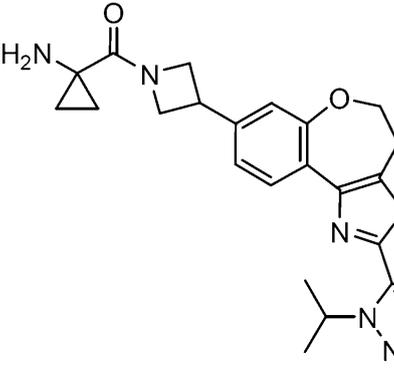
40

404		1-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-3-メトキシ-プロパン-2-オール	10
405		2-(2-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-イミダゾール-1-イル)-N-メチル-アセトアミド	20
406		8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
407		2-(5-アミノ-2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸 (1-メチル-アゼチジン-3-イル)-アミド	40
408		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40

409		8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エチル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミド	10
410		8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド	20
411		1-[4-[2-(1-アゼチジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール	30
412		2-メチル-2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロピルアミン	40

413		2-ヒドロキシ-1-[3-(2-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン	10
414		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-エチルアミン	20
415		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-5-メチル-1H-ピリジン-2-オン	30
416		1-[3-(2-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-エタノン	40
417		2-メチル-1-[4-[2-(2-ピリジン-2-イルメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール	40

418		<p>[5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル]-メタノール</p>	10
419		<p>5-(8-アゼチジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール</p>	20
420		<p>2-メチル-1-[4-[2-(1-オキセタン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール</p>	30
421		<p>1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール</p>	40

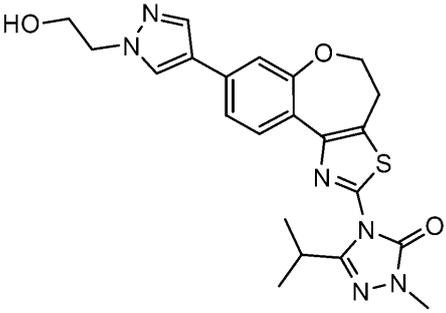
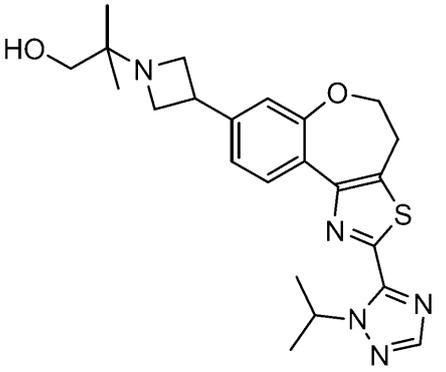
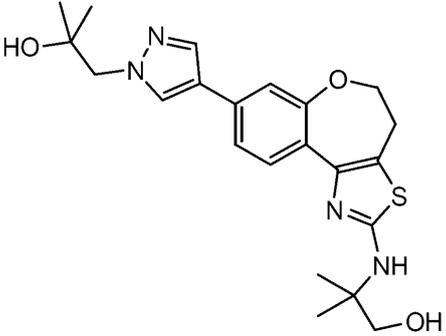
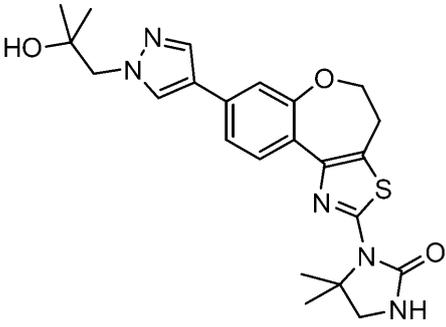
422		2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
423		8-(1-イソプロピル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
424		(S)-3-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1, 2-ジオール
425		(1-アミノ-シクロプロピル)-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-メタン

10

20

30

40

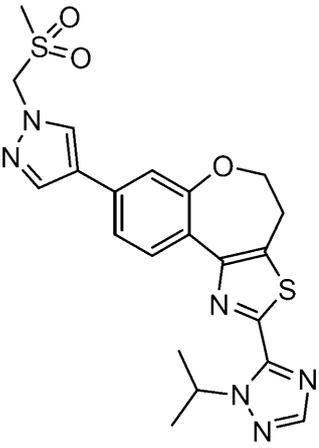
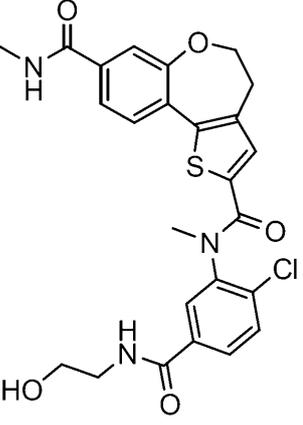
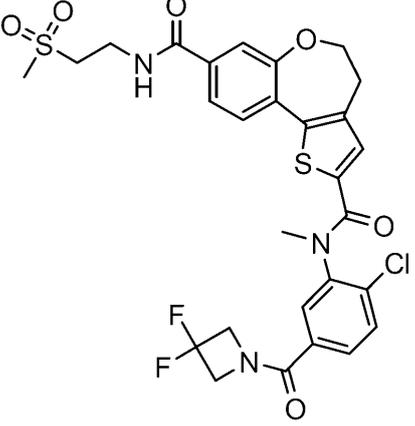
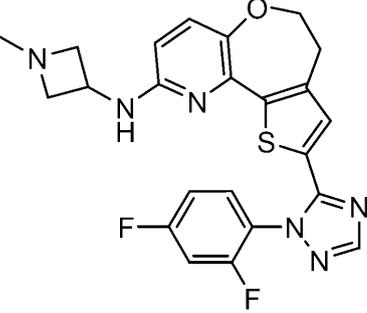
426		4-[8-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-5-イソプロピル-2-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン
427		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-2-メチル-プロパン-1-オール
428		2-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イルアミノ]-2-メチル-プロパン-1-オール
429		1-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2-オン

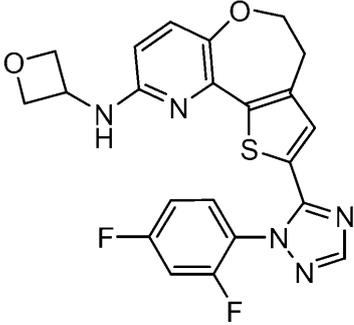
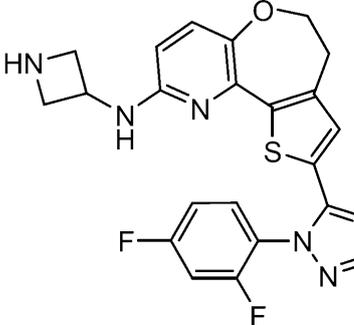
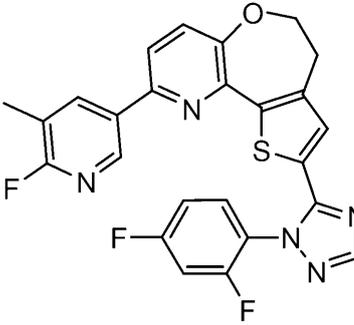
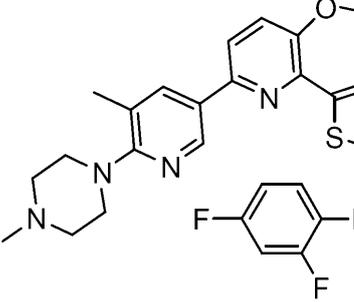
10

20

30

40

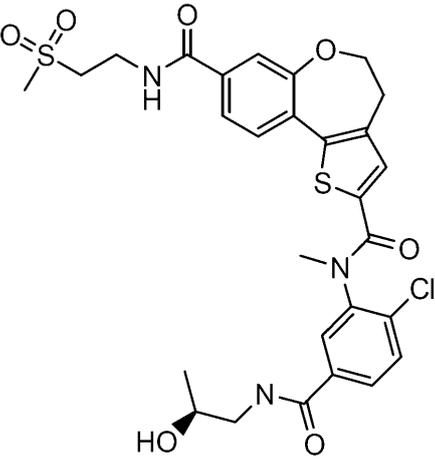
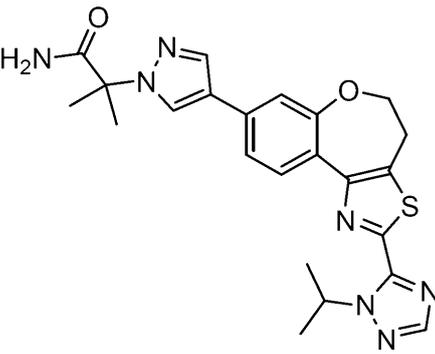
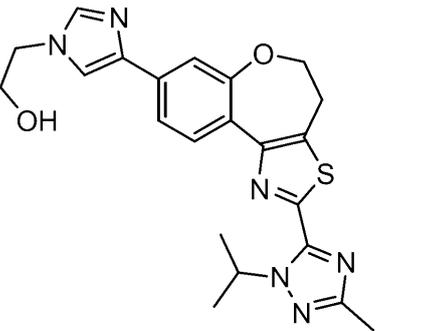
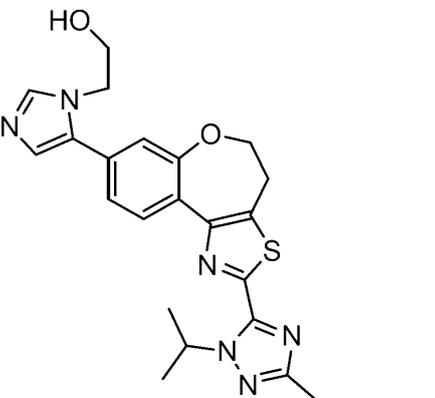
430		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニルメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
431		N2-(2-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル)-N2,N8-ジメチル 4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド	20
432		N2-(2-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ [2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド	30
433		{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-アミン	40

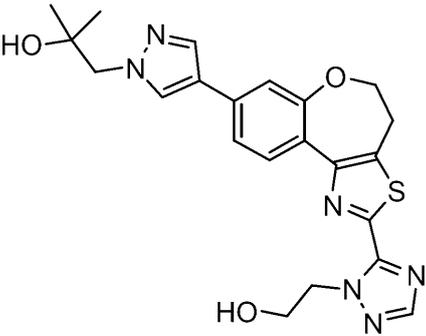
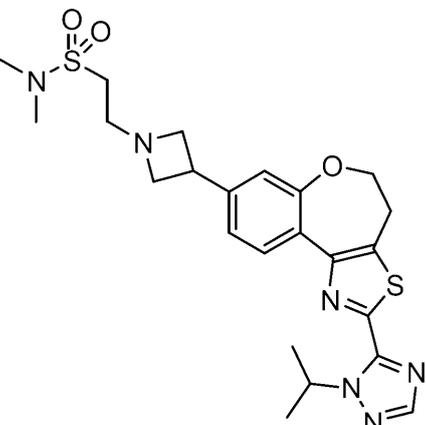
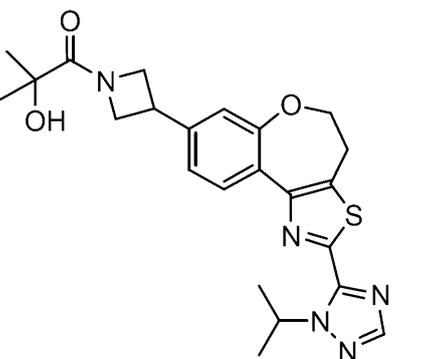
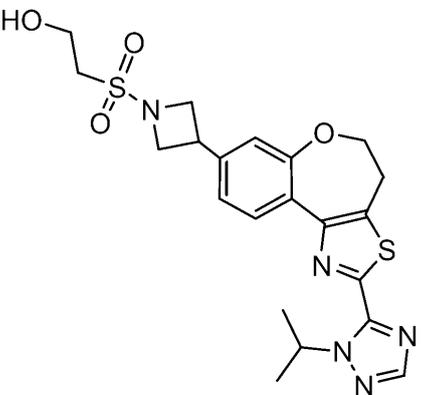
434		[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-オキセタン-3-イル-アミン
435		アゼチジン-3-イル-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アミン
436		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン
437		2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[5-メチル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン

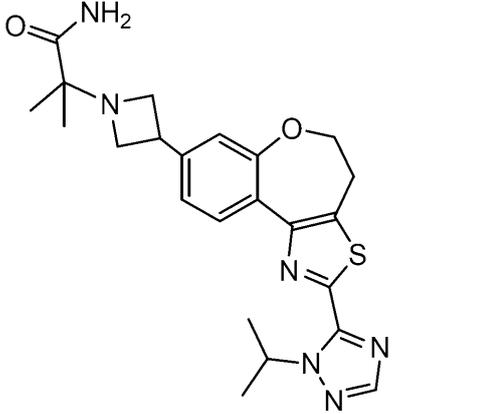
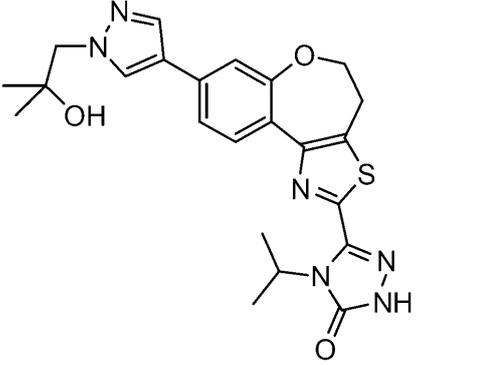
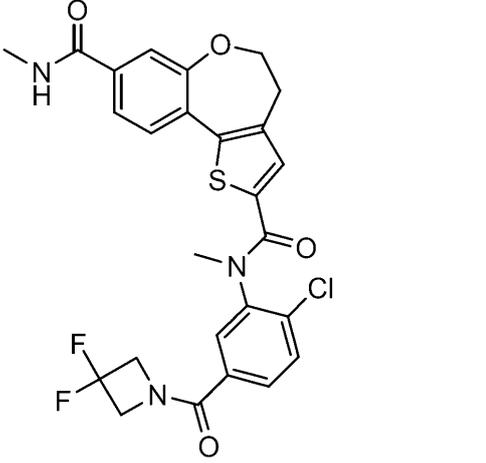
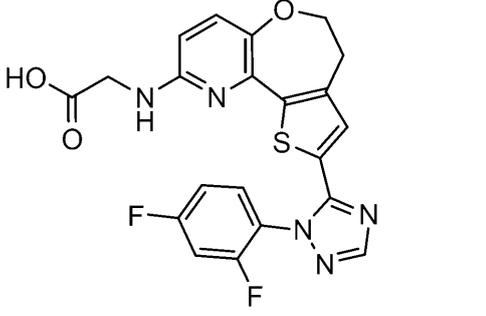
10

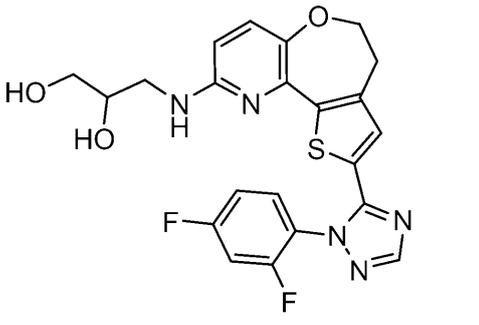
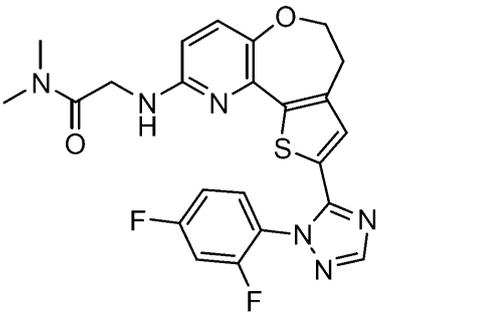
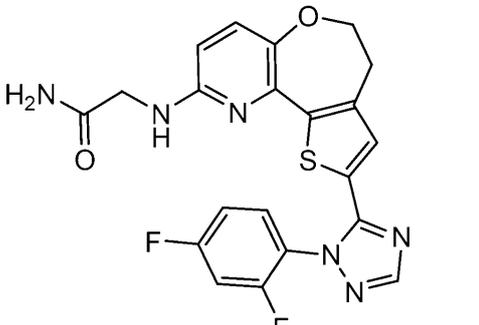
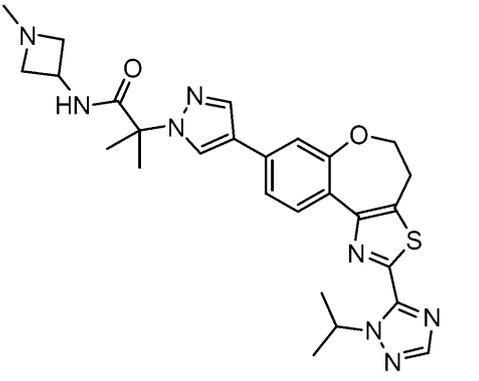
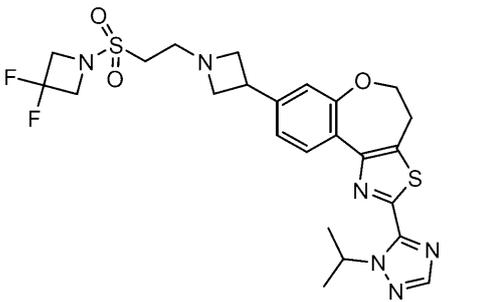
20

30

438		<p>N2-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド</p>	10
439		<p>2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-イソブチルアミド</p>	20
440		<p>2-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-イミダゾール-1-イル]-エタノール</p>	30
441		<p>2-[5-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-イミダゾール-1-イル]-エタノール</p>	40

442		1-(4-{2-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール	10
443		2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタンスルホン酸 ジメチルアミド	20
444		2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-2-メチル-プロパン-1-オン	30
445		2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-スルホニル}-エタノール	40

446		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-イソブチルアミド	10
447		5-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-4-イソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン	20
448		N2-(2-クロロ-5-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N2, N8-ジメチル 4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ [2, 3-d]オキセピン-2, 8-ジカルボキサミド	30
449		{2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-酢酸	40

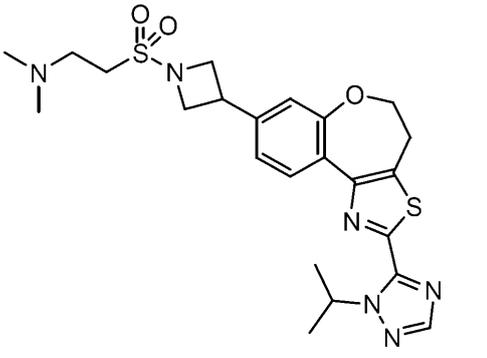
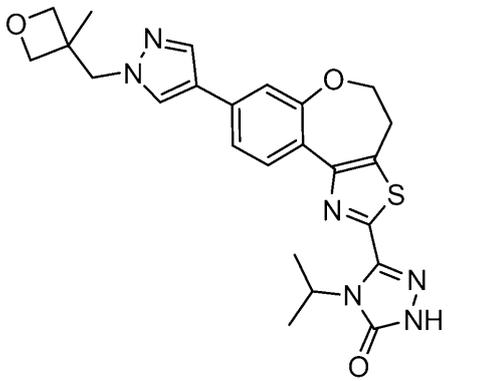
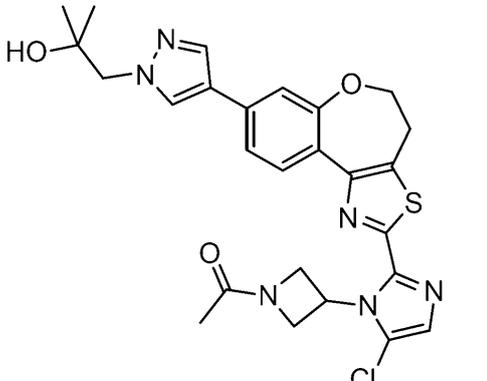
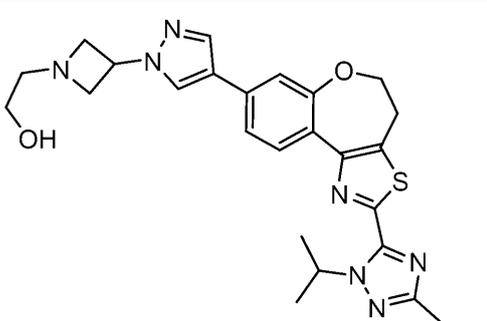
450		3-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-プロパン-1,2-ジオール
451		2-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-N,N-ジメチルアセトアミド
452		2-[2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ]-アセトアミド
453		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-N-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-イソブチルアミド
454		8-[1-[2-(3,3-ジフルオロ-アゼチジン-1-スルホニル)-エチル]-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

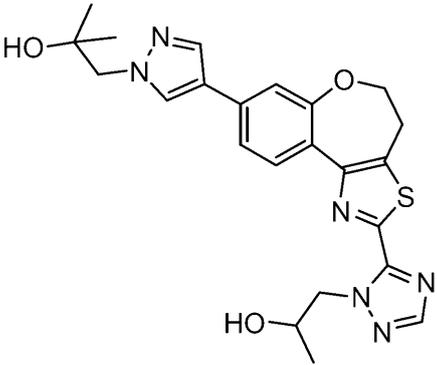
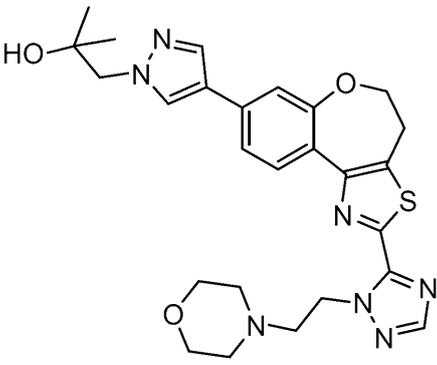
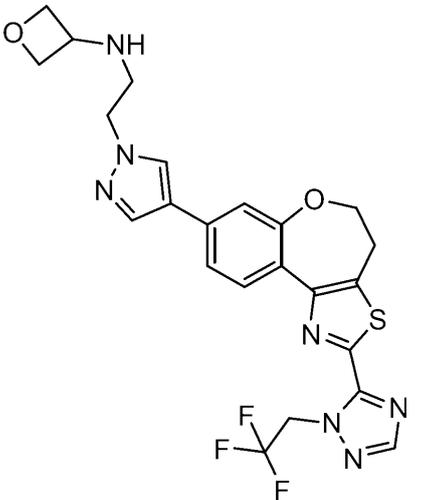
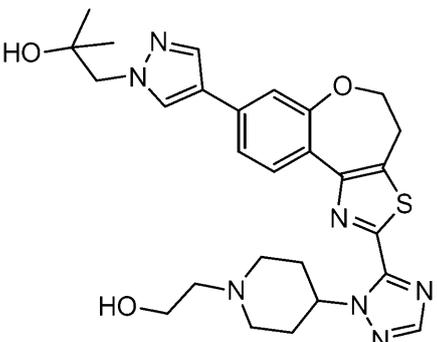
10

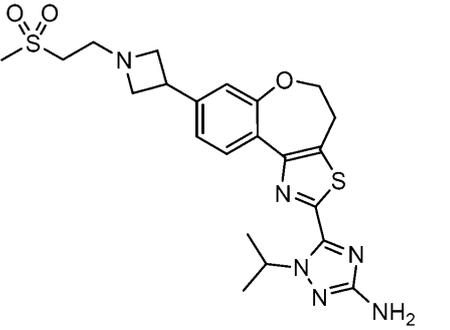
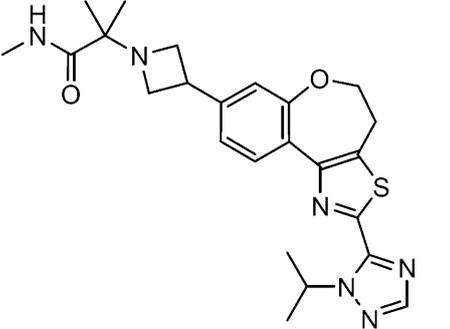
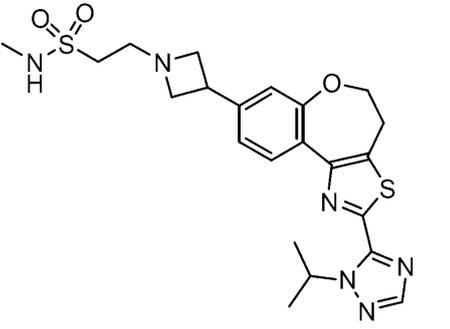
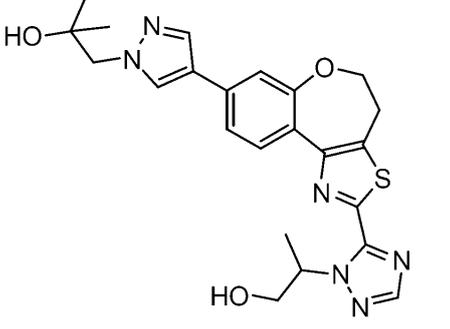
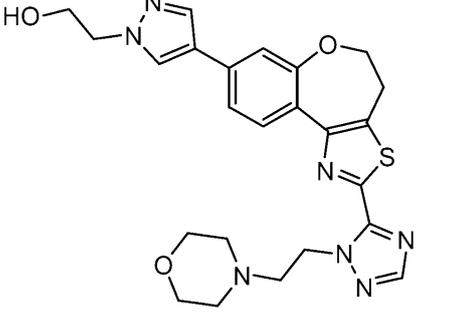
20

30

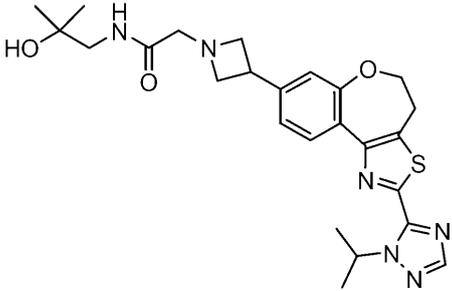
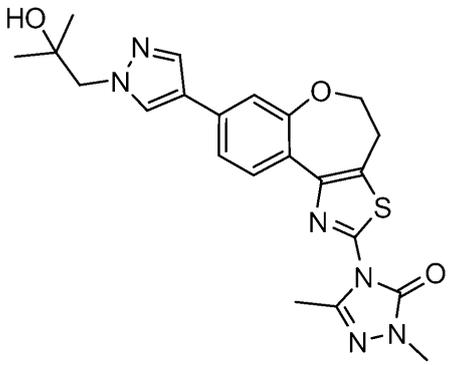
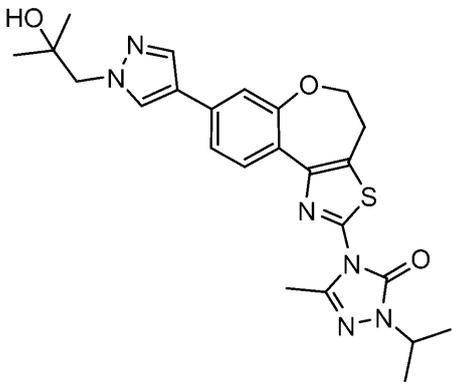
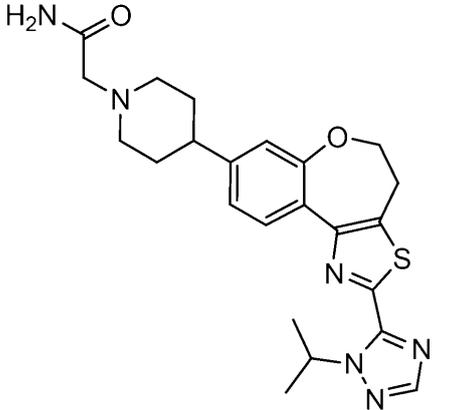
40

455		<p>(2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-スルホニル}-エチル)-ジメチルアミン</p>	10
456		<p>4-イソプロピル-5-[8-[1-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン</p>	20
457		<p>1-[3-(5-クロロ-2-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-エタノン</p>	30
458		<p>2-(3-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-アゼチジン-1-イル)-エタノール</p>	40

459		1-(4-[2-[2-(2-ヒドロキシ-プロピル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール	10
460		2-メチル-1-(4-[2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール	20
461		オキセタン-3-イル-[2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エチル]-アミン	30
462		1-[4-(2-[2-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール	40

463		1-イソプロピル-5-[8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミン	10
464		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-N-メチル-イソブチルアミド	20
465		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-エタンスルホン酸 メチルアミド	30
466		2-(5-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-[1,2,4]トリアゾール-1-イル)-プロパン-1-オール	40
467		2-(4-[2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エタノール	40

468		1-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール	10
469		2-アミノ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-2-メチルプロパン-1-オン	20
470		N-イソプロピル-2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-アセトアミド	30
471		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-1-モルホリン-4-イル-エタノン	40

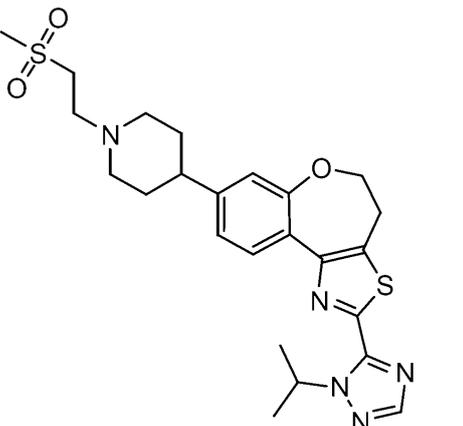
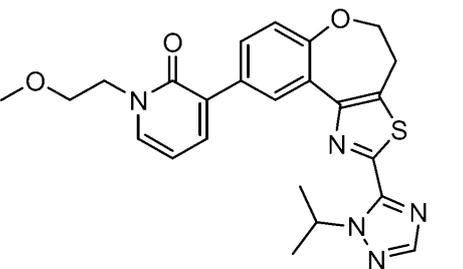
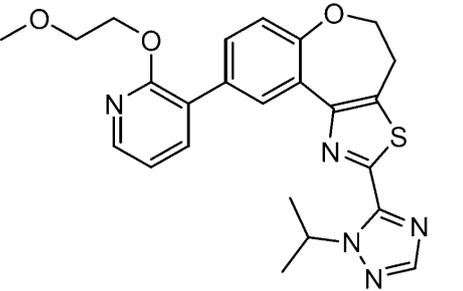
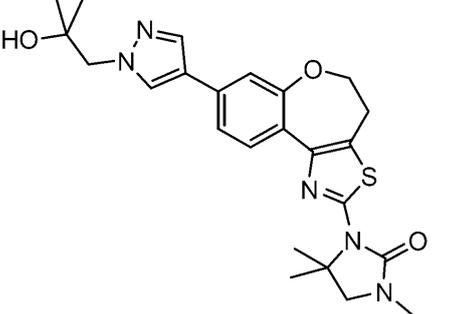
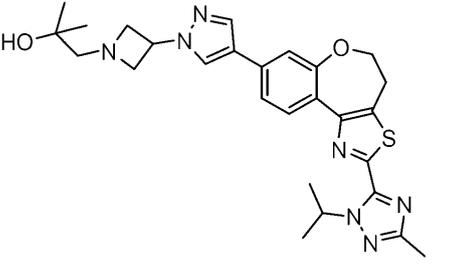
472		<p>N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-アセトアミド</p>
473		<p>4-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン</p>
474		<p>4-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン</p>
475		<p>2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド</p>

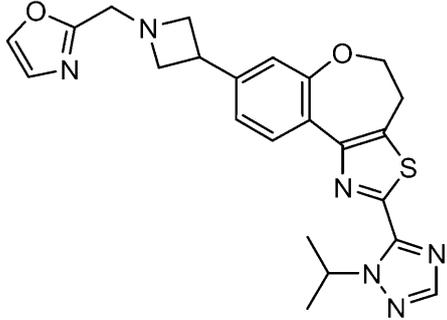
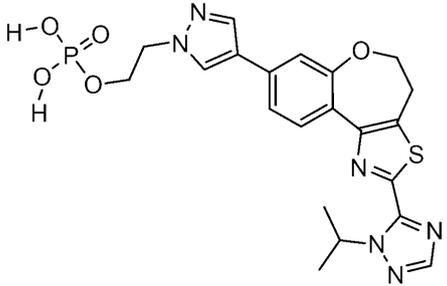
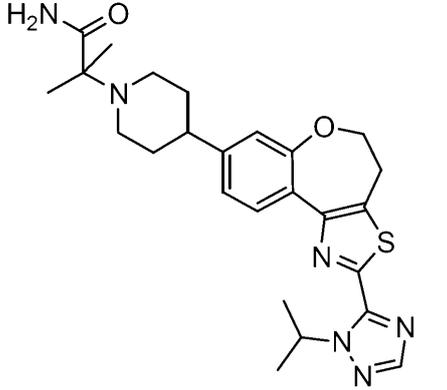
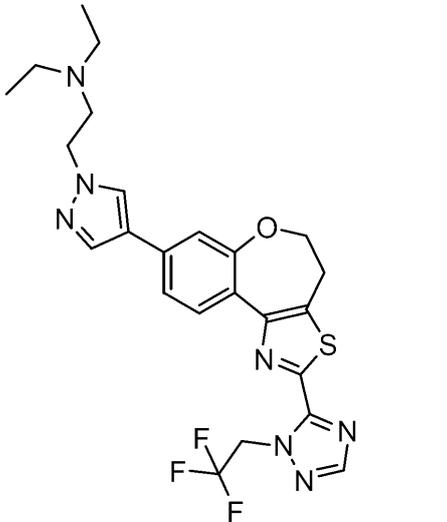
10

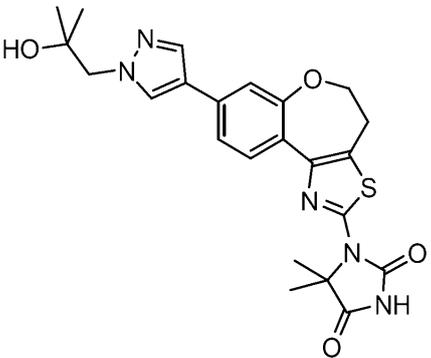
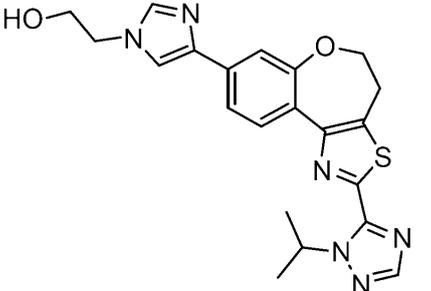
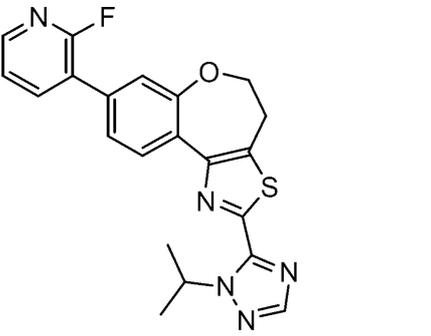
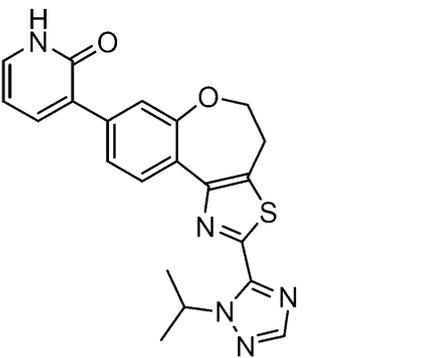
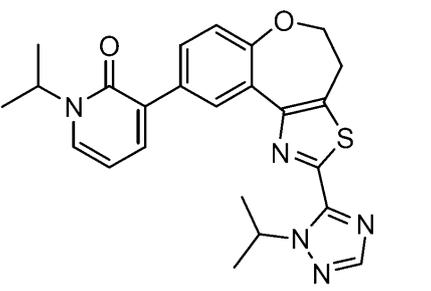
20

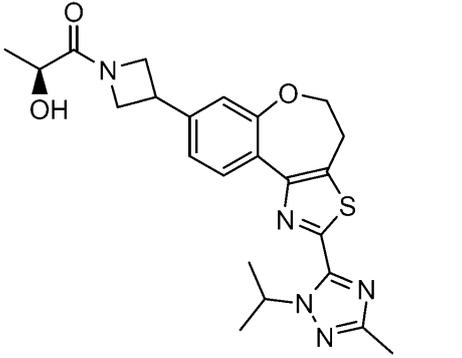
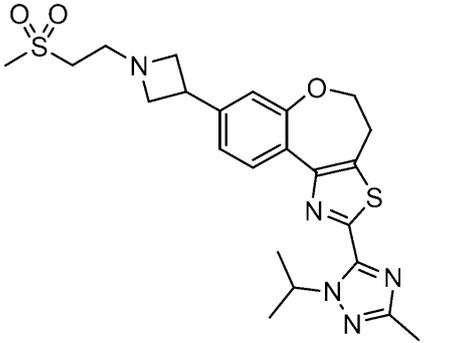
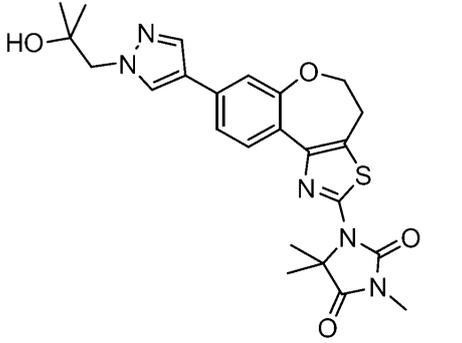
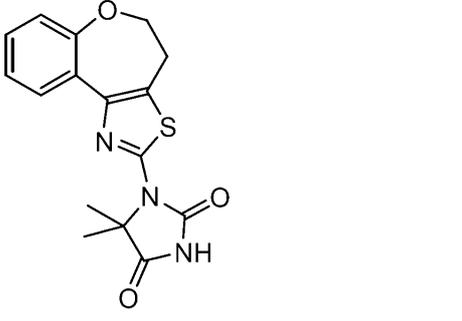
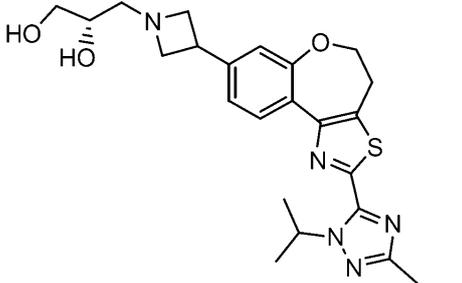
30

40

476		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
477		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピリジン-2-オン	20
478		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
479		3-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-1,4,4-トリメチルイミダゾリジン-2-オン	30
480		1-(3-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル]-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール	40

481		2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-オキサゾール-2-イルメチル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
482		リン酸 モノ-(2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エチル) エステル	20
483		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-イソブチルアミド	30
484		ジエチル[2-(4-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル)-エチル]-アミン	40

485		1-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン	10
486		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-イミダゾール-1-イル]-エタノール	20
487		8-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
488		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1H-ピリジン-2-オン	40
489		1-イソプロピル-3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン	

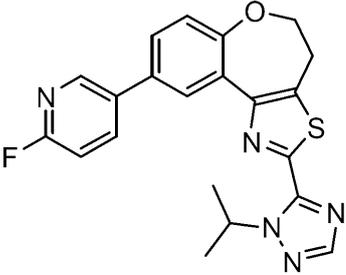
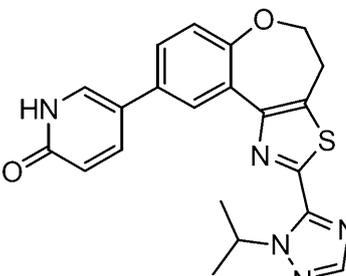
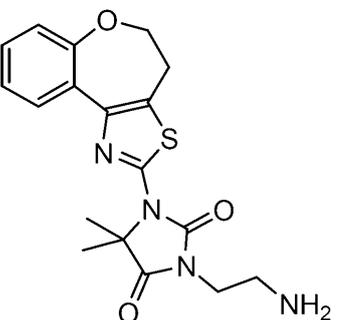
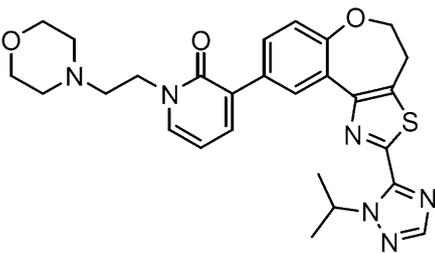
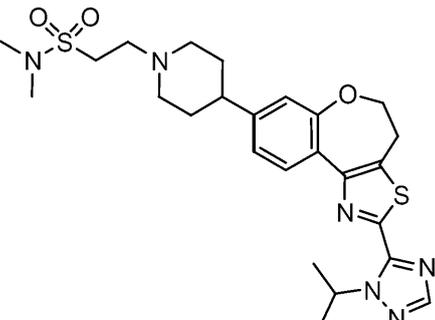
490		(S)-2-ヒドロキシ-1-[3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン
491		2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
492		1-[8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-3,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン
493		1-(4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン
494		(S)-3-[3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1,2-ジオール

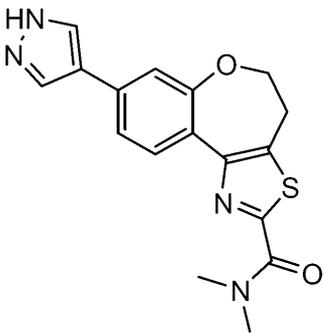
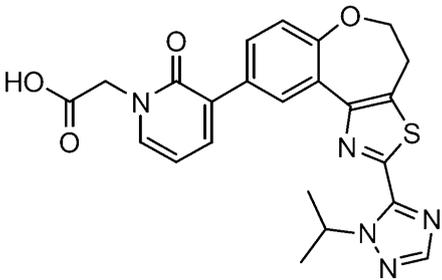
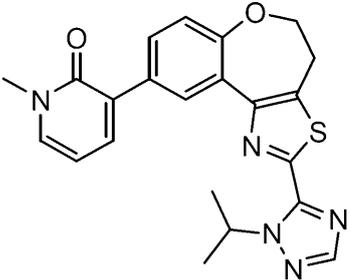
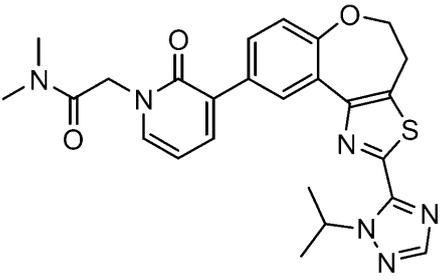
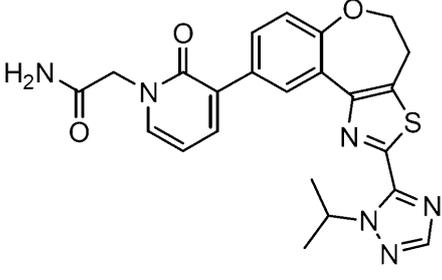
10

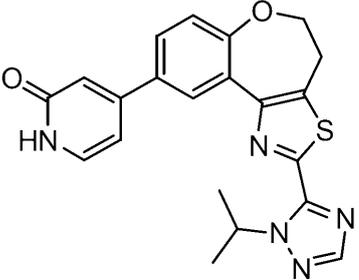
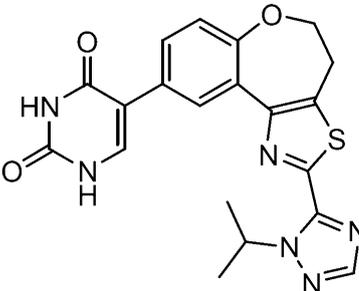
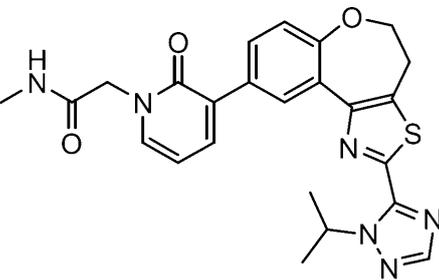
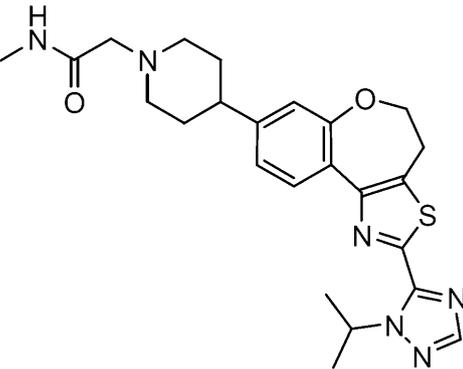
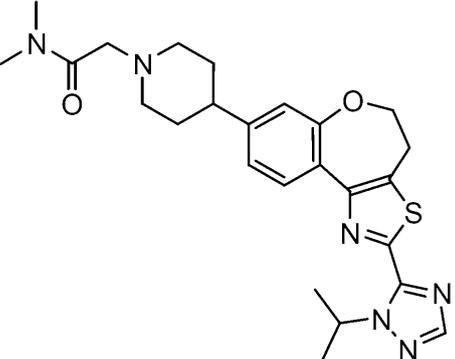
20

30

40

495		9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	
496		5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン	10
497		3-(2-アミノ-エチル)-1-(4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン	20
498		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピリジン-2-オン	30
499		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-エタンスルホン酸 ジメチルアミド	40

500		8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 ジメチルアミド	10
501		[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-酢酸	20
502		3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン	30
503		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド	40
504		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-アセトアミド	

505		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン	
506		5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン	10
507		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-N-メチル-アセトアミド	20
508		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-N-メチル-アセトアミド	30
509		2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-N, N-ジメチルアセトアミド	40

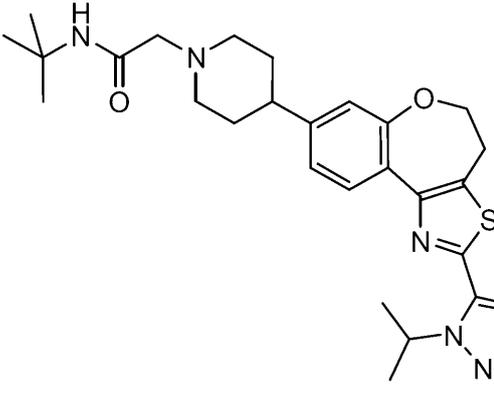
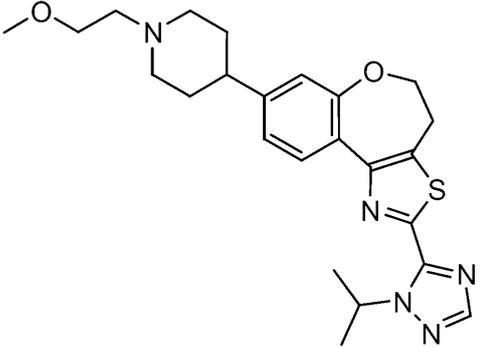
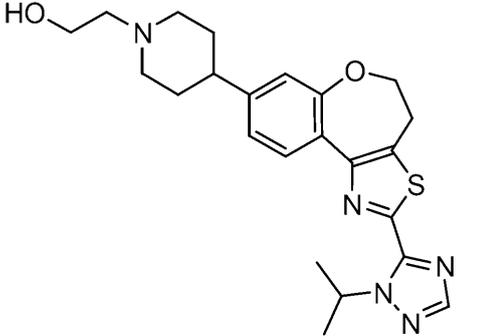
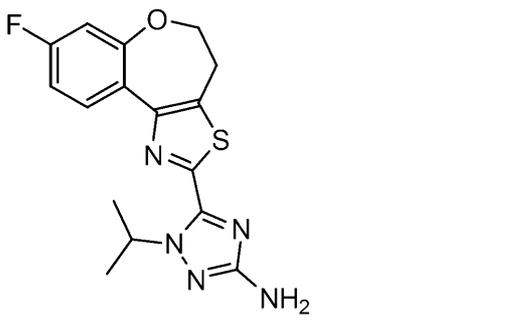
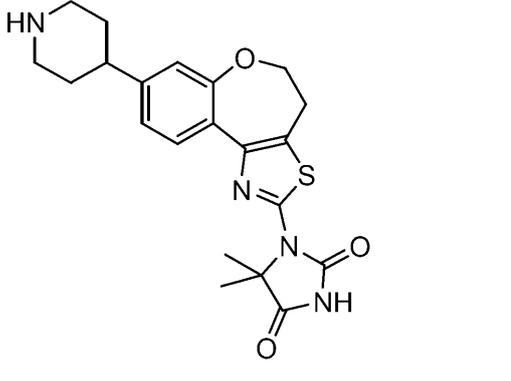
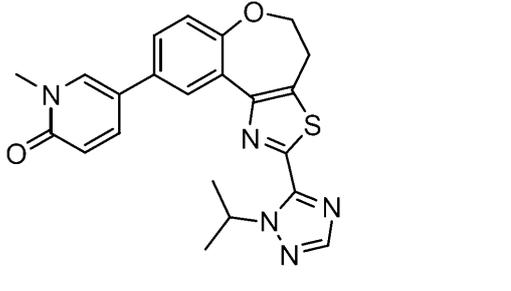
510		<p>N-tert-ブチル-2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-アセトアミド</p>	10
511		<p>2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン</p>	20
512		<p>2-[4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-エタノール</p>	30

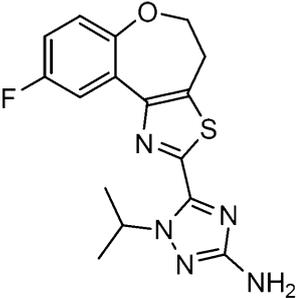
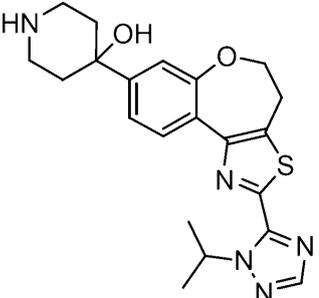
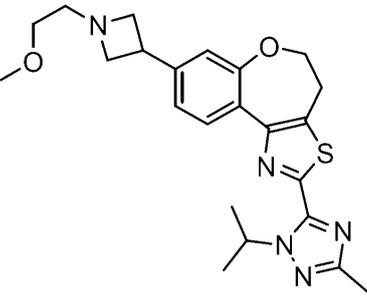
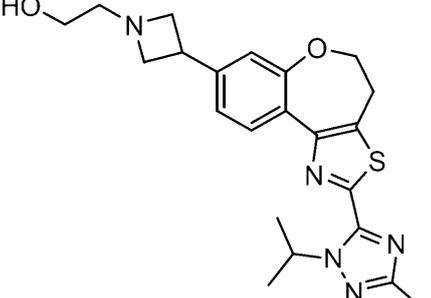
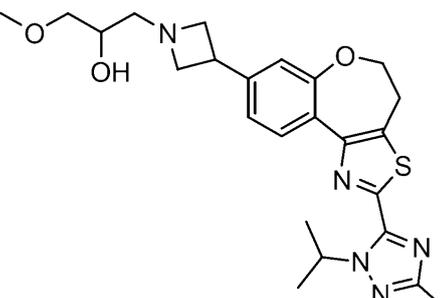
表 2

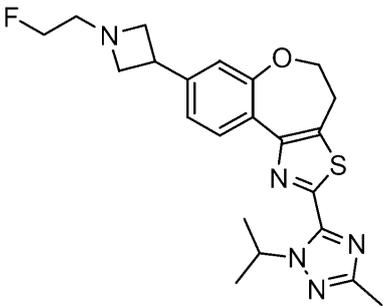
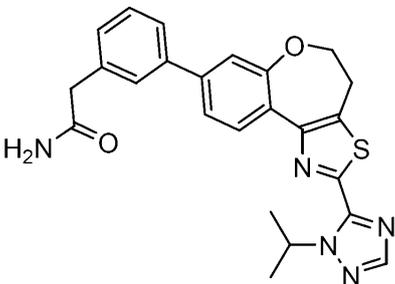
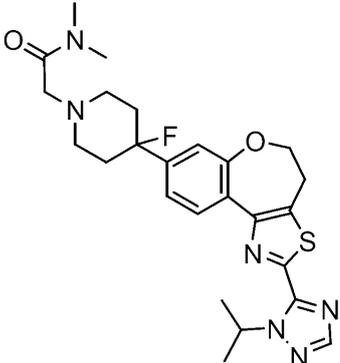
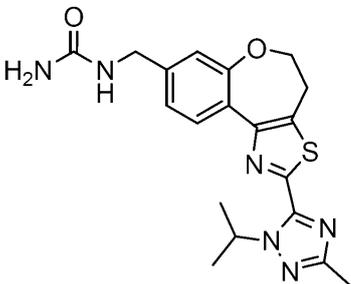
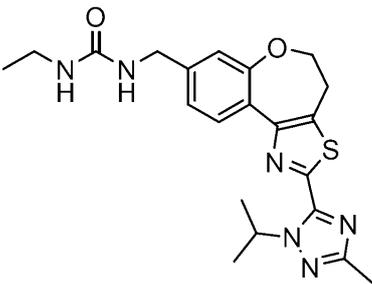
番号	構造式	名称
513		2-(2-イソプロピル-2H-5-アミノ [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-8-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
514		1-(8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン
515		5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-メチルピリジン-2-オン

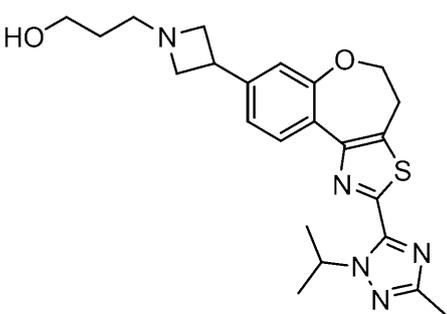
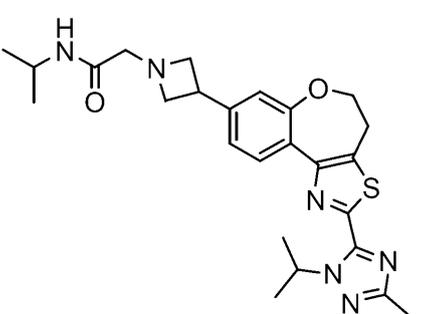
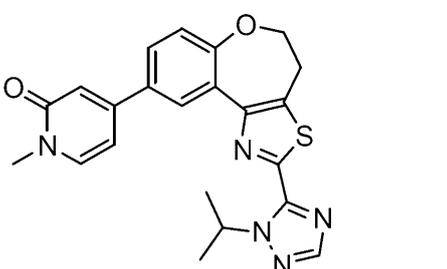
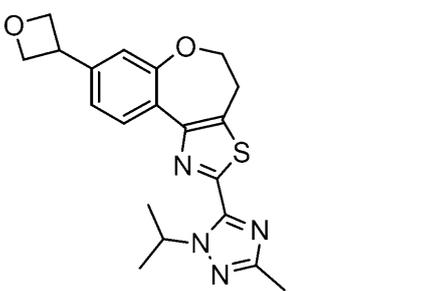
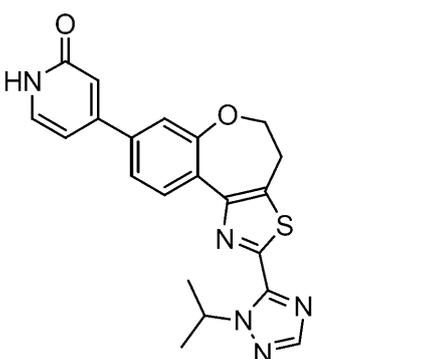
10

20

30

516		2-(2-イソプロピル-2H-5-アミノ [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
517		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-4-オール ヒドロクロライド	20
518		2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メトキシ-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	30
519		2-[3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-エタノール	40
520		1-[3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-3-メトキシ-プロパン-2-オール	

521		8-[1-(2-フルオロ-エチル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
522		2-[3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-フェニル]-アセトアミド	20
523		2-[4-フルオロ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル]-N,N-ジメチルアセトアミド	30
524		{1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチル]-尿素	40
525		1-エチル-3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-尿素	40

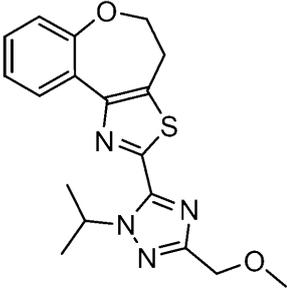
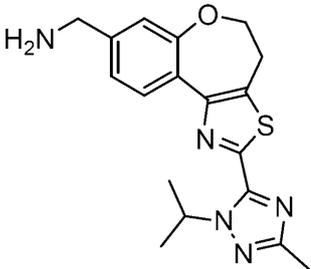
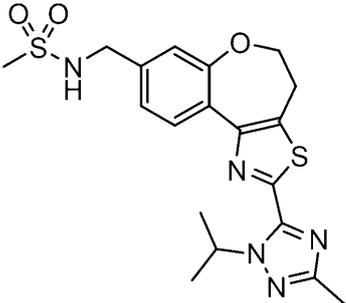
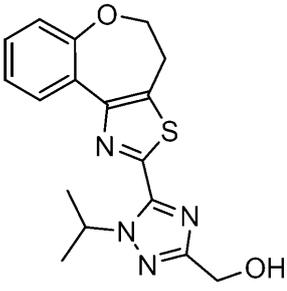
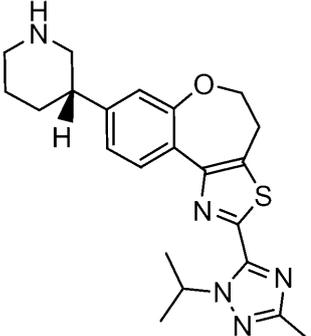
526		3-[3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オール
527		N-イソプロピル-2-[3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル]-アセトアミド
528		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-メチルピリジン-2-オン
529		2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-オキシセタン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
530		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1H-ピリジン-2-オン

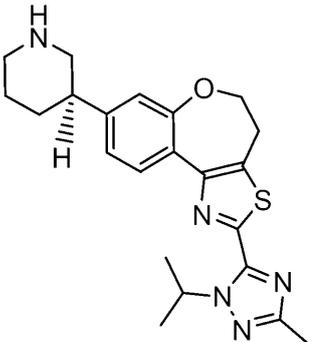
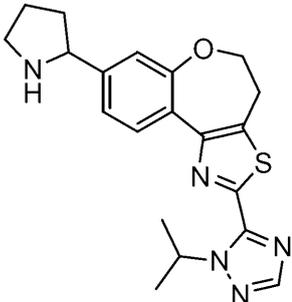
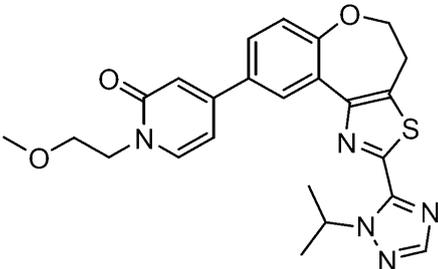
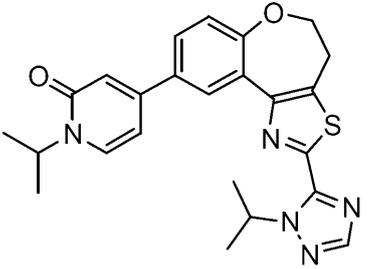
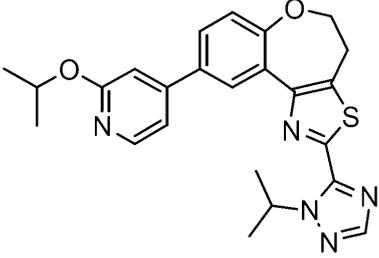
10

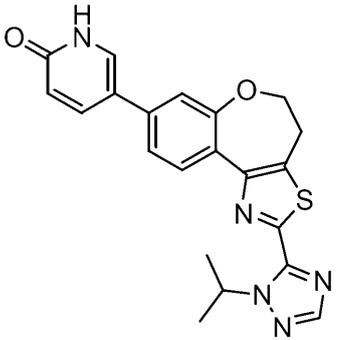
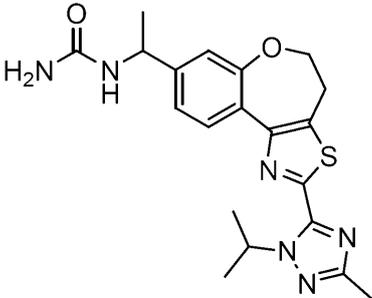
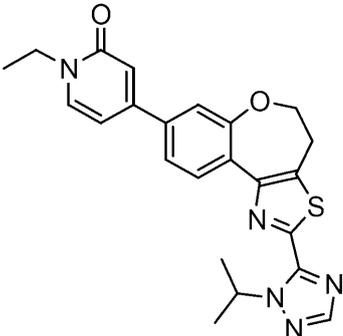
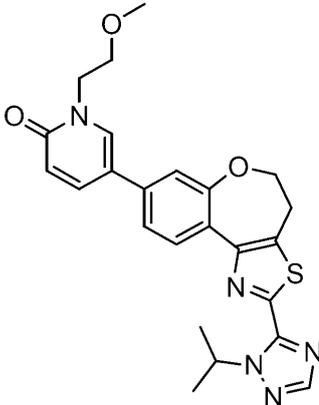
20

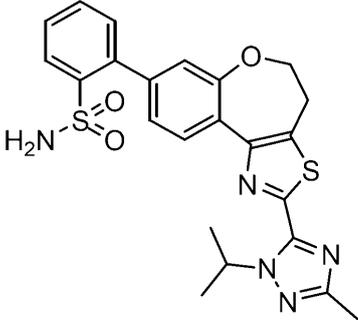
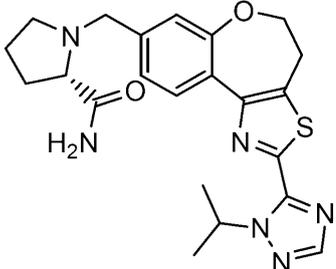
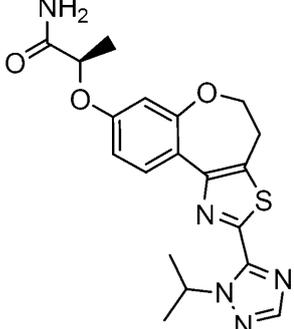
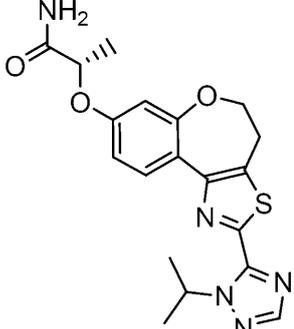
30

40

531		2-(2-イソプロピル-2H-5-メトキシメチル[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
532		C-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチルアミン	20
533		N-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-メタンスルホンアミド	30
534		2-(2-イソプロピル-2H-5-ヒドロキシメチル[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	40
535		2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-3S-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	

536		2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-3 <i>R</i> -イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	10
537		2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-2-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン	20
538		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-2-メトキシエチルピリジン-2-オン	30
539		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-イソプロピルピリジン-2-オン	40
540		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-(2-イソプロポキシ)ピリジン	40

541		5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1H-ピリジン-2-オン	10
542		[1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エチル]-尿素	20
543		4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1-エチル-ピリジン-2-オン	30
544		5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1-(2-メトキシエチル)-ピリジン-2-オン	40

545		2-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ベンゼンスルホンアミド
546		(S)-1-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸 アミド
547		(R)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イルオキシ)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
548		(S)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イルオキシ)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

10

20

30

40

【 0 0 6 2 】

式 I 化合物の投与

本発明の式 I の化合物は、治療される症状に適した任意の経路によって投与されうる。適切な経路には、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、くも膜下腔内及び硬膜外を含む）、経皮、直腸、局所（頬側及び舌下を含む）、腔内、腹腔内、肺内及び鼻腔内が含まれる。局所的免疫抑制治療に対しては、化合物は、灌流又は移植前に障害剤に移植組織を接触等させることを含む病巣内投与によって投与されうる。好ましい経路は例えばレシピエントの状態と共に変わりうることは理解される。化合物が経口的に投与される場合、それは丸薬、カプセル剤、錠剤等として薬学的に許容される担体又は賦形剤と

50

共に製剤化されうる。化合物が非経口的に投与される場合、それは、以下に詳細に記載するように、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に単位投薬注射用形態で製剤化することができる。

【0063】

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

10

【0064】

式I化合物を用いた治療方法

本発明の式Iの化合物は、限定しないが脂質キナーゼ、例えばPI3キナーゼの過剰発現により特徴付けられるものを含む過剰増殖疾患、症状及び/又は障害を治療するのに有用である。従って、この発明の他の態様は、PI3を含む脂質キナーゼを阻害することによって治療され又は予防されうる疾患又は症状の治療又は予防方法を含む。一実施態様では、該方法は、それを必要とする哺乳動物に、治療的有効量の式Iの化合物、又はその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、又は薬学的に許容可能な塩を投与することを含む。一実施態様では、ヒト患者が式Iの化合物及び薬学的に許容可能な担体、アジュバント

20

【0065】

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

30

【0066】

本発明の他の態様は、ここに記載される疾患又は状態を患っている哺乳類、例えばヒトにおいて、かかる疾患又は状態の治療において有用なこの発明の化合物を提供する。また、かかる障害を患う温血動物、例えばヒト等の哺乳動物等における、ここに記載の疾患及び状態を治療するための医薬の調製における本発明の化合物の使用も提供する。

【0067】

製剤製剤

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

40

【0068】

典型的な製剤は、式Iの化合物と担体、希釈剤又は賦形剤を混合することによって調製される。適切な担体、希釈剤及び賦形剤は当業者によく知られており、炭水化物、ワックス、水溶性及び/又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性物質、ゼラチン、油、溶媒、水等のような材料が含まれる。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は一般的には哺乳動物への投与が安全である(GRAS)と当業者により認識される溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、非毒性水性溶媒、例えば水、及び水に可溶性又は混和性である他の非毒性溶媒である。適切な水性溶媒には、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコ

50

ール（例えばPEG400、PEG300）等とその混合物が含まれる。製剤はまた一又は複数のバッファー、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、抗酸化剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、香料剤、香味料及び薬物（つまり、本発明の化合物又はその薬学的組成物）を上品として提供するためあるいは薬学的製品（つまり医薬）の製造を補助するための他の既知の添加剤を含みうる。

【0069】

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

10

【0070】

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

20

【0071】

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

30

【0072】

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

通常は、化合物は固形組成物、凍結乾燥製剤又は水溶液として保存されうる。

【0073】

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

40

【0074】

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

【0075】

許容可能な希釈剤、担体、賦形剤及び安定化剤は、用いられる用量及び濃度でレシピエ

50

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

10

【0076】

20

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

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

30

【0077】

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

40

【0078】

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

【0079】

錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性又は油性懸濁液、分散性パウダー又は顆粒、エマルジョン、硬カプセル又は軟カプセル剤、例えばゼラチンカプセル、シロップ又はエリキ

50

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

10

【0080】

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

20

【0081】

所望される場合、クリーム基剤の水性相は多価アルコール、すなわち、例えばプロピレングリコール、ブタン 1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール (PEG 400 を含む) 及びその混合物のような二又はそれ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含みうる。局所用製剤は、好ましくは、皮膚又は他の患部領域を通しての活性成分の吸収又は浸透を向上させる化合物を含みうる。そのような皮膚浸透向上剤の例はジメチルスルホキシド及び関連アナログを含む。

30

【0082】

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

40

【0083】

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

50

【0084】

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

10

【0085】

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

20

【0086】

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

【0087】

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

【0088】

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

30

【0089】

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

【0090】

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

40

【0091】

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

【0092】

製剤は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルに包装す

50

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

【0093】

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

10

【0094】

併用療法

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

20

【0095】

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

【0096】

上記の同時投与される薬剤の何れかに対して適した投薬量は現在使用されるものであり、新たに同定された薬剤と他の化学療法剤又は治療との組み合わせた作用（相乗作用）のために低くされうる。

30

【0097】

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

40

【0098】

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

50

【0099】

式 I の化合物代謝産物

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

【0100】

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

10

【0101】

製造品

本発明の他の実施態様では、上述の疾患及び障害の治療に有効な物質を含む製造品、又は「キット」が提供される。キットは式 I の化合物を含む容器を含む。キットは、容器上又は容器に付随して、ラベル又はパッケージ挿入物を更に含む。「パッケージ挿入物」という用語は、適応症、用法、用量、投与方法、禁忌及び/又はこのような治療製品の使用に関する警告についての情報を含む、治療製品の商業的パッケージ中に常套的に含まれる指示書を指すために使用される。適切な容器には、例えば、ビン、バイアル、シリンジ、プリスターパック等が含まれる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成されうる。容器は、症状を治療するのに効果的な式 I 又は II の化合物又はその製剤を収容し得、無菌のアクセスポートを有し得る（例えば、容器は皮下注射針で貫通可能なストリッパを有する静脈内溶液バッグ又はバイアルであり得る）。組成物中の少なくとも一種の活性剤は式 I の化合物である。ラベル又はパッケージ挿入物は、組成物が癌のような選択した症状の治療に使用されることを示している。また、ラベル又はパッケージ挿入物は、治療される患者が、過剰増殖障害、神経変性、心肥大、疼痛、偏頭痛又は神経性外傷性疾患又は事象のような障害を有する者であることを示し得る。一実施態様では、ラベル又はパッケージ挿入物は、式 I の化合物を含有する組成物を、異常な細胞増殖から生じる障害を治療するために使用することができることも示している。ラベル又はパッケージ挿入物はまた組成物が他の障害を治療するのに使用されうることも示し得る。あるいは、又は付加的に、製造品は、注射用静菌水（BWF I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンガー溶液及びデキストロス溶液等の薬学的に許容可能なバッファーを含む第二の容器を更に含む。それは、他のバッファー、希釈剤、フィルター、針、及びシリンジを含む商業的及び使用者の観点から望ましい他の材料を更に含む。

20

30

40

【0102】

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

【0103】

他の実施態様では、キットは、錠剤又はカプセル剤等の式 I 又は式 II の化合物の固形経口形態の送達に適している。このようなキットは、好ましくは多くの単位投薬量を含む。このようなキットは、それらの意図した使用の順に配された投薬量を有するカードを含

50

みうる。このようなキットの一例は「プリスターパック」である。プリスターパックは、包装産業においてよく知られており、薬学的単位投薬形態の包装に広く使用されている。所望される場合、例えば数字、文字、又は他のマークの形態で、又は該用量が投与される治療スケジュールにおける日を指定するカレンダー挿入物を用いて、記憶補助を提供することができる。

【0104】

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

10

【0105】

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

20

【0106】

式 I 化合物の調製

式 I のベンゾキセピン化合物は、特にここに含まれる説明に照らして、化学技術分野でよく知られているものに類似した方法を含む合成経路によって合成されうる。出発物質はアルドリッチ・ケミカルズ (M i l w a u k e e , W I) のような市販元から一般に入手でき、又は当業者によく知られている方法を使用して直ぐに調製される (例えば、Louis F. Fieser 及び Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 版)、又は Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. 版 Springer-Verlag, Berlin で補遺版を含むもの (また Beilstein オンラインデータベースを介して入手可能である) に記載された方法によって調製される)。

30

【0107】

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

40

【0108】

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

【0109】

50

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

【0110】

式 I の化合物の調製では、中間体の離れた官能基の保護（例えば、第一級又は第二級アミン）が必要となる場合がある。そのような保護の必要性は、離れている官能基の性質や調製方法の条件に依存して変わるであろう。適当なアミノ保護基は、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz) 及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) を含む。そのような保護の必要性は、当業者によって容易に決定される。保護基とその使用の一般的な記載については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991 を参照のこと。

【0111】

分離方法

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

【0112】

他のクラスの分離方法は、所望の生成物、未反応出発材料、反応副産物等に結合するか又はそれらを分離等できるように選択される試薬での混合物の処理を含む。かかる試薬は、吸着剤又は吸収剤、例えば活性炭、モレキュラーシーブ、イオン交換媒体等を含む。別法では、試薬は、塩基性材料の場合には酸、酸性材料の場合には塩基、結合試薬、例えば抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤、例えばクラウンエーテル、液 / 液イオン抽出試薬 (LIX) 等でありうる。

【0113】

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

【0114】

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

10

20

30

40

50

【 0 1 1 5 】

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

10

【 0 1 1 6 】

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

20

【 0 1 1 7 】

あるいは、方法(2)では、分離される基質をキラル化合物の一つのエナンチオマーと反応させてジアステレオマー対を形成する (E. and Wilen, S. "Stereochemistry of Organic 化合物", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、鏡像異性的に純粋なキラル誘導体化試薬、例えばメンチル誘導体と反応させた後、ジアステレオマーを分離し、加水分解して純粋な又は富化エナンチオマーを生成させることによって形成することができる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物の、キラルエステル、例えばメンチルエステル、例えば塩基の存在下での(-)メンチルクロロギ酸エステル、又は Mosher エステル、 α -メトキシ- β -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸エステル (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165) を作製し、アトロプ異性エナンチオマー又はジアステレオマーの存在について ^1H NMR スペクトルを分析することを含む。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性ナフチル-イソキノリンの分離法 (国際公開第 96/15111 号) に従って順相及び逆相クロマトグラフィーによって分離し単離することができる。方法(3)では、2つのエナンチオマーのラセミ混合物を、キラル固定相を有するクロマトグラフィーによって分離することができる ("キラル液体クロマトグラフィー ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough 編, Chapman 及び Hall, New York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378)。富化又は精製エナンチオマーは、例えば旋光度及び円偏光二色性のよう

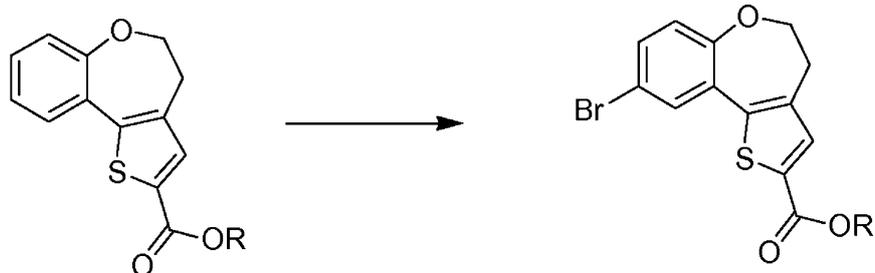
30

40

【 0 1 1 8 】

基本調製手順

基本手順 A



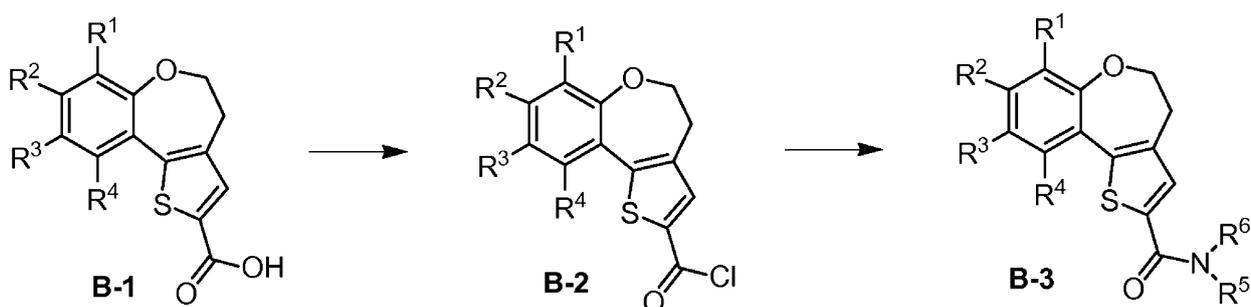
A-1

A-2

ベンゾキセピン中間体、4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボン酸エステル、A-1は、DMFにおいてN-プロモサクシニミド(NBS)で選択的に臭素化され、9-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボン酸エステルA-2が得られる。

【0119】

基本手順B



B-1

B-2

B-3

ベンゾキセピンカルボン酸中間体B-1は、酸塩化物B-2に変換され、トリエチルアミン、DMA P、及びジクロロメタン等の溶媒と共に一級又は二級アミンと反応される。一級アミンとの反応は、例えばヨウ化メチル及び水素化ナトリウム等とのN-アルキル化が続いて4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミドB-3が生成されてもよい。

例えば、無水ジクロロメタン中のカルボン酸(0.4 mmol)の懸濁液に、塩化オキサリル(0.7 mmol)及び一滴のジメチルホルムアミドを加える。30分後、真空中で濃縮する。残留物をアセトニトリルに溶解させ、炭酸カリウム(0.9 mmol)及びアミン、例えばアニリン(0.48 mmol)を加える。反応混合物を室温(RT)で一晩攪拌してから、水及び酢酸エチルで希釈する。有機相を(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮する。

【0120】

あるいは、ベンゾキセピンカルボン酸中間体B-1の他の活性エステルを、アミンと反応する無水物、アシルイミダゾリド、アシルアジド、及びNHSEステルとして形成することができる。また、ベンゾキセピンカルボン酸中間体B-1は、多岐にわたる既知のペプチドカップリング試薬及び方法論の下、活性エステル中間体のインサイツ形成によって、アミンとカップリングすることができる。

【0121】

例えば、DMF(6 mL)中のカルボン酸(1 eq)の溶液に、アミン(1.3 等量)、HATU(1.3 等量)及びジイソプロピルエチルアミン(1.3 等量+1.3 等量アミンの各HCl塩に対して)を加え、反応物を室温で16時間攪拌する。混合物を酢酸エチル及び水間で分配する。有機物層をブラインで洗浄し(3x)、乾燥させ(MgSO₄)、真空中で還元し、シリカで精製して最終アミドを得る。

【0122】

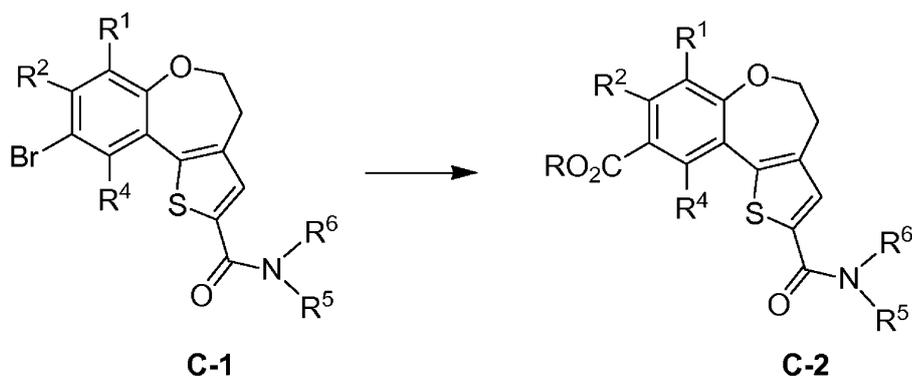
基本手順C

10

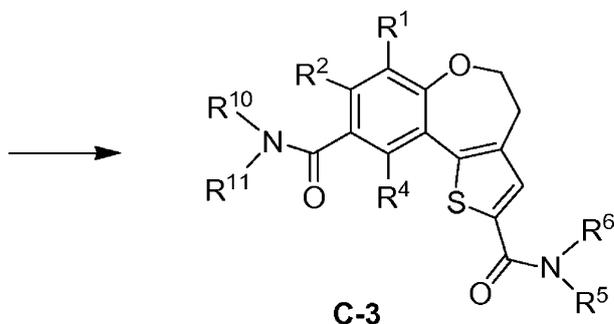
20

30

40



10



20

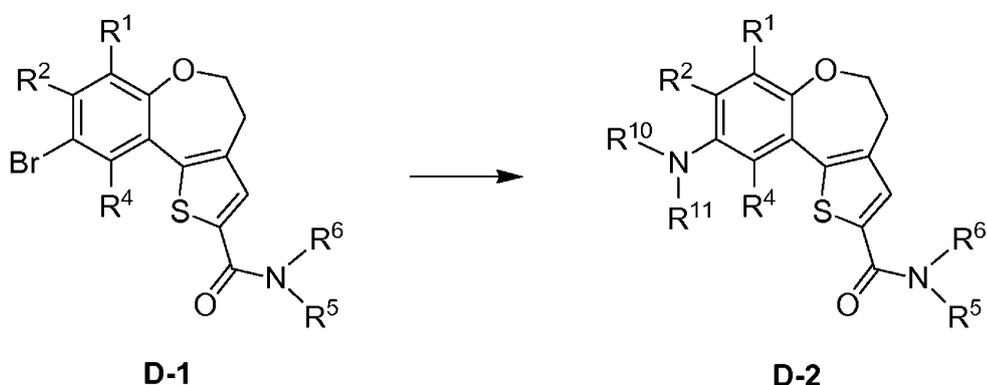
9-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド中間体 C-1 を、パラジウム触媒、例えば $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、及びアルコール、例えばメタノールを用いて、高圧下で一酸化炭素でカルボニル化してカルボキサミド中間体 C-2 を得る。8-カルボン酸中間体への、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム又は他の水性塩基でのけん化し、続く、カップリング試薬、例えば HATU 又は DCC 等での一級又は二級アミンのカップリングにより 9-カルボキサミド中間体 C-3 を得る。

あるいは、中間体 C-3 は、Wannberg et al (2003) J. Org. Chem. 68:5750-5753 の手順に従って、ブromo中間体 C-1 からアミノカルボニル化によって直接調製してもよい。

【0123】

30

基本手順 D

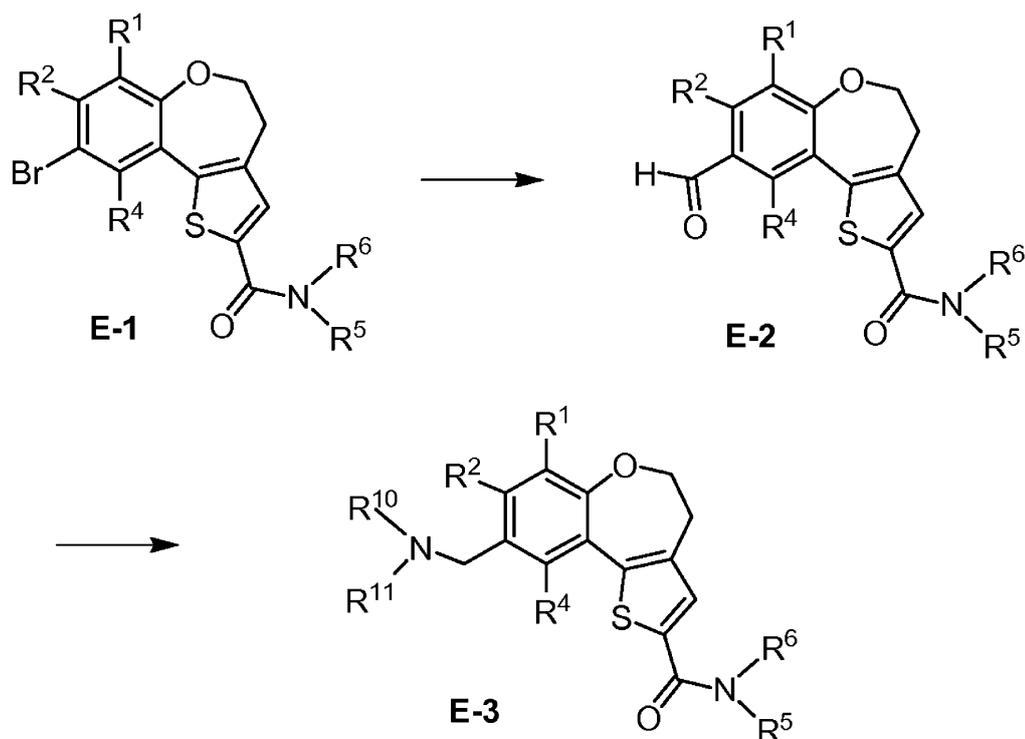


40

9-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド中間体 D-1 を、トルエン又はジオキサンにおいて、一級又は二級アミン ($\text{HNR}^{10}\text{R}^{11}$) 又はアミド ($\text{H}_2\text{NC}(=\text{O})\text{R}^{10}$)、パラジウム錯体、例えば $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、触媒、例えばキサントホス及び BINAP、アルコキシド、例えば NaOt-Bu 又は炭酸塩、例えば炭酸セシウムでアミノ化し、加熱してアミノ化産物 D-2 を得る。

【0124】

基本手順 E



10

20

8-ブromo-4H-チエノ[3,2-c]クロメン-2-カルボキサミド中間体E-1を、ブチルリチウム及びジメチルホルムアミド(DMF)でホルミル化してE-2を得て、これを水素化物、例えばアセトキシホウ化水素ナトリウム及び一級又は二級アミン(HNR¹⁰R¹¹)等で還元的にアミノ化する。

図1-15は、式Iベンゾキセピン化合物及び中間体の調製の一般的方法を示す。

【0125】

実施例

実施例に記載された化学反応は本発明の多くの他のPI3K阻害剤を調製するために直ぐに適合化させることができ、本発明の化合物を調製する別の方法は本発明の範囲内にあるとみなされる。例えば、本発明に係る非例証化合物の合成は当業者には明らかな変更、例えば妨害基を適当に保護し、記載されたもの以外の当該分野で知られている他の適切な試薬を利用し、及び/又は反応条件を常套的に変更することによって、成功裏に実施することができる。あるいは、ここに開示され又は当該技術分野で知られた他の反応が本発明の他の化合物の調製に応用できることが認識されるであろう。

30

【0126】

以下に記載される実施例において、別段の表記がない限り、全ての温度は摂氏で記載する。試薬はシグマ・アルドリッチ・ケミカル社のような商業的サプライヤーから購入し、別段の表記がない限り、更に精製することなく使用した。以下に記載の反応は、窒素又はアルゴンの正圧下で又は無水溶媒中での乾燥管(別段の表記がない場合)を用いて一般的に実施し、反応フラスコに典型的にはシリンジを介しての基質及び試薬の導入のためにゴム膜を装着した。ガラス製品はオープン乾燥させ、及び/又は加熱乾燥させた。カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを有するBiotageシステム(製造メーカー: Dya x社)又はシリカSEP PAK(登録商標)カートリッジ(Waters)で実施した。¹H NMRスペクトルは、重水素化CDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD又はd₆-アセトン溶液(ppmで報告)中で、クロロホルムを参照標準(7.25 ppm)として使用して得られた。ピーク多重度が報告される場合、次の略語が使用される: s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(広幅化)、dd(二重線の二重線)、dt(三重線の二重線)。カップリング定数は、与えられる場合は、ヘルツ(Hz)で報告される。化学構造は、売り手の命名法; IUPAC法; ChemDraw Ult

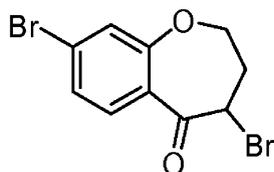
40

50

ra, バージョン 9.0.1, CambridgeSoft社, Cambridge MA; 又は Autonom 2000 名, MDL社に従って名前を付した。化合物は異なる命名法によって一つを超える名前を有している場合があることは当業者には理解される。

【0127】

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



10

工程 1 : 4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸エチル

固体の 3-ブロモフェノール(10.0g, 58mmol)をアセトン(100mL)中の攪拌懸濁液に室温で少しずつ加えた。ヨウ化ナトリウム(NaI、1.0g)を加え、続いてエチル-4-ブロモブチレート(9.2mL、64mmol)を加えた。反応混合物を 80 で一晩加熱し、室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸エチルを得た。

【0128】

工程 2 : 4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸

20

4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸エチルを 100mL の THF 及び 50mL 水中に取り上げ、水酸化リチウム LiOH(水和物、4.9g)で処理した。全体を 50 で 2 日間加熱した。混合物を室温まで冷やし、2N の HCl で pH 1 まで酸性化させた。酢酸エチルで水性物を抽出した。組み合わせた有機物をラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、粗 4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸を粘着性固形物として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 7.24(m, 1H), 7.13(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.95(m, 1H), 3.99(m, 2H), 2.37(m, 2H), 1.94(m, 2H)。

【0129】

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

30

100mL のトルエン中のポリリン酸(PPA、約 60g)及びセライト(登録商標)(約 40g)の攪拌懸濁液に粗 4-(3-ブロモフェノキシ)ブタン酸 7(約 58mmol)を一度に加え、10mL のトルエンですすいだ。得られた懸濁液を 110 で 5 時間加熱した。トルエンをセライト(登録商標)のプラグを通してデカントし、残存するスラリーをトルエンと酢酸エチルで繰り返し洗浄した。溶離液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー(4:1 の hex:EtOAc)で精製して 8-ブロモ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(7g, 約 50%収率)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 500MHz) 7.55(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.37(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.35(dd, J = 8.5, 1.5Hz, 1H), 4.24(t, J = 6.5Hz, 2H), 2.79(t, J = 7.0Hz, 2H), 2.14(m, 2H)。

40

【0130】

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

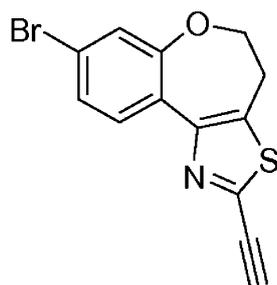
0°C で、Et₂O 中の 8-ブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b]オキセピン-5-オン(3.10g; 12.8mmol)の攪拌溶液に、Br₂(625μl; 12.2mmol)を加え、反応混合物を 2 時間以上 RT に温めた。揮発性物を蒸発させ、残存物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0-20% EtOAc/ヘキサン)によって精製して 4, 8-ジブロモ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オンを無色固形物として得た(4.0g, 96%収率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.18-7.21(m, 2H), 7.55(d, J = 8.0, 1H), 4.87(app. t, J = 5.2, 2H), 4.33-4.39(m, 1H), 4.09-4.16(m, 1H), 2.

50

7.8 - 2.91 (m, 1H), 2.40 - 2.49 (m, 1H).

【0131】

実施例2 8-ブロモ-2-エチニル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



10

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

EtOH (70 mL) 中の 4,8-ジブロモ-3,4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン (2.17 g; 6.8 mmol) の攪拌溶液に、チオオキサム酸エチル (2.72 g; 20.4 mmol) を加え、反応混合物を還流温度で4日以上加熱した。反応混合物を濃縮し、残存物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0-20% EtOAc)により精製して、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステルを黄色固形物として得た (1.08 g, 45% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.36 (d, J = 8.4, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 2H), 4.42 (q, J = 7.2, 2H), 4.31 (app. t, J = 5.2, 2H), 3.32 (app. t, J = 5.2, 2H), 1.38 (t, J = 7.2, 3H)。

20

【0132】

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

THF (10 mL) 及び MeOH (5 mL) 中の 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステルの攪拌溶液に、水 (2 mL) 中の NaOH (117 mg, 2.9 mmol) の溶液を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、この間 2 M の HCl で酸性化した。水性物を CH₂Cl₂ で抽出し、組み合わせた有機物を (MgSO₄) で乾燥し、濃縮して 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸を無色固形物として得た (396 mg; 83%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.22 (d, J = 8.4, 1H), 7.19 - 7.24 (m, 2H), 4.33 (t, J = 5.2, 2H), 3.36 (t, J = 5.2, 2H)。

30

【0133】

工程3: (8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-メタノール

テトラヒドロアルミン酸リチウム (0.363 g, 9.56 mmol) をテトラヒドロフラン (30 mL) に懸濁し 0 °C に冷却した。テトラヒドロフラン (1 mL) 中の 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸 (1.04 g, 3.19 mmol) の溶液を 10 分間にわたり分けて加えた。得られた反応混合物を 12 時間、攪拌する一方室温まで加温した。LCMS は、少量の性質不明不純物の存在 (< 5%) と共に、反応が完全に転換されたことを示した。反応を、飽和ロッシェル塩及び EtOAc (1:1, 200 mL) により希釈することによってクエンチした。混合物を、相が分離するまで非常に勢いよく攪拌した。次に層を分け、水層を EtOAc (3x) で抽出した。組み合わせた有機物部分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し濃縮した。粗残留物を ISCO クロマトグラフィー (40 g カラム, 0-75% EtOAc / ヘプタン) で精製し、

40

50

0.63 g (収率 63%) の (8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-メタノールを得た。LC/MS (ESI+): m/z 313.2 (M+H)。

【0134】

工程 4: 8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルバルデヒド

塩化オキサリル (0.24 mL, 2.9 mmol) を乾燥ジクロロメタン (5 mL) 中のメチルスルホキシド (0.20 mL, 2.9 mmol) の水溶液に滴下し、得られた混合物を 5 分間攪拌した。ジクロロメタン (5 mL) 中の (8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-メタノール (0.60 g, 1.9 mmol) の溶液を混合物に分けて加え、その後すぐにトリエチルアミン (0.8 mL, 5.8 mmol) を加えた。反応混合物を攪拌し、開始アルコールの消失によってモニタした。反応を水及び EtOAc の添加によりクエンチした。水層を EtOAc を用いて抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残存物を ISCO クロマトグラフィー (0-50% EtOAc / ヘプタン) により精製し 8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルバルデヒド (0.41 g、収率 69%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.97 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.5, 6.8, 1H), 7.37 - 7.15 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.12 (d, J = 9.5, 1H)。

10

【0135】

工程 5: 8-ブロモ-2-エチニル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

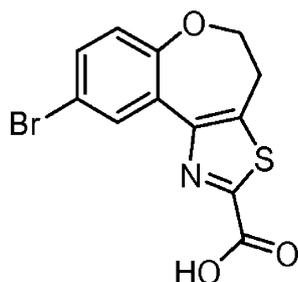
8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルバルデヒド (0.688 g, 2.2 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、2-ジアゾ-2-(ジメトキシホスホリル)酢酸メチル (0.923 g, 4.44 mmol)、次に炭酸カリウム (0.613 g, 4.44 mmol) を加えた。得られた混合物を周囲温度で 12 時間攪拌し、飽和 NH₄Cl 溶液の添加によりクエンチし、5 分間攪拌した。H₂O 及び EtOAc で希釈し、EtOAc (2x) を用いて水層を抽出し組み合わせた有機物部分をブラインで洗浄した。MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残存物を ISCO クロマトグラフィー (24 g カラム、0-25% EtOAc / ヘプタン) で精製し、8-ブロモ-2-エチニル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを油 (0.26 g、収率 38%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.35 (d, J = 8.5, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 4.37 (t, J = 5.1, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.33 (t, J = 5.1, 2H)。

20

30

【0136】

実施例 3 9-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸



40

工程 1: 1-(5-ブロモ-2-(2-ブロモエトキシ)フェニル)エタノン

メチルエチルケトン (100 mL) 中の 5'-ブロモ-2'-ヒドロキシアセトフェノン (10 g, 46.5 mmol) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (13.5 g, 97.7 mmol)、次に 1, 2-ジブロモエタン (20 mL, 232.5 mmol) を加えた。反応混合物を軽

50

還流温度(約80℃)で16時間加熱し、その時点で反応フラスコを室温まで冷却した。得られた固形物を濾過し、溶媒を減圧下で回転蒸発により除去した。残存物をEt₂O/EtOAc(4:1, 500 mL)に溶解し、沈殿固体(アルキル化二量体)を濾過により除去した。濾過物を2NのNaOH(100 mL)で洗浄し、有機物部分をNa₂SO₄乾燥させ、真空中で濃縮して1-(5-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)フェニル)エタノン(8.07 g, 55%)を得た。

【0137】

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

室温で、THF(~50 mL)中のNaHのスラリー(ミネラルオイル中60%の分散)(1.48 g, 37.1 mmol)に1-(5-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)フェニル)エタノン(8.07 g, 25.1 mmol)を加えた。反応混合物をゆっくり還流まで加熱し、20時間攪拌させた。溶媒を真空圧下で除去し、濃縮残存物をシリカゲル上に吸収させカラムクロマトグラフィー(4:1の酢酸エチル/石油エーテル)によって精製した。生成物を溶媒の除去後、黄色油として得て、4.22 g(70%)の7-ブromo-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オンが得られた。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.87(d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.50(dd, J = 2.6, 8.1 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.24(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.89(t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 - 2.29(m, 2H)。

【0138】

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

エーテル(110 mL)中の7-ブromo-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(3 g, 12 mmol)に臭素(0.7 mL, 14 mmol)を加え、室温で一晩攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮させ、ISCOクロマトグラフィー(45分にわたりEtOAc中ヘキサンから20%ヘキサン)により精製した。収集した画分及び濃縮から4, 7-ジブromo-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(3.53 g, 89%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ 7.86(d, J = 2.5, 1H), 7.52(dt, J = 28.5, 14.2, 1H), 6.97(d, J = 8.7, 1H), 4.95(dd, J = 7.6, 6.8, 1H), 4.53 - 4.36(m, 1H), 4.17(ddd, J = 12.8, 9.9, 4.4, 1H), 3.04 - 2.84(m, 1H), 2.52(ddd, J = 14.7, 7.8, 4.5, 1H)。

【0139】

工程4: 9-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステル

4, 7-ジブromo-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(3.4 g, 11 mmol)及びチオアミドシュウ酸エチル(4.2 g, 32 mmol)にエタノール(81 mL)を加え、還流で(80℃)4日間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、氷浴で冷却した。沈殿物を濾過により収集して9-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステル(2.59 g, 69%)を得た。LC/MS(ESI+): m/z 355(M+H)。

【0140】

工程5: 9-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸

9-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステル(2.52 g, 7.11 mmol)及びLiOH(1.53 g, 36.6 mmol)にTHF(6.5 mL)及び水(6.5 mL)を加え、室温で一晩攪拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮してTHFを除去した。反応混合物をEtOAc及び1NのHClで希釈し、固形物を可溶化するために水浴中で温めた。層を分離し、抽出有機物を水及びブラインで順次洗浄した。組み合わせた有機物抽出をMgSO₄上で乾燥させ、濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、9-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸を得た。LC/MS(ESI+): m/z 327(

10

20

30

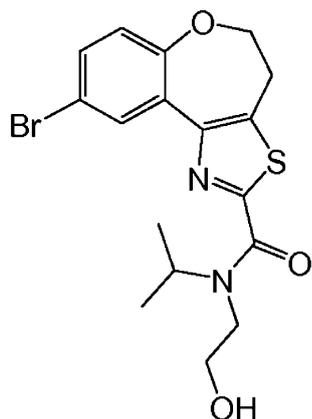
40

50

M + H)。

【0141】

実施例4 9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド



10

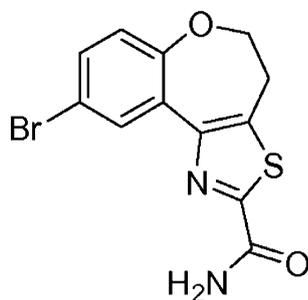
9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2.4g, 7.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(DMF, 50mL, 600mmol)に溶解した。N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウランヘキサフルオロホスフェイト(3.1g, 8.1mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.4mL, 37mmol)を加え、10分間攪拌させた。2-(イソプロピルアミノ)エタノール(1.5g, 15mmol)を加え、反応物を2時間攪拌させた。更なるN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウラニウムヘキサフルオロホスフェイトを反応物に加え(2.8g, 7.4mmol)、反応物を更に3時間攪拌させた。反応はLCMSによって完了した。真空中で濃縮し、2回、ISCO、ヘキサン中0から50%酢酸エチルでフラッシュ精製して9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(2.05g、収率68%)を得た。

20

【0142】

実施例5 9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド

30



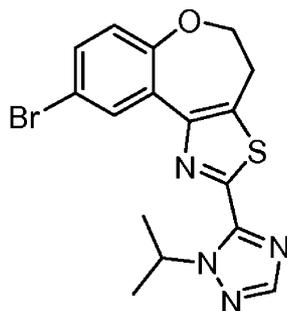
40

THF(22mL)中の9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2.13g, 6.53mmol)に塩化アンモニウム(1.40g, 26.1mmol)、DIEA(2.27mL, 13.1mmol)、及びHATU(2.73g, 7.18mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌させた。反応混合物を炭酸水素ナトリウム及び酢酸エチルで希釈した。混合物を濾過し、濾過物をEtOAcで抽出した。組み合わせた抽出有機物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(2.12、定量的収率)を得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 327(M+H)。

50

【0143】

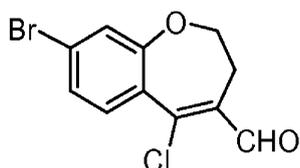
実施例6 9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



トルエン(35 mL)中の9-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(2.12 g, 6.52 mmol)に1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン(7.3 mL, 54.8 mmol)を加えた。反応混合物を3時間、攪拌及び95°Cに加熱させた。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。粗残存物を、酢酸(18.5 mL)及び水(2.35 mL)中のイソプロピルヒドラジン塩酸塩(0.865 g, 7.82 mmol)の懸濁液を用いて処理した。混合物を95°Cで一晩密閉バイアル内で加熱した。反応混合物を氷、炭酸水素ナトリウム、及び酢酸エチルの混合物にゆっくり注いだ。気泡が鎮まった後、混合物を酢酸エチルを用いて慎重に抽出した。層を分離し、抽出有機物を水及びブラインで順次洗浄した。組み合わせた抽出有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残存物を最小量の酢酸エチル内に溶解させ、ISCOクロマトグラフィー(45分にわたりEtOAc中ヘキサンから20%ヘキサン)により精製した。画分を収集し、濃縮して9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.897 g, 35%)を得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 393(M+H). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.51(d, J = 2.5, 1H), 7.93(s, 1H), 7.34(dd, J = 8.6, 2.5, 1H), 6.96(d, J = 8.6, 1H), 5.84(dt, J = 13.5, 6.8, 1H), 4.40(t, J = 5.0, 2H), 3.42(t, J = 5.0, 2H), 1.66(d, J = 6.6, 6H)

【0144】

実施例7 (Z)-8-ブロモ-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-カルバルデヒド



リン酸塩化物、POCl₃(1.88 mL, 20.8 mmol)を、0°Cで、DMF(5 mL)に滴下した。30分後、8 mLのDMF中の8-ブロモ-3,4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(2.0 g, 8.3 mmol)の溶液を滴下して加えた。反応混合物をRTにし2時間攪拌し、次いで急速に攪拌された氷水にゆっくり注いだ。水層を酢酸エチルを用いて抽出し、組み合わせた有機物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して(Z)-8-ブロモ-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-カルバルデヒドを得た。

【0145】

実施例8 メチル8-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボン酸

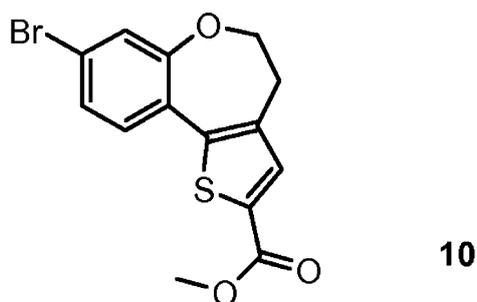
10

20

30

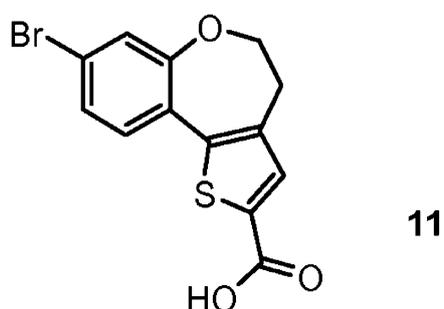
40

50



(Z)-8-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-4-カルバルデヒド 10
 9を10 mLのDMF中に溶解し、炭酸カリウム(2.20 g, 16.6 mmol)及びチ
 オグリコール酸メチル(0.83 mL)で順次処理した。全体を50 で一晩加熱し、室温
 まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。混合された有機物をブラインで
 洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗残存物をフラッシュカラムクロマトグ
 ラフィー(ヘキサン中20-50%酢酸エチル)で精製して2.20 g(収率78%)10を
 無色固形物として得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 500 MHz)7.70(s, 1H)
 , 7.67(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31-7.28(m, 2H), 4.32(t,
 J = 5.0 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.21(t, J = 5.0 Hz, 2H).
 【0146】

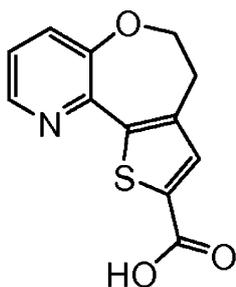
実施例9 8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カル
 ボン酸 11 20



8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボン酸メ
 チル10を、水及びテトラヒドロフラン(THF)においてリチウム水酸化物で処理して1
 1を得た。

【0147】

実施例10 10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カル
 ボン酸 40



工程1: 2-ヨード-3-(2-チオフェン-3イル-エトキシ)-ピリジン

テトラヒドロフラン(46.2 mL, 5.70 mmol)中の2-ヨード-3-ヒドロキシ
 ピリジン(1.85 g, 8.37 mmol)、2-(3-チエニル)エタノール(1.20 mL
 , 10.9 mmol)、及びトリフェニルホスフィン(2.85 g, 10.9 mmol)を 50

有する溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(2.14 mL, 10.9 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、30%で溶出されたフラッシュクロマトグラフィーEtOAc/Hex(0-100%)によって精製して2-ヨード-3-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-ピリジン(収率90%)を得た。MS:(ESI+)332.2

【0148】

工程2: 10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン

N,N-ジメチルホルムアミド(60.9 mL, 787 mmol)中の2-ヨード-3-(2-チオフェン-3-イル-エトキシ)-ピリジン(1.15 g, 4.05 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(2.80 g, 20.2 mmol)、トリフェニルホスフィン(212 mg, 0.809 mmol)、塩化テトラエチルアンモニウムクロライド(4.05 mmol)及びパラジウム酢酸(90.8 mg, 0.405 mmol)を加えた。反応混合物を90°Cで8時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、次いでセライトを通して濾過した。濾過物を濃縮し水で洗浄した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーEtOAc/Hex(0-100%)で精製し、生成物は30%で溶出され、10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン(収率60%)を得た。MS:(ESI+)204.3

10

【0149】

工程3: 2-ブロモ-(10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン)

10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン(1.73 g, 8.51 mmol)を塩化メチレン(20 mL, 400 mmol)及び酢酸(20 mL, 400 mmol)に溶解し0°Cまで冷却した。N-ブロモサクシニミド(1.67 g, 9.36 mmol)を混合物に分けて加えた。反応物を18時間攪拌した。溶媒を回転蒸発させ、残存物を酢酸エチル及び飽和炭酸ナトリウム溶液間に分配した。有機物層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。回転蒸発の後、粗生成物をIsco(ヘキサン-EtOAc勾配, 0-100%)20%EtOAc溶出でクロマトグラフィーを行い、2-ブロモ-(10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン)を得た。MS:(ESI+)283.2

20

【0150】

工程4: 10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボン酸

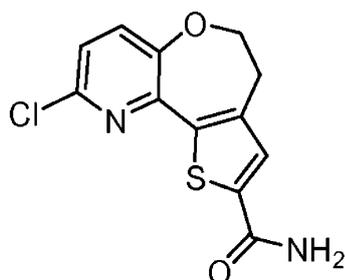
テトラヒドロフラン(25.0 mL, 308 mmol)中の2-ブロモ-(10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン)(0.700 g, 2.48 mmol)の溶液に、ヘキサン(1.19 mL)中2.50 Mのn-ブチルリチウムを-78°Cで滴下した。反応混合物を-78°Cで1時間攪拌した。混合物をTHF(15 mL)中のドライアイスのスラリーに加え、2時間攪拌した。反応混合物を水でクエンチし、次いでわずかに塩基性化し、EtOAc(2x)で抽出した。水層をpH2まで酸性化し、次いでDCM(2x)で抽出した。有機物層を組合せ濃縮し10-アザ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボン酸(収率62%)を得た。MS:(ESI+)248.3

30

40

【0151】

実施例11 9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド



工程 1 : 6-クロロ-2-ヨードピリジン-3-オール

THF (800 mL) / 水 (800 mL) 中の 6-クロロ-ピリジン-3-オール (112 g, 868 mmol) の溶液に、炭酸ナトリウム (92.0 g, 1.736 mol) 及びヨウ素 (244.2 g, 1.04 mol) を加えた。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。生成物を有する水性層を分離し、ヘキサン (400 mL x 2) で洗浄した。水性層を HCl を用いて pH = 7 まで中和し、EtOAc (500 mL x 4) で抽出した。組み合わせた有機物層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過した。濾過物を濃縮し粗生成物を得て、それを EtOAc で洗浄して 163 g の 6-クロロ-2-ヨードピリジン-3-オール、収率 : 75% を得た。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) : 11.13 (s, 1H, OH), 7.31 (dd, J = 8.4, 12.8 Hz, 2H).

【0152】

工程 2 : 2-(チオフエン-3-イル)エタノール

テトラヒドロフラン (200 mL) を LiAlH₄ (4.56 g, 0.12 mol) に加え、混合物を 0 °C で攪拌した。THF (100 mL) 中の 2-(チオフエン-3-イル)酢酸 (14.2 g, 0.1 mol) をこの温度で滴下した。添加後、反応混合物を 0 °C で更に 2 時間攪拌した。反応混合物に EtOAc (200 mL) をゆっくり加え、次いで 5 mL の水を加えた。懸濁液をセライトを通して濾過し、濾過物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮させ 2-(チオフエン-3-イル)エタノール (12.44 g、収率 : 99%) を得た。¹H NMR (MeOD, 400 MHz) : 5.92-5.87 (m, 1H), 5.69-5.66 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 2.90 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 14 Hz, 1H), 1.55-1.42 (m, 2H)

【0153】

工程 3 : 6-クロロ-2-ヨード-3-(2-(チオフエン-3-イル)エトキシ)ピリジン

テトラヒドロフラン (140 mL) 中の 6-クロロ-2-ヨードピリジン-3-オール (6.75 g, 26.4 mmol)、2-(3-チエニル)エタノール (3.79 mL, 34.4 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (9.01 g, 34.4 mmol) の溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボン酸 (6.76 mL, 34.4 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルのカラムで精製し (EtOAc / ヘキサン = 1 : 20 で抽出)、5.5 g の 6-クロロ-2-ヨード-3-(2-(チオフエン-3-イル)エトキシ)ピリジンを得た。収率 : 58%。¹H NMR (DMSO, 400 MHz) : 7.50-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 6.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI) : m/z = 366 [M+H]⁺

【0154】

工程 4 : 9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン

アセトニトリル (150 mL) における 6-クロロ-2-ヨード-3-(2-(チオフエン-3-イル)エトキシ)ピリジン (9.14 g, 25.0 mmol) の溶液に塩化テトラエチルアンモニウム (4.14 g, 25.0 mmol)、炭酸カリウム (6.91 g, 50.0 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (1.31 g, 5.00 mmol) を加えた。反応混合物を脱気し、次いで N₂ で 3 回で満たした。酢酸パラジウム (0.561 g, 2.50 mmol) を反応混合物に加えた。反応混合物を N₂ 下で 80 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、次いでセライトを通して濾過した。濾過物を濃縮し粗生成物を得て、シ

10

20

30

40

50

リカゲルのカラム(EtOAc/ヘキサン=1:10)により精製して54.6gの9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(収率:89%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400MHz): 7.60(d, J=5.2Hz, 1H), 7.48(d, J=6.0Hz, 1H), 7.26(d, J=6.0Hz, 1H), 7.03(d, J=5.2Hz, 1H), 4.32(t, J=4.4Hz, 2H), 3.20(t, J=4.4Hz, 2H). LC-MS(ESI): m/z=238[M+H]⁺.

【0155】

工程5: 2-ブromo-9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン

9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(4.33g, 18.2mmol)を塩化メチレン(40mL, 600mmol)/酢酸(40mL, 700mmol)に溶解した。溶液を0-5°Cまで冷却し、10mLのDCM中のN-ブromoサクシニミド(3.57g, 20.0mmol)の溶液をゆっくり加えた。反応混合物を18時間攪拌した。溶媒の除去後、残存物を酢酸エチル及び飽和炭酸ナトリウム溶液間で分配した。有機物層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、濾過物を濃縮して2-ブromo-9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。¹H NMR(DMSO, 400MHz): 7.48(d, J=8.4Hz, 1H, ArH), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H, ArH), 7.18(s, 1H, =CH), 4.32(t, J=4.4Hz, 2H, CH₂), 3.17(t, J=4.4Hz, 2H, CH₂).

【0156】

工程6: 9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸

テトラヒドロフラン(24.0mL, 296mmol)における2-ブromo-9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.440g, 1.56mmol)の溶液に、ヘキサン(0.748mL)中2.50Mのn-ブチルリチウムを-78°Cで滴下した。反応混合物を-78°Cで1時間攪拌した。混合物を乾燥CO₂ガスで0.5~1時間泡立てた。反応混合物を水でクエンチし、次いでわずかに塩基性化し、EtOAc(2x)で抽出した。水層をpH=2まで酸性化し、DCM(2x)で抽出し、0.34gの9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(収率:76%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400MHz): 13.28(br s, 1H, COOH), 7.64-7.35(m, 3H, ArH), 4.36(t, J=4.4Hz, 2H, CH₂), 3.24(t, J=4.4Hz, 2H, CH₂).

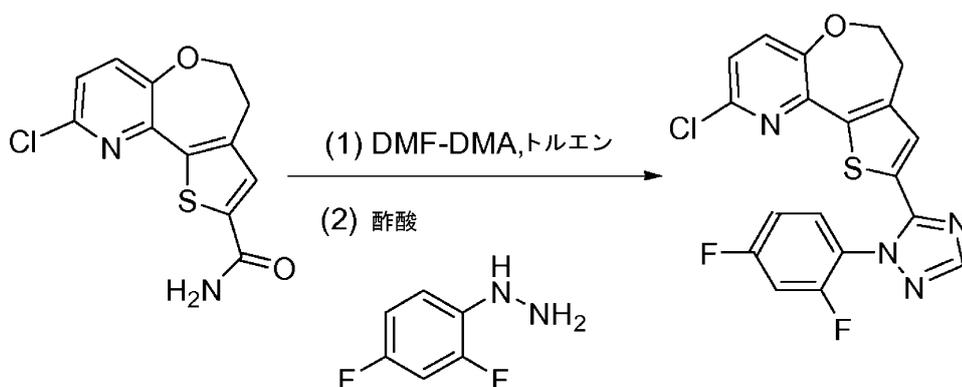
【0157】

工程7: 9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド

N,N-ジメチル-ホルムアミド(200mL)中の9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(24.6g, 87.5mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(68g, 525mmol)、塩化アンモニウム(18.7g, 350mmol)及びHATU(66.5g, 175mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウムに加えた。濾過後、濾過物を濃縮して23gの9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(収率:94%)を得た。¹H-NMR(DMSO, 400MHz): 7.96(d, J=18.4Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.31(d, J=4.8Hz, 1H), 4.33(t, J=4.8Hz, 2H), 3.19(t, J=4.8Hz, 2H). LC-MS(ESI): m/z=281[M+H]⁺.

【0158】

実施例12 9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン



10

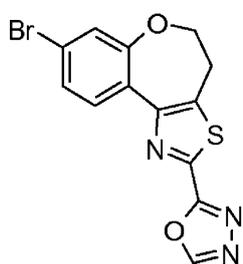
乾燥トルエン(250 mL)に中の9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(22 g, 76.8 mmol)の懸濁液に、DMA-DMF(56.1 g, 471.4 mmol)を加えた。得られた混合物を90°Cに2時間加熱した。溶媒及び過剰DMA-DMFの除去後、残存物(13.6 g, 94.3 mmol)を酢酸(250 mL)に溶解し、混合物に(2,4-ジフルオロフェニル)ヒドラジン(16.6 g, 115.2 mmol)を加えた。混合物を90°Cで2時間攪拌した。溶媒の除去後、残存物をEtOAc-水(500 mL, 5:1(v/v))で処理した。混合物を炭酸水素ナトリウム溶液でpH=7まで中和した。懸濁液を濾過し、固体をEtOAc(500 mL)で洗浄した。組み合わせた有機物層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(300 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾過物を濃縮して粗生成物を得て、フラッシュカラム(EtOAc/ヘキサン=1:3)で精製して9-クロロ-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(21.4 g、収率:67%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400 MHz): 8.35(s, 1H), 7.98-7.48(m, 4H), 7.39(d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 4.38(t, J=4.4 Hz, 2H), 3.2(t, J=4.4 Hz, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 417 [M+H]⁺

20

【0159】

実施例13 8-ブromo-2-[(1,3,4)オキサゾリル-2-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

30

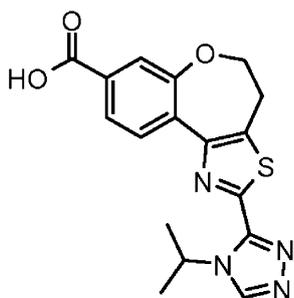


THF(360 mL)中の8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(22.2 g, 68.1 mmol)の溶液に、(イソシアノイミノ)トリフェニルホスホラン(20.6 g, 68.1 mmol)を1時間にわたり分けて加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌し、真空中で濃縮し、1:1のDCM/シクロヘキサン(200 mL)で粉末化した。表題化合物を濾過により黄色固形物として収集した(14.5 g, 61%)。LCMS: R_T = 4.03分, M+H⁺ = 350/352

40

【0160】

実施例14 2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸



工程 1 : 8-ブromo-2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 10

ピリジン(12 mL)中の8-ブromo-2-[1,3,4]オキサゾリル-2-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(4.38 g, 12.51 mmol)の溶液に、イソプロピルアミン塩酸塩(1.38 g, 12.51 mmol)を加えた。反応混合物を、真空中で濃縮する前に、マイクロ波照射を使用して160°Cで30分加熱した。残存物をDCMに採り、次いで1MのHCl次いでブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製し(SiO₂、DCM中勾配0-3%メタノール、次いで更に精製した、EtOAc中勾配0-4%MeOH)、表題化合物を橙色固形物として得た(1.97 g, 40%)。LCMS : R_T = 4.67分, M+H⁺ = 391/393。 20

【0161】

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

マイクロ波用バイアルを8-ブromo-2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(1.0 g, 2.56 mmol)、モリブデンヘキサカルボニル(338 mg, 1.28 mmol)、ヘルマン触媒[トランス-ビス(アセタト)ビス[o-(ジ-o-トリルホスフィノ)ベンジル]ジパラジウム(II)](122 mg, 0.13 mmol)、トリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸(75 mg, 0.26 mmol)、DBU(0.38 mL, 2.56 mmol)、1,4-ジオキサン(6 mL)及びMeOH(6 mL)で満たし、窒素で流し、次いで密封した。混合物をマイクロ波照射を使用して150°Cで45分間加熱し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通して濾過し、MeOHでパッドを洗浄した。濾過物を真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc中0-5%MeOH)により精製して表題化合物を黄色固形物として得た(0.51 g, 54%)。LCMS : R_T = 4.28分, [M+H]⁺ = 371 30

【0162】

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

0°CでTHF(12 mL)中の2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸メチルエステル(620 mg, 1.67 mmol)の溶液に、LiAlH₄(152 mg, 4.02 mmol)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌してH₂O(0.15 mL), 15% NaOH(aq)(0.15 mL)及びH₂O(0.45 mL)でクエンチした。沈殿物を濾過により除去し、メタノール/DCMで洗浄し、次いで濾過物を真空中で濃縮し、表題化合物を橙色固形物として得た(563 mg, 98%)。CMS : R_T = 3.71分, [M+H]⁺ = 343 40

【0163】

工程 4 : 2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド

DCM(20 mL)中の[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル) 50

-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メタノール(565 mg, 1.65 mmol)の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンズヨードオキソール-3(1H)-オン、763 mg, 1.80 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌して真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、DCM中勾配0-3% MeOH)で精製して表題化合物を白色固形物(547 mg, 98%)として得た。LCMS: $R_T = 4.00$ 分, $[M+H]^+ = 341$

【0164】

工程5: 2-(4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸

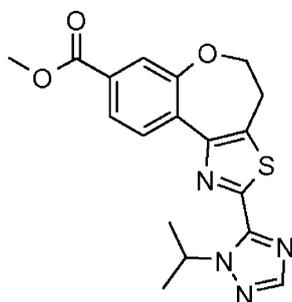
10

THF(6 mL)及び水(1.5 mL)中の2-(4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸メチルエステルの懸濁液に、水性の1Nのリチウム水酸化物溶液(1.0 mL, 1.0 mmol)を加えた。反応混合物を65時間攪拌し、次いで水性の1NのHCl溶液(2 mL)を加え、混合物を真空中で濃縮してTHFを除去した。少量のMeOHを得られた混合物に加え、固体を濾過により収集して表題化合物をオフホワイト固形物として得た(226 mg, 95%)。LCMS: $R_T = 3.88$ 分, $[M+H]^+ = 357$

【0165】

実施例15 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸メチルエステル

20



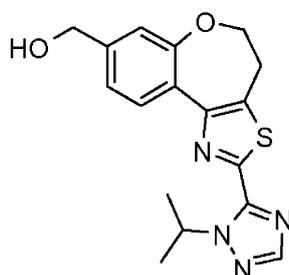
表題化合物を、8-プロモ-2-(4-イソプロピル-4H[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの代わりに、8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27を用いて2-(4-イソプロピル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸メチルエステルと類似の手順で調製した。表題化合物をベージュ固形物として単離した(0.61 g, 64%)。LCMS: $R_T = 4.71$ 分, $[M+H]^+ = 371$

30

【0166】

実施例16 [2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メタノール

40

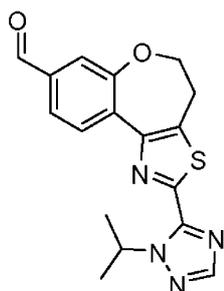


50

窒素下、 -78°C で、THF(20 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸メチルエステル(778 mg, 2.1 mmol)の懸濁液に、ジイソブチルアルミニウム水素化物(1.5 M/トルエン, 4.2 mL, 6.3 mmol)を滴下し、反応混合物を0 で2時間攪拌した。MeOH(10 mL)を慎重に加え、次いで水性1 Mの酒石酸カリウムナトリウム溶液(7 mL)を室温に加えた。混合物を真空中で濃縮して有機物溶媒を除去し、水相をDCM($\times 3$)で抽出した。組み合わせた有機物抽出を(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮して表題化合物をオフホワイト固形物として得た(713 mg, 99%)。LCMS: R_T = 4.14分, [M+H]⁺ = 343

【0167】

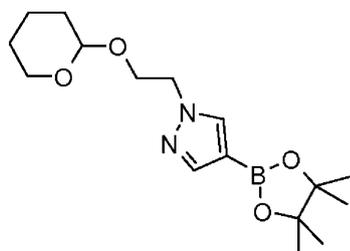
実施例17 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド



DCM(25 mL)中の[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メタノール(713 mg, 2.1 mmol)の溶液に、デス-マーチンペルヨージナン(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードオキソール-3(1H)-オン, 971 mg, 2.3 mmol)を分けて加えた。反応混合物を5時間攪拌し、次いでDCM(50 mL)を用いて希釈し、水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液($\times 3$)で洗浄した。有機物層を(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-10% EtOAc)で精製して表題化合物をオフホワイト固形物として得た(736 mg, 定量的)。LCMS: R_T = 4.39分, [M+H]⁺ = 341

【0168】

実施例18 1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール



無水DMF(20 mL)中の4-ピラゾールボロン酸ピナコールエステル(2.0 g, 10.3 mmol)の溶液に炭酸セシウム(4.03 g, 12.4 mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.87 mL, 12.4 mmol)を2回にわけて加え、混合物を70 $^{\circ}\text{C}$ に加熱した。18時間加熱した後、混合物を室温まで冷却し、水(100 mL)及びEtOAc(100 mL)間に分配した。水層をEtOAc(3 \times 20 mL)で洗浄し、組み合わせた有機物層を水(3 \times 100 mL)その後ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, シクロヘキサン中勾配0-1

10

20

30

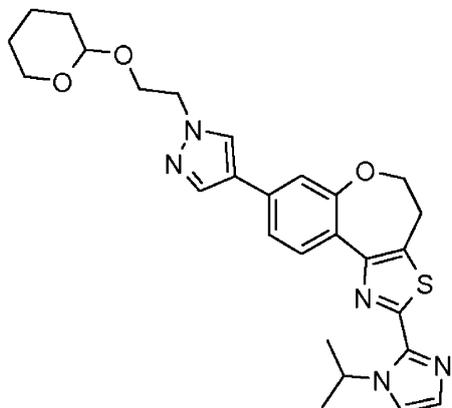
40

50

00% EtOAc)によって精製して表題化合物(2.15g, 65%)を得た。LCMS : $R_T = 3.97$ 分, $[M + Na]^+ = 345$

【0169】

実施例19 2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



10

工程1: 8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニトリル

20

-30°Cで、ピリジン(115mL)中の8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25(11.44g, 35.2mmol)の懸濁液に、オキシ塩化リン(8.4mL, 91mmol)を10分にわたり滴下した。混合物を-30°Cで1時間攪拌し、室温まで加温させ2時間攪拌した。混合物を水に注ぎ、10分間攪拌し、固体を濾過によって収集した。固体をEtOAcに溶解し、硫酸銅溶液で洗浄した。有機物層をシリカパッドを通過させEtOAcで溶出し、溶媒を真空中で除去して8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニトリル(7.78g, 72%)を得た。¹H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.25(1H, d, J = 8.61 Hz), 7.38(1H, dd, J = 8.68, 2.23 Hz), 7.32-7.30(1H, m), 4.39(2H, t, J = 5.01 Hz), 3.50-3.44(2H, m)

30

【0170】

工程2: 8-ブromo-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

1.0mLのメタノール中の8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニトリル(0.100g, 0.326mmol)の溶液に、メタノール中の25%ナトリウムメトキシド(0.020mL, 0.087mmol)を加えた。反応物を1時間室温で攪拌した。反応混合物にアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(0.0390mL, 0.358mmol)を加え、次いで酢酸(0.0370mL, 0.651mmol)を加えた。反応物を50°Cで1時間加熱し、次いで室温まで冷却した。メタノール(0.650mL, 16.0mmol)及び水(0.163mL)中6.00Mの塩化水素を加え、反応物を12時間100°Cに加熱した。反応混合物を濃縮し、EtOAc及び水を加えた。組み合わせた有機物層を濃縮して8-ブromo-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS:(ESI⁺) = 349.1

40

【0171】

工程3: 8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボキシミド酸エチルエステル塩酸塩

IMS(45mL)中の8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニトリル(4.63g, 15mmol)及びナトリウムエトキシド

50

(136 g, 20 mmol)の混合物を85 に加熱した。24時間の加熱後、混合物を室温まで冷却させ、溶媒を真空中で除去した。残存物をMeOH中の1.25MのHClに溶解し、室温で20分攪拌し、得られた固体を濾過により収集し、表題化合物(4.46 g, 76%)を得た。¹H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 9.12(1H, s), 8.45(1H, dd, J = 8.64, 2.98 Hz), 7.35(1H, dd, J = 8.61, 2.10 Hz), 7.27-7.24(1H, m), 4.38-4.32(4H, m), 3.39(2H, t, J = 5.03 Hz), 1.38-1.29(3H, m)

【0172】

工程4: 8-ブロモ-N-イソプロピル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボキシアミジン

IMS(3 mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボキシミド酸エチルエステルハイドロクロライド(200 mg, 0.513 mmol)及びイソプロピル-アミン(437 µL, 5.13 mmol)の混合物をマイクロ波照射を使用して140 °Cで90分間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、残存物をDCMに溶解し、水で洗浄し、有機物層を(Na₂SO₄)で乾燥させた。抽出有機物を真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 勾配0-30% MeOH/EtOAc)によって精製して表題化合物(878 mg, 46%)を得た。LCMS: R_T = 3.26分, [M+H]⁺ = 366/368

【0173】

工程5: 8-ブロモ-2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

THF(15 mL)中の8-ブロモ-N-イソプロピル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボキシアミジン(878 mg, 2.4 mmol)の溶液に、室温でクロロアセトアルデヒド溶液(~50 wt.% / H₂O, 7.53 mL, 47.9 mmol)及び水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液(6 mL)を加えた。混合物を急速攪拌と共に80 °Cに加熱した。20時間の加熱後、混合物を室温まで冷却させ、DCM(150 mL)を用いて抽出した。有機物層を水、その後ラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 勾配0-100% EtOAc/シクロヘキサン)により精製して表題化合物(900 mg, 96%)を得た。LCMS R_T = 4.90分, [M+H]⁺ = 390/392

【0174】

工程6: 2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

8-ブロモ-2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、Suzuki条件下で反応させて2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。LCMS: R_T = 4.56分, [M+H]⁺ = 506

【0175】

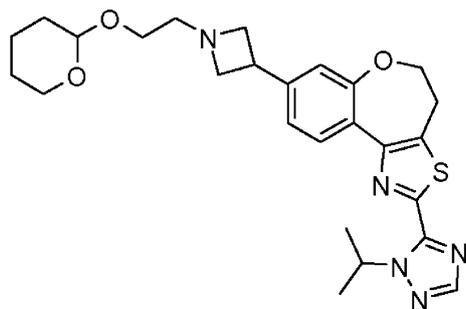
実施例20 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

10

20

30

40



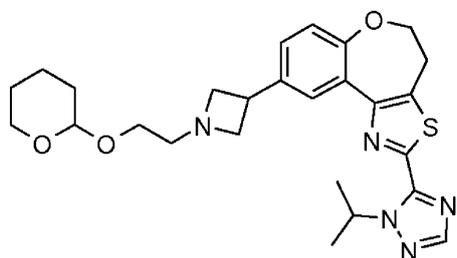
10

表題化合物を、2-プロモアセトアミドの代わりに2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン、THFの代わりにDMFを使用して、2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミドと類似の方法によって調製し、60℃で反応を実施した。表題化合物をアンバーガムとして単離した(104 mg, 29%)。LCMS: $R_T = 3.24, 3.35$ 分, $[M+H]^+ = 496$

【0176】

実施例21 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

20



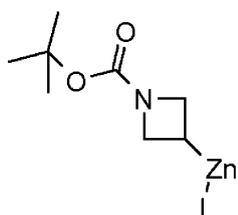
表題化合物(110 mg, 45%)を、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235の代わりに9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを使用して、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンと類似の方法によって調製し、反応混合物にヨウ化カリウム(0.2等量)を加えた。LCMS: $R_T = 3.57$ 分, $[M+H]^+ = 496$

30

【0177】

実施例22 3-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル亜鉛ヨージド

40

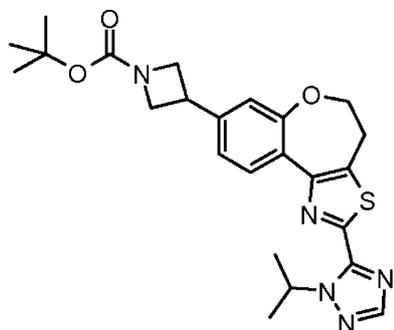


密封フラスコに亜鉛末(1.76 g, 27.1 mmol)及びCelpure P65濾過剤(380 mg)を入れ、混合物を5分間ヒートガンを用いて真空下で加熱した。フラスコをアルゴンを用いてパージし、室温まで冷却させた。混合物に無水DMA(12 mL)を

50

加え、その後 T M S C l 及び 1, 2-ジブプロモエタン (0.54 mL, 7:5 v:v) を加え、大きく発熱させ活発に発泡させた。反応混合物を 15 分にわたり室温まで冷却させて無水 D M A (8.5 mL) 中の溶液として 3-ヨード-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.16 g, 21.8 mmol) を滴下した。反応混合物を室温で 1.5 時間攪拌して濾過し、表題化合物を D M A 中の無色溶液として得た。

実施例 23 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



10

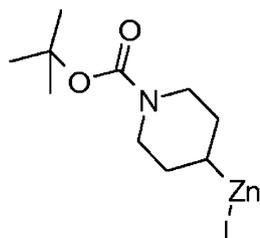
無水 D M A (64 mL) 中の、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 27 (5.67 g, 14.5 mmol)、ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体 (1.18 g, 1.5 mmol) 及びヨウ化銅(I) (0.36 g, 1.9 mmol) の溶液を、真空パーキング、次いで混合物を通るアルゴン (x3) のパブリックによって脱気した。暗赤色混合物に D M A (20.5 mL) 中の溶液として 3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨージド (7.57 g, 21.8 mmol) を加え、混合物を 85 °C で 1.75 時間加熱した。反応の間、混合物は緑、次いで茶に変わった。反応混合物を EtOAc 及び水性飽和塩化アンモニウム溶液で希釈した。水を加え大部分の固体を溶解させ、混合物をセライト(登録商標)を通して濾過した。濾過物の有機物層を分離し、水層を EtOAc (x2) で抽出した。組み合わせた抽出有機物をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄) で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 5-40% EtOAc / シクロヘキサン) で精製して表題化合物をピンク固形物として得た (4.96 g, 73%)。LCMS: R_T = 5.13 分, [M + H]⁺ = 468

20

30

【0178】

実施例 24 4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨージド



40

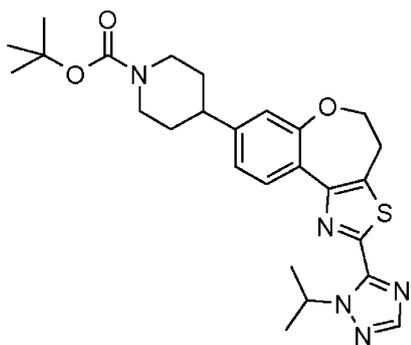
表題化合物を、3-ヨード-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに 4-ヨード-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して、3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨージドと類似の手順によって調製した。

【0179】

実施例 25 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5

50

-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



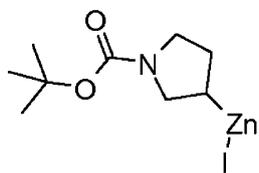
10

表題化合物を、3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードの代わりに4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードを使用して3-[2-(2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと類似の手順によって調製した。表題化合物を茶色固形物として単離した(480 mg, 76%)。LCMS: $R_T = 5.24$ 分, $[M+H]^+ = 496$

【0180】

実施例26 3-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨード

20

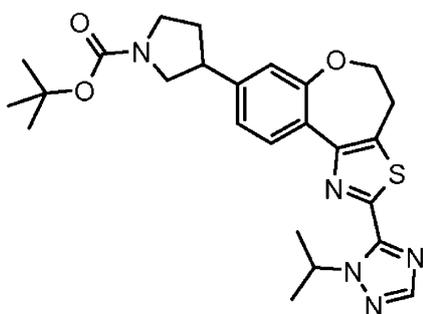


表題化合物を3-ヨード-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに3-ヨード-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードと類似の手順によって調製した。

30

【0181】

実施例27 3-[2-(2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



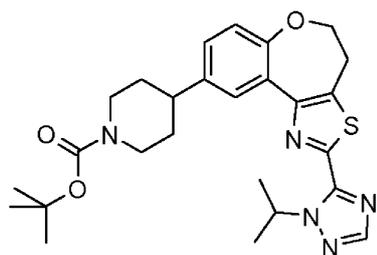
40

表題化合物を、3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードの代わりに3-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードを使用して3-[2-(2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと類似の手順によって調製した。表題化合物を赤茶粘着性固形物として単離した(22 mg, 6%)。LCMS: $R_T = 5.20$ 分, $[M+H]^+ = 482$

50

【 0 1 8 2 】

実施例 28 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



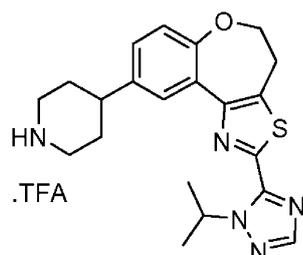
10

表題化合物を、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27の代わりに実施例6からの9-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン、3-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードの代わりに4-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル亜鉛ヨードを使用して、3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと類似の手順によって調製した。LCMS: $R_T = 5.12$ 分, $[M+H]^+ = 496$

20

【 0 1 8 3 】

実施例 29 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩



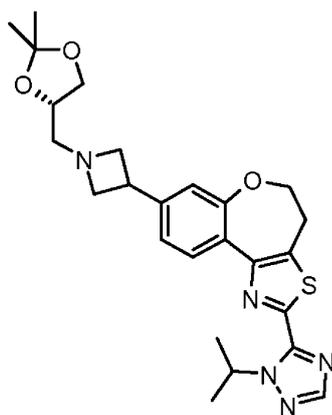
30

表題化合物を、3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを使用して8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 235 と類似の手順によって調製した。表題化合物をベージュ固形物として単離した(1.75g, 93%)。LCMS: $R_T = 3.28$ 分, $[M+H]^+ = 396$

40

【 0 1 8 4 】

実施例 30 8-[1-((S)-2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



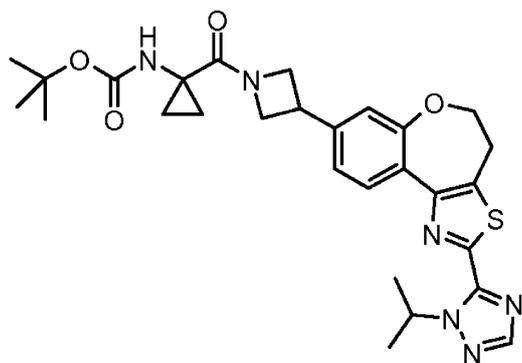
10

表題化合物を、アセトンの代わりに(R)-(+)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-カルボキシアルデヒドを使用して8-(1-イソプロピル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンと類似の手順によって調製し、反応混合物に1.0等量ジイソプロピルエチルアミンを加えた。生成物を無色油として単離した(127mg, 32%)。LCMS: $R_T = 3.37$ 分, $[M+H]^+ = 482$

【0185】

20

実施例31 (1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボニル}-シクロプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル



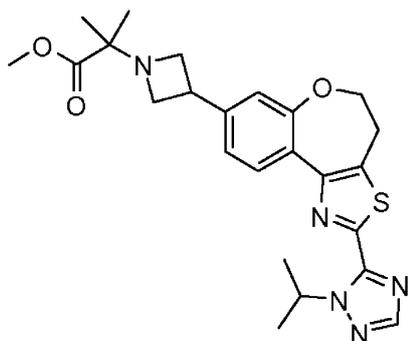
30

表題化合物を、1-(Boc-アミノ)シクロプロパンカルボン酸及びDMFを使用して(R)-2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オンと類似の手順によって調製し、(1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボニル}-シクロプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを白色固形物として単離した(228mg, 66%)。LCMS: $R_T = 4.72$ 分, $[M+H]^+ = 551$

40

【0186】

実施例32 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル



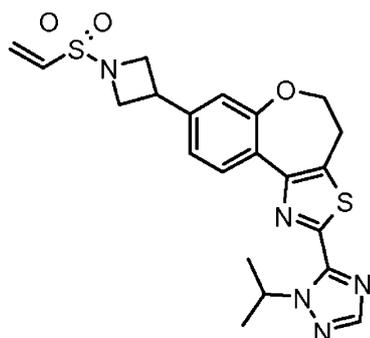
10

表題化合物を、炭酸カリウム及びDMFの代わりに2-プロモイソブタン酸メチル、カルボン酸セシウムを使用して2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミドと類似の手順によって調製した。反応を80度で実施して2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸メチルエステルを白色固形物として単離した(147 mg, 60%)。LCMS: $R_T = 3.16$ 分, $[M+H]^+ = 468$

【0187】

20

実施例33 8-(1-エテンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



30

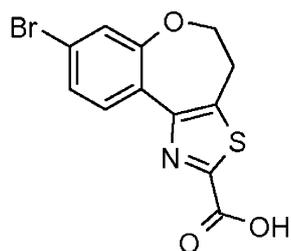
乾燥DCM(2 mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(100 mg, 0.2 mmol)の混合物にトリエチルアミン(60 μ L, 0.4 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌した。混合物を水、次いでブラインで洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥させ、次いでトリエチルアミン(30 μ L, 0.2 mmol)、次いでDCM(1 mL)中の2-クロロエタン-スルホニルクロライド(42 μ L, 0.4 mmol)で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いでDCMで希釈し、水次いでブラインで洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥させ、真空中で濃縮して8-(1-エテンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを薄茶油として得た(75 mg, 82%)。 $^1\text{H NMR}$ (ppm)(CDCl_3): 8.39(1H, d, $J = 8.22$ Hz), 7.93(1H, s), 7.16(1H, dd, $J = 8.22, 1.98$ Hz), 7.02(1H, d, $J = 1.91$ Hz), 6.61(1H, dd, $J = 16.50, 9.95$ Hz), 6.39(1H, d, $J = 16.66$ Hz), 6.18(1H, d, $J = 9.95$ Hz), 5.93-5.87(1H, m), 4.45-4.39(2H, m), 4.28-4.22(2H, m), 4.07-3.97(2H, m), 3.81(1H, t

40

50

, $J = 7.81 \text{ Hz}$), $3.46 - 3.40$ (2 H, m), 1.64 (6 H, d, $J = 6.65 \text{ Hz}$)

実施例 34 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸



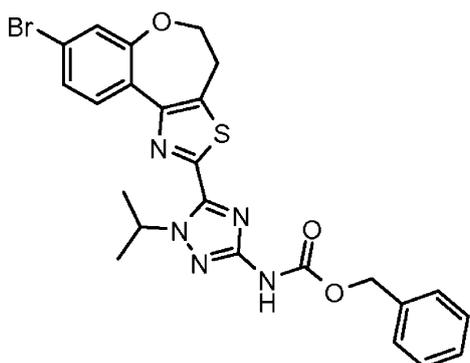
10

8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステル(3.32 g, 9.38 mmol)、MeOH(75 mL)及び水(50 mL)の混合物を室温で水酸化ナトリウム(562 mg, 14.06 mmol)を用いて処理した。90分後、溶解を支援するためにTHF(20 mL)を加えた。60分後、混合物を真空中で濃縮し、水(200 mL)に溶解させ、2NのHClを用いてpH1まで注意深く酸性化させた。得られた固体を濾過により収集し、真空下で水及びブラインで洗浄して8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1.86 g, 61%)を得た。LCMS $R_T = 4.91$ 分, $m/z [M+H]^+ = 326/328$

20

【0188】

実施例 35 [5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル



30

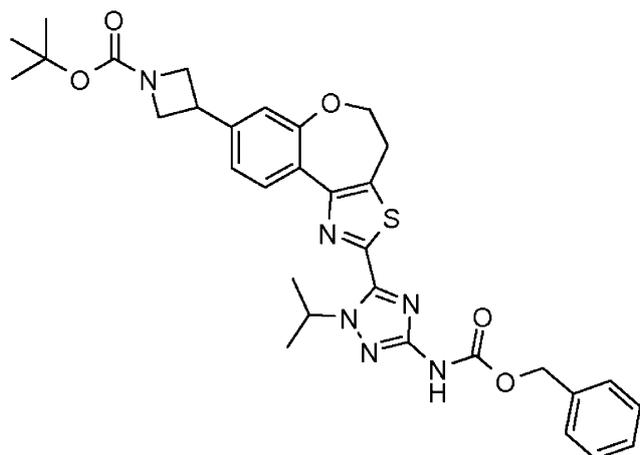
無水THF(75 mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1.86 g, 5.70 mmol)の懸濁液に、室温でジイソプロピルエチルアミン(2 mL, 11.4 mmol)、HATU(2.39 g, 6.27 mmol)及び1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-イソチオ尿素(1.47 g, 6.56 mmol)を加えた。24時間の攪拌後、水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を1:1のEtOAc/THF溶液(x2)を用いて抽出した。有機物層を組合せ、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた固体をDMF(50 mL)に加え、ジイソプロピルエチルアミン(4 mL, 22.8 mmol)及びジイソプロピルヒドラジンヒドロクロライド(941 mg, 8.55 mmol)で処理した。混合物を95°Cに加熱し、1NのNaOH溶液及びNaOCl溶液で洗浄した。2時間後、混合物を室温まで冷却させ、EtOAcで抽出し、水で洗浄した。有機物層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂, 勾配0-50% EtOAc/シクロヘキサン)で精製して[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル(1.

40

50

75 g, 57%)を得た。LCMS: $R_T = 5.11$ 分, $[M+H]^+ = 540 / 542$
【0189】

実施例36 3-[2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-イソプロピル-2H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル



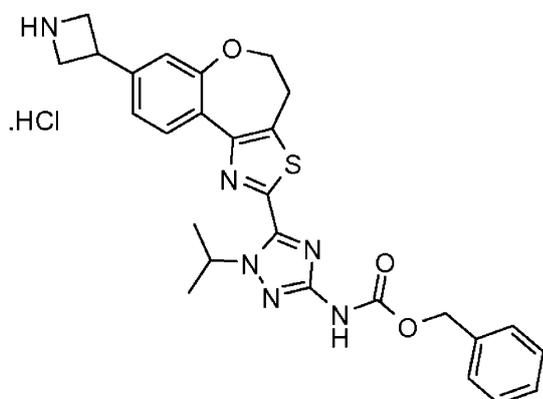
10

[5-(8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸ベンジルエステルを使用して3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと類似した手順に従い、3-[2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-イソプロピル-2H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを調製した(394 mg, 36%)。LCMS: $R_T = 4.98$ 分, $[M+H]^+ = 617$
【0190】

20

実施例37 [5-(8-アゼチジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩

30



40

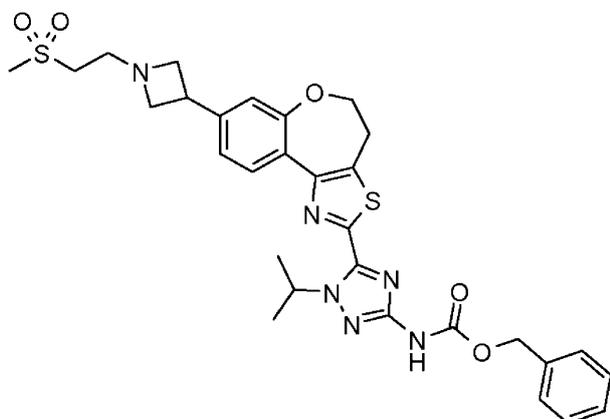
DCM(10 mL)中の3-[2-(5-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-イソプロピル-2H-[1,2,4]-トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(504 mg, 0.82 mmol)の溶液に、室温でジオキサン(2 mL)中の4NのHClを加えた。2時間の攪拌後、MeOH(2 mL)及びジオキサン(3 mL)中の4NのHCl

50

を混合物に加えた。60分の攪拌後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた固体をエーテルで処理し、濾過によって収集し、真空下で乾燥させて[5-(8-アゼチジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル塩酸塩(379mg, 84%)を得た。LCMS: $R_T = 3.04$ 分, $[M+H]^+ = 517$

【0191】

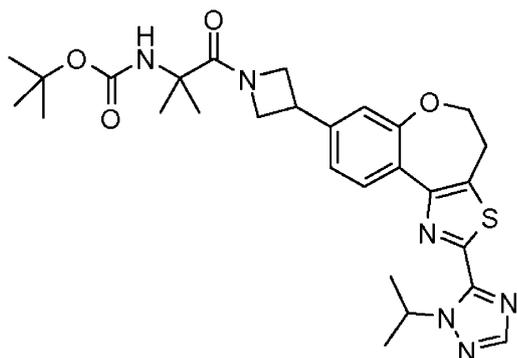
実施例38 (1-イソプロピル-5-{8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル



表題化合物を、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン235HC1塩及びジイソプロピルエチルアミンを使用して2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンと類似した手順により調製した。反応混合物をDCM及び水で希釈した。有機物層を(Na_2SO_4)で乾燥させ、真空中で濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , 0-4% MeOH / DCM)で精製して(1-イソプロピル-5-{8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(157mg, 73%)を得た。LCMS: $R_T = 3.04$ 分, $[M+H]^+ = 623$

【0192】

実施例39 (2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル



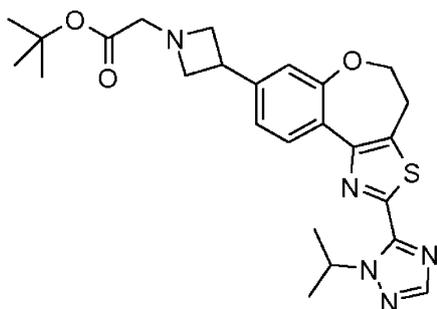
Boc-Aib-OHを使用してN-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキ

サ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミドに類似の方法に従い、(2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを無色油として単離した(203 mg, 59%)。LCMS: $R_T = 4.77$ 分, $[M+H]^+ = 553$

【0193】

実施例40 {3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-酢酸 tert-ブチルエステル

10



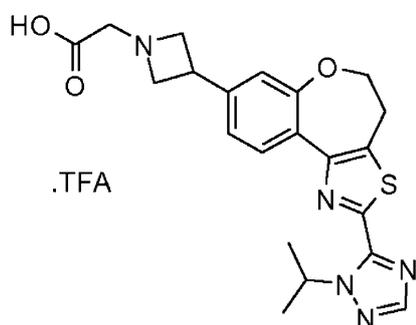
20

tert-ブチルプロモ酢酸を使用して2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミドに類似の手順に従い、{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-酢酸 tert-ブチルエステルを無色油として単離した(97 mg, 33%)。LCMS: $R_T = 3.63$ 分, $[M+H]^+ = 482$

【0194】

実施例41 {3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-酢酸 TFA 塩

30



40

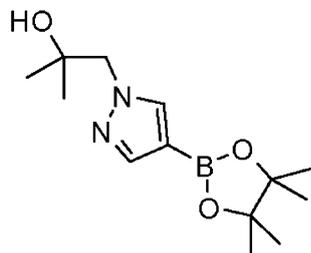
{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-酢酸 tert-ブチルエステル及びTFA:DCM(1:2)を使用して8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235に類似の手順に従い、{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-酢酸 TFA 塩を白色固形物として単離した(75 mg, 90%)。 1H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.35 (1H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 0.75$ Hz)

50

z), 7.29 (1H, d, J = 8.33 Hz), 7.21 (1H, s), 5.85-5.77 (1H, m), 4.48-4.39 (2H, m), 4.41-4.35 (2H, m), 4.36-4.22 (3H, m), 3.48-3.42 (2H, m), 1.55 (6H, d, J = 6.59 Hz)。2のプロトンは水ピークにより不明瞭。2つの交換可能なプロトンは見られず。

【0195】

実施例42 2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール



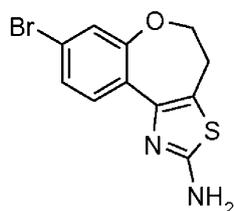
10

2,2-ジメチル-オキシラン(3 mL)中の4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(500 mg, 2.58 mmol)の溶液に炭酸セシウム(130 mg, 0.40 mmol)を加えた。反応物をマイクロ波照射を使用して120°Cで30分加熱した。反応物を冷却し、次いで原綿のプラグを通して濾過し、DCMで流した。濾過物を真空中で濃縮して2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールをベージュ固形物(620 mg, 90%)として得た。1H NMR (ppm) (CDCl₃): 7.82 (1H, d, J = 0.65 Hz), 7.69 (1H, s), 4.07 (2H, s), 1.32 (12H, s), 1.15 (6H, s)。1の変換可能なプロトンは検出されなかった。

20

【0196】

実施例43 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イルアミン



30

tert-ブタノール(250 mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(12.5 g, 38.3 mmol)の溶液にトリエチルアミン(5.5 mL, 40 mmol)及びジフェニルホスホリル-アジド(8.6 mL, 40 mmol)を加えた。反応混合物を95°Cで16時間攪拌し、次いで室温まで冷却させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をEtOAcに溶解し、水、水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液、その後ラインで連続的に洗浄し、(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をDCM(150 mL)に溶解し、TFA(50 mL)で処理した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残存物を20% EtOAc/シクロヘキサンを用いて粉末化し、濾過して8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イルアミンをオフホワイト固形物として得た(7.94 g, 70%)。LCMS: R_T = 3.13分, [M+H]⁺ = 297/299

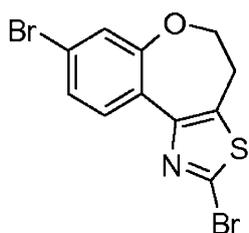
40

【0197】

実施例44 2,8-ジブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]

50

アズレン



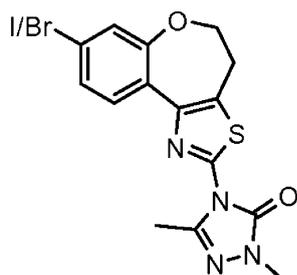
MeCN(60 mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イルアミン(1.69 g, 5.68 mmol)の溶液に、CuBr₂(2.54 g, 11.36 mmol)を加えた。反応物をアルゴンでパージし、0℃まで冷却して2-メチル-2-ニトロソオキシ-プロパン(1.35 mL, 11.36 mL)を滴下した。反応物を室温まで温め、20時間攪拌し、次いで水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)でクエンチし、DCM(3×50 mL)を用いて抽出した。組み合わせた有機相をブライン(30 mL)で洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ真空中で濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 0-10% DCM/シクロヘキサン)に課して2,8-ジブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを白色固形物として得た(1.45 g, 70%)。LCMS: R_T = 4.54分, [M+H]⁺ = 360/362/364。

10

20

【0198】

実施例45 4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(~1:1)の混合物



30

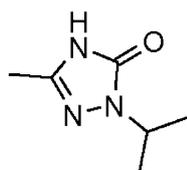
マイクロウェーブ用バイアルを2,8-ジブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(429 mg, 1.2 mmol)、2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(188 mg, 1.7 mmol)、トランス-1,2-ジメチルアミノ-シクロヘキサン(187 μL, 1.2 mmol)、ヨウ化銅(I)(227 mg, 1.2 mmol)、炭酸セシウム(540 mg, 1.7 mmol)及び1,4-ジオキサン(20 mL)で満たし、密封した。バイアルを真空にしアルゴン(x3)でパージし、次いで反応混合物を100℃で18時間加熱した。混合物を真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 0-10% EtOAc/DCM)で精製して4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(~1:1)の混合物をオフホワイト固形物として得た(41 mg)。LCMS: R_T = 4.39, 4.44分, [M+H]⁺ = 393/395及び441

40

50

【0199】

実施例 46 2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン



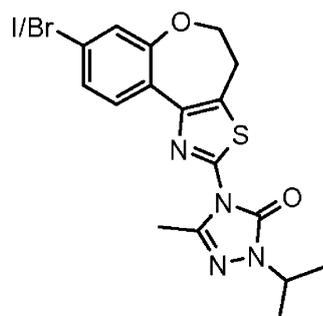
トルエン(15 mL)中の[1-エトキシ-エタ-(Z)-イリデン]-カルバミン酸エチルエステル(834 mg, 5.24 mmol)の溶液に、イソプロピルヒドラジンヒドロクロライド(637 mg, 5.76 mmol)、その後トリエチルアミン(803 μL, 5.76 mmol)を加えた。反応容器を密封し45℃で45分間攪拌してトリエチルアミン(803 μL, 5.76 mmol)を加えた。得られた混合物を90℃まで加熱し、17時間攪拌し、次いで冷却し、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 勾配0%から8%2MのNH₃/MeOH/DCM)によって精製して2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンをオフホワイト固形物として得た(329 mg, 44%)。LCMS: R_T = 2.16分, [M + Na]⁺ = 164

10

【0200】

実施例 47 4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(~1:1)の混合物

20



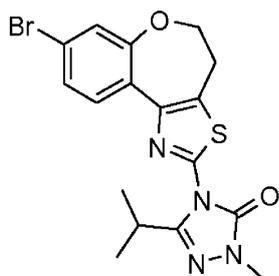
30

2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンを使用して、4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの混合物と類似した手順に従い、4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン(~1:1)の混合物をオフホワイト固形物(49 mg)として得た。LCMS: R_T = 5.17分, [M + H]⁺ = 421 / 423 及び 469

40

【0201】

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



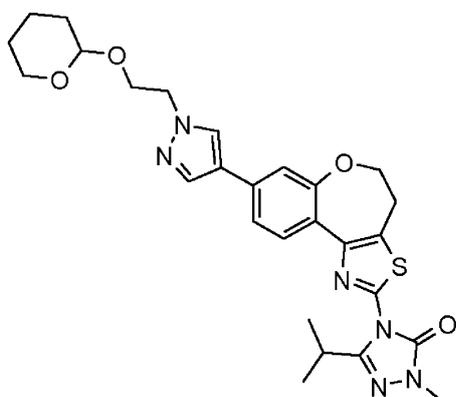
表題化合物を、5-イソプロピル-2-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び炭酸カリウム使用して4-(8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンの混合物と類似の方法によって調製した。4-(8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンを黄色固形物として得た(11 mg, 17%)。LCMS: $R_T = 5.19$ 分, $[M+H]^+ = 421 / 423$

10

【0202】

実施例49 5-イソプロピル-2-メチル-4-(8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン

20



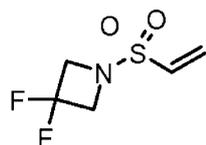
30

表題化合物を、1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用して4-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンと類似の手順によって調製した。5-イソプロピル-2-メチル-4-(8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンを白色固形物(9 mg, 65%)として単離した。LCMS: $R_T = 4.84$ 分, $[M+H]^+ = 537$

40

【0203】

実施例50 1-エテンシルホニル-3,3-ジフルオロ-アゼチジン

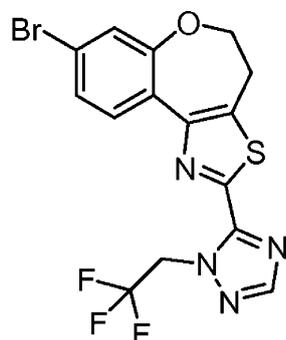


表題化合物を、3,3-ジフルオロアゼチジン塩酸塩を使用して8-(1-エテンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンに類似の手順によって調製した。1-エテンスルホニル-3,3-ジフルオロ-アゼチジンをフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , DCM)(171mg, 61%)後、薄茶油として単離した。 ^1H NMR (ppm)(CDCl_3): 6.56(1H, dd, $J = 16.56, 9.83$ Hz), 6.40(1H, d, $J = 16.59$ Hz), 6.20(1H, d, $J = 9.83$ Hz), 4.32-4.17(4H, m)

10

【0204】

実施例51 8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



20

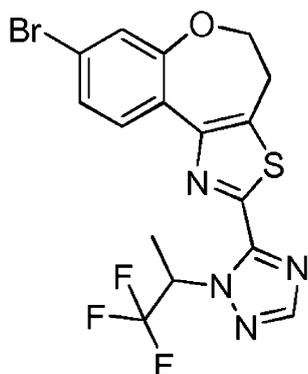
トルエン(200mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25(10.76g, 0.03308mol)の溶液に、メタンアミン、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチル-(19.683g, 0.1640mol)を加えた。反応物を3時間95℃に加熱した。トルエンを真空中で除去してベージュ粉末を得た。粗物(12.58g, 0.03308mol)を酢酸(120mL)に再溶解し、トリフルオロエチルヒドラジン(6.269mL, 0.04962mol)を加えた。反応物を95℃に4時間加熱した。AcOHを真空中で除去した。生成物を固体としてシリカに搭載し、フラッシュクロマトグラフィー(5-70% EtOAc/ヘキサン)によって精製した。適切な画分を組合せ、濃縮して8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(6.176g)をオフホワイト固形物として得た。MS(E SI+) 431.0/433.0。

30

40

【0205】

実施例52 8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



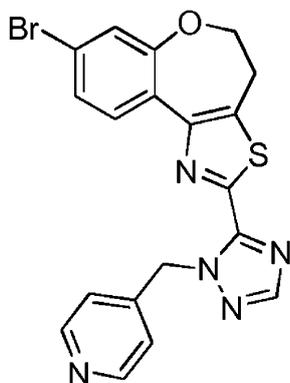
10

8-ブromo-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25を(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)-ヒドラジンと反応させて8-ブromo-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS(E SI+)445.0/447.0。

【0206】

20

実施例53 8-ブromo-2-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



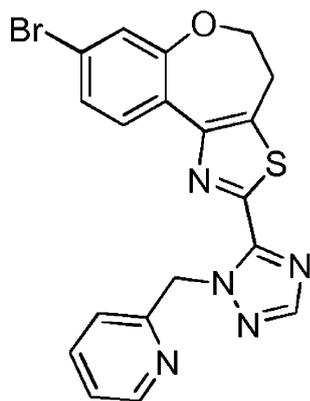
30

8-ブromo-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25をピリジン-4-イルメチル-ヒドラジンと反応させて8-ブromo-2-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。

【0207】

40

実施例54 8-ブromo-2-(2-ピリジン-2-イルメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



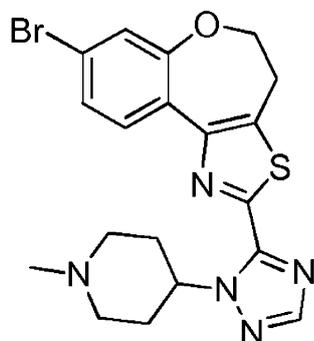
10

8-ブromo-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25をピリジン-2-イルメチル-ヒドラジンと反応させて8-ブromo-2-(2-ピリジン-2-イルメチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンとを得た。MS(E SI+)440.0/442.0。

【0208】

20

実施例55 8-ブromo-2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



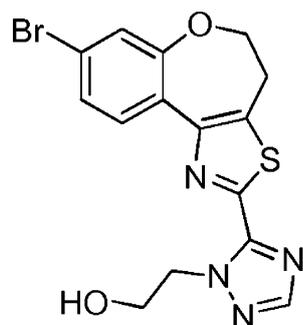
30

8-ブromo-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25を(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-ヒドラジンと反応させて、8-ブromo-2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。

【0209】

40

実施例56 2-[5-(8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-エタノール



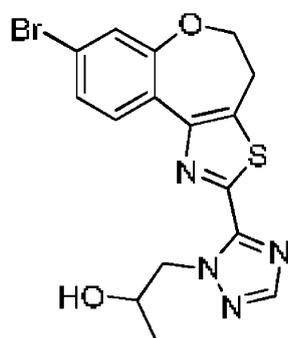
10

8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25を2-ヒドラジノ-エタノールと反応させて2-[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-エタノールを得た。MS(E S I+)393.0/395.0。

【0210】

実施例57 1-[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロパン-2-オール

20

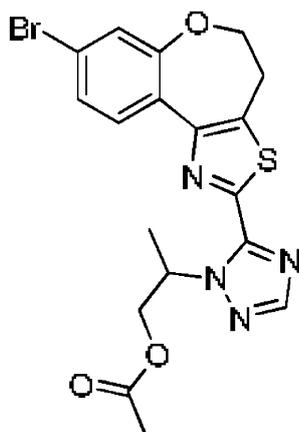


8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25を1-ヒドラジノ-プロパン-2-オールと反応させて、1-[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロパン-2-オールを得た。MS(E S I+)407.0/409.0。

30

【0211】

実施例58 酢酸2-[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルエステル



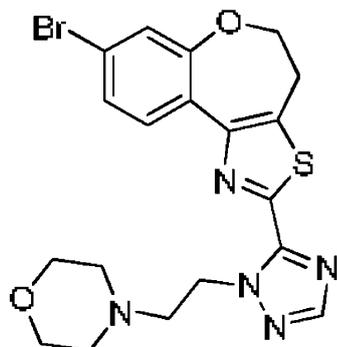
10

8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25を1-ヒドラジノ-プロパン-1-オールと反応させて、酢酸2-[5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-プロピルエステルを得た。MS(E SI+)449.0/451.0。

20

【0212】

実施例59 8-ブロモ-2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン



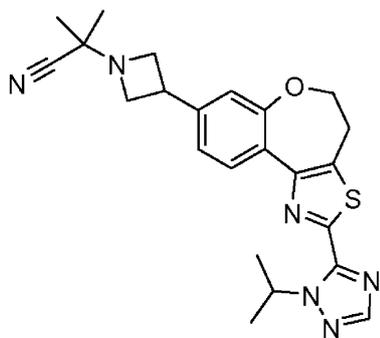
30

8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンの手順に従い、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド25を(2-モルホリン-4-イル-エチル)-ヒドラジンと反応させて、8-ブロモ-2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS(E SI+)462.1/464.1。

40

【0213】

実施例60 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル

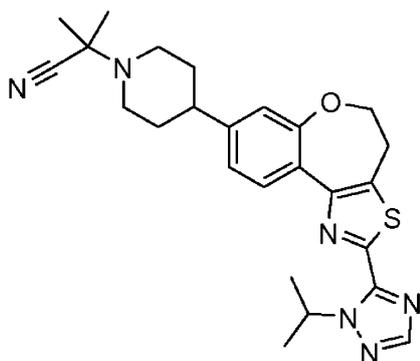


10

8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(0.32g, 0.6mmol)を水(2.5mL)中に懸濁させ、シアン化ナトリウム(50mg, 0.6mmol)で処理した。水(0.25mL)中のアセトン(60mg, 0.9mmol)の溶液、次いでTHF(~2mL)を加えて溶解を支援した。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いでDCM(x2)で抽出した。組み合わせた抽出有機物をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮して2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル(0.26g, quant.)を得た。LCMS: R_T = 4.66分, [M+H]⁺ = 435

20

実施例61 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル



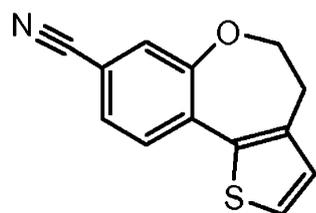
30

表題化合物を、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩を使用して、2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリルと類似の手順によって調製して、2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリルを2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンとのおよそ1:1の混合物として橙油(346mg)として単離し、更なる精製をすることなく使用した。LCMS: R_T = 4.71分, [M+H]⁺ = 463

40

【0215】

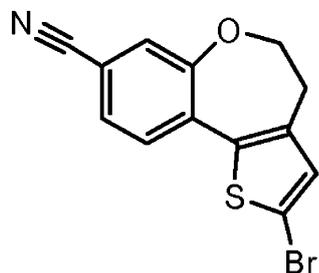
実施例62 4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリル



10 mlのDMF中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン(0.500 grams, 1.77 mmol)及びシアン化銅(0.48 grams, 5.30 mmol)の溶液を、Biotageマイクロウェーブでフラッシュ加熱した。反応混合物を、大用量のEtOAcで希釈し、溶液を真空濾過によりセライトを通して濾過した。濾過物をシリカ/セライトの1/1混合物へプレートし、乾燥搭載物を、10から80% EtOAc/ヘプタンで溶出する14グラムシリカカラムにおけるMPLCによって精製して、LC/MSによって決定される500 mg(123%)の4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリルを得た。

【0216】

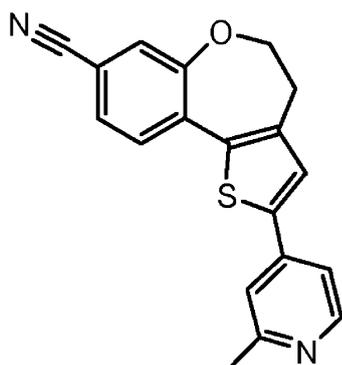
実施例63 2-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリル



3 mlのDMF中の4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリル(240 mg, 1.05 mmol)の溶液を、15時間室温で、NBS(206 mg, 1.16 mmol)で処理した。反応混合物を大量のEtOAcで希釈し、有機物を水及び生理食塩水で洗浄し、真空中で固体まで濃縮した。この残存物をセライトにおいて濾過し、14グラムシリカカラムのMPLCによって精製し、20-80% EtOAc/ヘプタンで溶出して200 mg(62%)の2-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリルをLC/MSによって決定される高い純度における白粉末として得た。

【0217】

実施例64 2-(2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリル

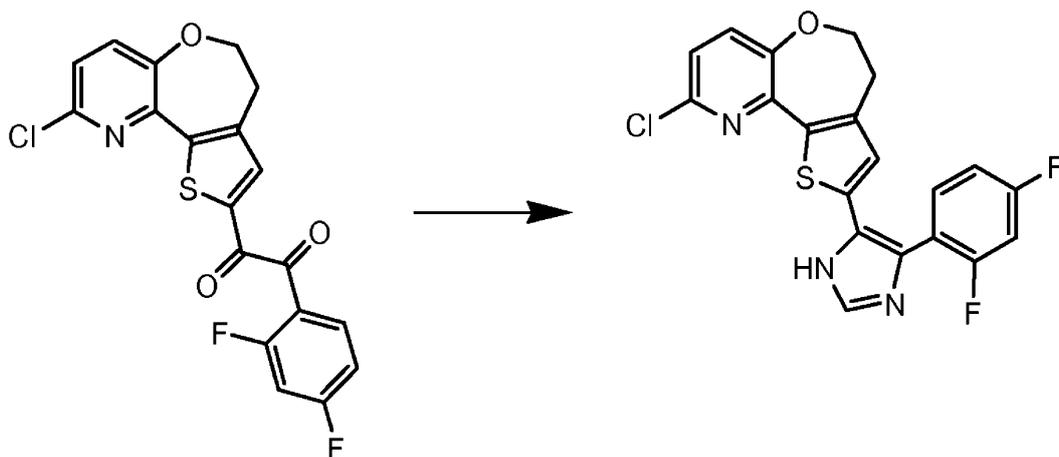


2 mlのマイクロ波用バイアルに、0.800 mlの水性2 M炭酸ナトリウム及び1.2 mlのACN中の2-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン

-8-カルボニトリル(170 mg, 0.55 mmol)及びピリジン-2-アミノボロン酸ピナコールエステル(130 mg, 0.61 mmol)のスラリーを搭載した。反応混合物を、数分間、窒素を溶液を通しバブリングすることによって脱気した。次に、パラジウムテトラキス(51 mg, 2 mmol)を反応混合物に加え、バイアルをきつく蓋をし、10分間180 でBiotageマイクロウェーブでフラッシュ加熱した。冷却した反応混合物を大量のEtOAcで希釈し、有機物を水及び生理食塩水で洗浄し、真空中で濃縮した。得られた残存物をDMFに採り、分取用RP-HPLCで精製して、32 mg(17%)の2-(2-メチルピリジン-4-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボニトリルを得た。

【0218】

実施例65 9-クロロ-2-[5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン



1.2 mlの酢酸中の1-(9-クロロ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-エタン-1,2-ジオン(200 mg, 0.483 mmol)の溶液に、パラホルムアルデヒド(14.8 mg, 0.493 mmol)及びアンモニウム酢酸(380 mg, 4.83 mmol)を加えた。反応混合物をBiotageマイクロウェーブでフラッシュ加熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、生理食塩水で洗浄し、有機物を固体まで真空中で濃縮した。粗物を、10-70% EtOAc/ヘプタンで溶出する14グラムシリカカラムにおけるMPLCによって精製して、9-クロロ-2-[5-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150 mg, 73%)を黄色粉末として得た。

【0219】

実施例101 ((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン101

塩化メチレン(0.5 mL)中の8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1.0 g, 0.003 mol)の氷水で冷却されたスラリーに、無水DMFを2滴加え、次いで塩化オキサリルを滴下した(0.5 mL, 0.006 mol)。混合物を1時間攪拌し、真空中で濃縮し、対応する酸塩化物、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニルクロライドを精製無しで使用した。

室温で、N,N-ジイソプロピルアミン(0.758 mL, 4.35 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.49 mL, 58.0 mmol)中のD-(-)-プロリノール(0.205 g, 2.03 mmol)の溶液に、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニルクロライド(0.500 g, 1.45 mmol)を分けて加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル

で希釈し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮して(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノンを得て、更なる精製はしなかった。

(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-((R)-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン(0.297g, 0.726mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.211g, 1.09mmol)、水中(1mL, 2.0mmol) 2Mの炭酸水素ナトリウム及びアセトニトリル(2mL, 40mmol)をマイクロウェーブ用バイアル内で組合せ、窒素で十分にパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.0838g, 0.0726mmol)を加え、150°Cで10分間Emrysマイクロウェーブで加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、有機物層を真空中で濃縮した。HPLCによって精製して101(48mg、収率17%、M+1 397.1)を得た。

【0220】

実施例102 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸イソプロピル-メチル-アミド102

室温で、N,N-ジイソプロピルアミン(0.758mL, 4.35mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(4.49mL, 58.0mmol)中のN-メチルプロパン-2-アミン(0.265g, 3.63mmol)の溶液に、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニルクロライド(0.500g, 1.45mmol)を分けて加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮して、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸イソプロピル-メチル-アミド得て、更には精製しなかった。

8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸イソプロピル-メチル-アミド(0.292g, 0.766mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(0.208g, 1.07mmol)、水中(1mL, 2.0mmol) 2Mの炭酸水素ナトリウム及びアセトニトリル(2mL, 40mmol)をマイクロウェーブ用バイアル中で組合せ、窒素で十分にパージした。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.0824g, 0.0714mmol)を加え、150°Cで10分間Emrysマイクロウェーブで加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、有機物層を真空中で濃縮した。HPLCによって精製して102(50mg、収率18%、M+1 369.0)を得た。

【0221】

実施例103 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド103

マイクロウェーブ用バイアルにおける、8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1.40g, 4.29mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.0g, 5.0mmol)、水(6.0mL, 10.0mmol)中2Mの炭酸水素ナトリウム及びアセトニトリル(8.0mL, 200mmol)の脱気溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)-パラジウム(0)(0.499g, 0.432mmol)を加えた。バイアルを150°Cで20分間Emrysマイクロウェーブで加熱した。室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、沈殿物を濾過し、酢酸エチル及び水で洗浄し、真空下で乾燥させて8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1.4g、収率103%)を得た。

N,N-ジイソプロピルアミン(1.5等量)及びN,N-ジメチルホルムアミド(39-60等量)における8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1

10

20

30

40

50

-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(363.8 mg, 1.161 mmol)の溶液に、2-(イソプロピルアミノ)エタノール(133.1 mg, 1.29 mmol)を加え、次いでN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロリン酸(1.1 等量)を加えた。反応混合物を、LCMSによる完了に依存し2時間から24時間50°Cで加熱した。反応混合物をgenevacで濃縮し、HPLCで精製又は酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ真空中で濃縮してHPLCで精製して103(70 mg、収率15%、M+1399.1)を得た。

【0222】

実施例104 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸(2-メトキシエチル)-アミド104

基本手順Fの記載と類似して、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27を2-メトキシエチルアミンと反応させて104を逆相HPLC(368 mg)による精製の後得た。LCMS: 414.1

【0223】

実施例105 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール105

基本手順Cの記載と類似して、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27をエチル2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸と反応させて{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-酢酸エチルエステルを無色固形物として得た。LCMS: 466。

THF(200 mL)中の{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-酢酸エチルエステルの溶液を0°Cまで冷却し、1MのLiAlH₄(THF中, 23 mL, 23 mmol, 2.5 eq)の溶液で滴下処理した。1時間後、LCMSは、開始材料の消費を示した。飽和硫酸ナトリウムの溶液を、H₂放出が停止するまでゆっくり加えた。~30 gの硫酸マグネシウムを加え、全体を20分間攪拌した。セライト(EtOAc及びDCM)での濾過、続く濾過物の濃縮から粗残存物を得て、逆相HPLCによる精製から1.4 gの105(43%)を得た。LCMS: 423.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.32(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.43(dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.30(d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.84(dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.91(t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.39(t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.16(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77(q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.44(t, J = 4.9 Hz, 2H), 1.56(d, J = 6.6 Hz, 6H)。

別法では、376の手順に従い、2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び溶媒としてMeOHを使用して、105を固体として得た(134 mg)。LCMS: R_T = 10.20分, [M+H]⁺ = 422.1H NMR(ppm)(DMSO-d₆): 8.25(1H, d, J = 8.27 Hz), 8.17(1H, s), 7.90(1H, d, J = 0.76 Hz), 7.81(1H, s), 7.39-7.35(2H, m), 7.24(1H, d, J = 1.82 Hz), 5.66-5.56(1H, m), 4.33(2H, t, J = 5.05 Hz), 4.11(2H, t, J = 5.77 Hz), 3.72(2H, t, J = 5.66 Hz), 3.41-

10

20

30

40

50

3.32 (2H, m), 1.51 (6H, d, J = 6.67 Hz)。1の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【0224】

実施例106 1H-ピラゾール-4-カルボン酸 { 2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル } -アミド106

テトラヒドロフラン中の { 2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル } -メチルアミンの溶液に、ジイソプロピルエチルアミン、次いで1H-ピラゾール-4-カルボン酸及びO-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸を加えた。反応物を約3時間室温で攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム及び酢酸エチル間に分配し、酢酸エチルを用いて3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCで精製して106を得た。MS(ESI+) 476.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 13.03(br, 1H), 8.60(m, 1H), 8.32-8.22(m, 2H), 8.07(s, 2H), 7.15(dd, J = 16.3, 8.3, 1H), 7.00(s, 1H), 5.84(q, J = 8.7, 2H), 4.43(d, J = 5.9, 2H), 4.36(t, J = 4.9, 2H), 3.45(t, J = 4.9, 2H)

10

【0225】

実施例107 2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸((S)-2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド107

窒素雰囲気下で、脱気トルエン(2.32 mL)中の(S)-1-アミノ-プロパン-2-オールの溶液に、8-ブロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン、Pd(OAc)₂、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン及び炭酸ナトリウムを加えた。混合物を一酸化炭素でパージし、24時間一酸化炭素バルーン下で90℃に加熱した。反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して濾過し、逆相HPLCで精製して107を得た。MS(ESI+) 454.0

20

【0226】

実施例108 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸[2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチル]-アミド108

基本手順Fの記載と類似して、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27を3-(2-アミノエトキシ)プロパン-1-オールと反応させて108を逆相HPLC(140 mg)による精製後に得た。LCMS: 444.1。

30

【0227】

実施例109 { 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル } -[2-(1, 1-ジオキソ-1S-チオモルホリン-4-イル)-エチル]-アミン109

9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)、2-(1, 1-ジオキソ-1, 1, 6-チオモルホリン-4-イル)-エチルアミン(210 mg, 1.2 mmol)、Pd(OAc)₂(23 mg, 0.10 mmol)、Xphos(47 mg, 0.10 mmol)、t-BuONa(230 mg, 2.0 mmol)及びジオキサン(4 mL)を、10 mLの密封管に加え、混合物をマイクロ波によりN₂下で7分間112℃で加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL x 3)により抽出した。組み合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCにより精製して109(47 mg、収率: 8.4%)を

40

50

得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.25(s, 1H), 7.91-7.85(m, 1H), 7.72(t, J = 10 Hz, 1H), 7.42(t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.07-7.03(m, 2H), 6.40(d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.13(t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.52-3.34(m, 2H), 3.28-3.11(m, 6H), 3.01-3.96(m, 6H). ESI-MS: m/z = 559 [M + H⁺] 【0228】

実施例 110 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-9-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 110

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol)、モルホリン(130 mg, 1.44 mmol)、2, 8, 9-トリブチル-2, 5, 8, 9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99 mg, 0.29 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂をバブリングさせ、マイクロ波照射下で120 °Cで1時間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCにより精製して115 mgの110(収率 = 31%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.12-8.10(m, 1H), 7.58-7.52(m, 1H), 7.15-7.05(m, 4H), 6.55(d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.25-4.23(m, 2H), 3.75-3.63(m, 5H), 3.12-3.10(m, 2H), 2.93-2.91(m, 4H), 2.62-2.57(m, 3H). LC-MS(ESI): m/z = 480 [M + H]⁺

【0229】

実施例 111 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド 111

実施例 6(0.350 g, 0.894 mmol)からの9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン、エタノールアミン(0.162 mL, 2.68 mmol)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(0.054 g, 0.093 mmol)、及び炭酸ナトリウム(0.569 g, 5.37 mmol)を窒素を流したフラスコに加えた。混合物にトルエン(20 mL)を加え、窒素を2分間、反応混合物中をバブリングさせた。反応混合物にPd(OAc)₂(0.021 g, 0.093 mmol)を加え、次いで1分間反応混合物中にCOをバブリングさせ、反応物をCOバルーン下に置き、攪拌し、85 °Cで18時間加熱した。LCMSは、開始材料から生成物への非常にわずかな転換を示した。反応混合物にエタノールアミン(0.162 mL, 2.68 mmol)、4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン(0.054 g, 0.093 mmol)、炭酸ナトリウム(0.569 g, 5.37 mmol)、及びPd(OAc)₂(0.021 g, 0.093 mmol)を加え、1分間反応混合物中をCOでバブリングさせ、反応物をCOバルーン下に置き、攪拌し85 °Cで18時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。溶液を水、ブラインで連続的に洗浄してMgSO₄で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗材料をDMFに溶解させ、逆相HPLCで精製して111(3 mg, 8%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.92(d, J = 2.1, 1H), 8.37(t, J = 5.5, 1H), 8.08(d, J = 21.9, 1H), 7.75(dd, J = 8.4, 2.1, 1H), 7.12(d, J = 8.4, 1H), 5.83(dt, J = 13.0, 6.6, 1H), 4.70(t, J = 5.4, 1H), 4.42(t, J = 4.8, 2H), 3.56-3.44(m, 4H), 3.383.33(m, 2H), 1.57(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 400.1 (M + H)

【0230】

10

20

30

40

50

実施例 1 1 2 2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド 1 1 2

1 0 7 の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンをエタノールアミンと反応させ 1 1 2 を得た。MS(ESI+) 4 4 0 . 0 . ¹H NMR(4 0 0 MHz, DMSO) 8 . 4 7 (t, J = 5 . 4, 1 H), 8 . 3 7 (d, J = 8 . 3, 1 H), 8 . 3 0 (s, 1 H), 7 . 6 8 (dd, J = 8 . 3, 1 . 4, 1 H), 7 . 5 7 (d, J = 1 . 3, 1 H), 5 . 8 5 (q, J = 8 . 7, 2 H), 4 . 7 1 (br, 1 H), 4 . 4 1 (t, J = 4 . 9, 2 H), 3 . 5 8 - 3 . 4 4 (m, 4 H), 3 . 3 6 - 3 . 3 0 (m, 2 H)。

【 0 2 3 1 】

実施例 1 1 3 2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸(2, 2-ジフルオロ-エチル)-アミド 1 1 3

1 0 7 の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを 2, 2-ジフルオロ-エチルアミンと反応させ 1 1 3 を得た。MS(ESI+) 4 6 0 . 0 . ¹H NMR(4 0 0 MHz, DMSO) 8 . 9 0 (t, J = 5 . 8, 1 H), 8 . 4 0 (d, J = 8 . 3, 1 H), 8 . 3 0 (s, 1 H), 7 . 7 1 (dd, J = 8 . 3, 1 . 6, 1 H), 7 . 6 0 (d, J = 1 . 5, 1 H), 6 . 1 2 (tt, J = 5 . 5, 9, 3 . 9, 1 H), 5 . 8 6 (q, J = 8 . 8, 2 H), 4 . 4 2 (t, J = 4 . 9, 2 H), 3 . 7 7 - 3 . 5 8 (m, 2 H), 3 . 5 1 (t, J = 4 . 9, 2 H)

【 0 2 3 2 】

実施例 1 1 4 8-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 1 1 4

マイクロウェーブ用バイアルに、アセトニトリル及び水中の 8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び酢酸カリウムを加えた。溶液を 5 分間窒素を用いて十分にバージさせ脱気させた。4-{2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2)ジオキサボロラン-2-イル]-ピラゾール-1-イル]-エチル}-モルホリン及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムをバイアルに加え、直ちに密封した。反応物をマイクロ波において 1 4 0 で約 2 0 分間加熱した。

混合物を塩化メチレンで希釈し、セライトを通して濾過した。飽和 NH₄Cl を加え、混合物を塩化メチレンで 3 回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮させた。粗物を逆相 HPLC によって精製して 1 1 4 を得た。MS(ESI+) 5 3 2 . 2 . ¹H NMR(4 0 0 MHz, DMSO) 8 . 3 0 - 8 . 2 5 (m, 3 H), 7 . 9 6 (s, 1 H), 7 . 4 3 (dd, J = 8 . 3, 1 . 6, 1 H), 7 . 3 0 (d, J = 1 . 5, 1 H), 5 . 8 6 (q, J = 8 . 7, 2 H), 4 . 4 0 (t, J = 4 . 9, 2 H), 4 . 2 4 (t, J = 6 . 5, 2 H), 3 . 6 1 - 3 . 5 1 (m, 4 H), 3 . 4 7 (t, J = 4 . 9, 2 H), 2 . 7 5 (t, J = 6 . 5, 2 H), 2 . 4 6 - 2 . 3 5 (m, 4 H)

【 0 2 3 3 】

実施例 1 1 5 9-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 1 1 5

8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 4-(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリンを、パラジウム Suzuki 条件下で反応させて 1

10

20

30

40

50

15 (17% 収率)を得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 532 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.48 (d, J = 2.1, 0 H), 8.30 (s, 0 H), 8.07 (s, 0 H), 7.76 (s, 0 H), 7.49 (dd, J = 8.3, 2.2, 0 H), 7.09 (d, J = 8.3, 0 H), 5.89 (q, J = 8.6, 0 H), 4.38 (t, J = 4.9, 0 H), 4.25 (t, J = 6.6, 0 H), 3.61-3.51 (m, 1 H), 3.48 (t, J = 4.9, 0 H), 2.75 (t, J = 6.6, 0 H), 2.45-2.35 (m, 1 H)

【0234】

実施例 116 (2-モルホリン-4-イル-エチル)-(5-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピリジン-2-イル)-アミン 116

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを(2-モルホリン-4-イル-エチル)-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンと反応させて116を得た。MS(ESI⁺) 558.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.41 (d, J = 2.1, 1 H), 8.32 (d, J = 8.4, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.79 (dd, J = 8.8, 2.4, 1 H), 7.45 (dd, J = 8.4, 1.7, 1 H), 7.30 (d, J = 1.6, 1 H), 6.59 (dd, J = 10.9, 7.1, 2 H), 5.87 (q, J = 8.7, 2 H), 4.41 (t, J = 4.9, 2 H), 3.64-3.54 (m, 4 H), 3.47 (t, J = 4.9, 2 H), 3.42 (dd, J = 12.5, 6.4, 2 H), 2.50-2.47, (m, 2 H), 2.40-2.44 (m, 4 H)。

【0235】

実施例 117 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(1-メチル-ピロリジン-3-イルメチル)-アミン 117

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol)、C-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-メチルアミン(164 mg, 1.44 mmol)、2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99 mg, 0.29 mmol) tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波の照射下で120 で1時間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して120 mgの117(収率 = 34%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.67-8.52 (m, 1 H), 8.11-8.06 (m, 1 H), 7.58-7.50 (m, 1 H), 7.16-7.02 (m, 3 H), 6.96-6.90 (m, 1 H), 6.42-6.31 (m, 1 H), 4.28-4.21 (m, 2 H), 3.50-2.84 (m, 8 H), 2.72-2.64 (m, 3 H), 2.38-2.22 (m, 1 H), 1.94-1.82 (m, 1 H). LC-MS(ESI): m/z = 495 [M+H]⁺

【0236】

実施例 118 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメチル)-アミン 118

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol)、C-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン(184 mg, 1.44 mmol)、2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99 mg, 0.29 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.

10

20

30

40

50

44 mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波の照射下で120℃で1時間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCで精製して135 mgの118(収率=37%)を得た。¹H NMR(CDC l₃, 400 MHz): 8.49(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.08-6.98(m, 3H), 6.88(s, 1H), 6.24-6.00(m, 1H), 4.16-4.12(m, 2H), 3.42-2.84(m, 4H), 3.02-2.96(m, 2H), 2.55(s, 3H), 2.38-2.32(m, 2H), 1.82-1.80(m, 1H), 1.76-1.70(m, 2H), 1.68-1.59(m, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 509 [M + H]⁺

【0237】

実施例119 [2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミン119

DCE(7 mL + 5% AcOH)中の2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド(180 mg, 0.53 mmol)の溶液に、トリフルオロエチルアミン(46 μL, 0.58 mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(134 mg, 0.64 mmol)を加え、溶液を窒素下で65時間攪拌した。反応混合物を水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びDCMで希釈し、相を分離した。有機物層をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮し。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-5% 2MのNH₃/MeOH)で精製して無色油を得た。油をエーテル/シクロヘキサンで粉末化して119を灰色固形物(138 mg, 61%)として得た。LCMS: R_T = 9.52分, [M + H]⁺ = 424. ¹H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.91(1H, s), 8.22(1H, d, J = 8.10 Hz), 7.09(1H, dd, J = 8.16, 1.68 Hz), 7.00(1H, d, J = 1.64 Hz), 5.49-5.39(1H, m), 4.33-4.27(2H, m), 3.74(2H, s), 3.40-3.32(2H, m), 3.21-3.09(2H, m), 2.92(1H, s), 1.52(6H, d, J = 6.71 Hz)

【0238】

実施例120 [2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-(2-メトキシ-エチル)-アミン120

119の手順に従い、2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド及び2-メトキシエチルアミンを反応させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製後、得られた油をエーテルに溶解し、エーテル中1MのHClで処理し固体を得て、これを濾過し乾燥させて120を黄色固形物として得た(129 mg, 56%)。LCMS: R_T = 6.11分, [M + H]⁺ = 400. ¹H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 9.17(2H, s), 8.93-8.90(1H, m), 8.29(1H, d, J = 8.13 Hz), 7.28(1H, dd, J = 8.22, 1.81 Hz), 7.24(1H, d, J = 1.76 Hz), 5.47-5.38(1H, m), 4.33(2H, t, J = 4.98 Hz), 4.10(2H, t, J = 5.38 Hz), 3.56(2H, t, J = 5.15 Hz), 3.43-3.30(2H, m), 3.25(3H, s), 3.02(2H, t, J = 5.63 Hz), 1.56-1.49(6H, m)

【0239】

実施例121 ジメチル-[3-(5-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピリジン-2-イルオキシ)-プロピル]-アミン121

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]

10

20

30

40

50

e]アズレンをジメチル- { 3-[5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサポロラン-2-イル)-ピリジン-2-イルオキシ]-プロピル}-アミンと反応させて121を得た。MS (ESI+) 531.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.56 (d, J = 2.2, 1H), 8.38 (d, J = 8.3, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.7, 2.5, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.41 (d, J = 1.7, 1H), 6.89 (d, J = 8.6, 1H), 5.87 (q, J = 8.7, 2H), 4.43 (t, J = 4.9, 2H), 4.33 (t, J = 6.6, 2H), 3.49 (t, J = 4.9, 2H), 2.37 (t, J = 7.1, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.87 (p, J = 6.8, 2H)

【0240】

実施例122 1-tert-ブチル-5-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン122

1-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル)-2-メチル-N-Boc-イソチオ尿素(1.0g, 2.0mmol)をDMF(5mL)に溶解させ、DIPEA(1.07mL, 6.14mmol)で処理した。次に、t-ブチルヒドラジンハイドロクロライド(0.32g, 2.6mmol)を加えた。反応混合物を85で2時間加熱した。室温まで冷却しEtOAc及びH₂Oで希釈した。EtOAcで2回抽出し、組み合わせた有機物層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し濃縮した。固体残存物をセライトに吸収させ、ISCOクロマトグラフィー(80gカラム、0-100% EtOAc/ヘプタン)によって精製して[5-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-tert-ブチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(940mg、収率90%)を得た。

[5-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-tert-ブチル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.94g, 1.8mmol)をMeCN(20mL)及びH₂O(20mL)に溶解させ、酢酸カリウム(601mg, 6.12mmol)を加えた。反応フラスコを5分間N₂でバブリングすることによって脱気させた。4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-1, 3, 2-ジオキサポロラン(456mg, 2.53mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(280mg, 0.24mmol)で満たした。反応物を20分間140でマイクロ波照射に課した。反応物を室温まで冷却しセライトのプラグを通して濾過し、水で希釈した。EtOAcで3回抽出し、組み合わせた有機物部分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し濃縮した。粗残存物をDCM(10mL)に採り、トリフルオロ酢酸(5mL)で処理した。室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。得られた残存物を最小量のDMF/DMSO(1:1)に採り、逆相HPLCによって精製して58mg(収率10%)の122を得た。LC/MS (ESI+): m/z 408 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.96 (bs, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.99 (bs, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1.5, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.47-4.24 (m, 4H), 3.39 (dd, J = 15.8, 10.7, 4H), 1.78 (s, J = 18.7, 9H)。

【0241】

実施例123 シクロペンチルメチル- { 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-アミン123

ジオキササン(2mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(360mg, 0.81mmol)、Pd(OAc)₂(58mg, 0.26mmol)、シクロペンチル-メチルアミンHCl塩(236mg, 1.74mmol)、2, 8

10

20

30

40

50

、9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99mg, 0.29mmol)、tert-ブトキシド(256mg, 2.61mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で130°Cで5分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(EtOAc:ヘキサン=1:1)により精製して51mgの123を得た。(収率=13%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.01(s, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.04-6.98(m, 4H), 6.18-6.15(d, J=8.8Hz, 1H), 4.16-4.14(m, 2H), 3.12-3.03(m, 4H), 2.09-2.02(m, 1H), 1.77-1.70(m, 2H), 1.60-1.47(m, 4H), 1.24-1.18(m, 2H)。LC-MS(ESI): m/z = 480[M+H]⁺

10

【0242】

実施例124 1-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペリジン-4-オール124

ジオキサン(2mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300mg, 0.72mmol)、Pd(OAc)₂(49mg, 0.3mmol)、4-トリ-メチルシラニルオキシ-ピペリジン(186mg, 1.44mmol)、2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99mg, 0.29mmol)、tert-ブトキシド(140mg, 1.44mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120°Cで6分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCにより精製して130mgの124(収率=38%)を得た。¹H NMR(MeOD, 400MHz): 8.11(s, 1H), 7.68-7.66(m, 1H), 7.33-7.23(m, 3H), 7.10-7.08(m, 1H), 6.54-6.52(m, 1H), 4.16-4.13(m, 2H), 3.90-3.86(m, 2H), 3.76-3.72(m, 2H), 3.07-3.04(m, 2H), 2.95-2.89(m, 2H), 1.86-1.82(m, 2H), 1.44-1.41(m, 2H)。LC-MS(ESI): m/z = 482[M+H]⁺

20

【0243】

実施例125 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(1,1-ジオキソ-S-チオモルホリン-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン125

ジオキサン(2mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300mg, 0.72mmol)、Pd(OAc)₂(49mg, 0.3mmol)、チオモルホリン1,1-ジオキソ(194mg, 1.44mmol)、2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99mg, 0.29mmol)、tert-ブトキシド(140mg, 1.44mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120°Cで1時間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(EtOAc:ヘキサン=1:1)によって精製して85mgの125を得た。(収率=24%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.03(s, 1H), 7.52-7.46(m, 1H), 7.18-7.16(m, 1H), 7.08-6.95(m, 3H), 4.21-4.19(m, 2H), 4.05-3.98(m, 4H), 3.07-3.05(m, 2H), 2.99-2.97(m, 4H)。LC-MS(ESI): m/z = 516[M+H]⁺

40

【0244】

実施例126 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-フェネチル-アミン126

50

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol)、フェネチルアミン(174 mg, 1.44 mmol)、2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99 mg, 0.29 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120°Cで1時間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して90 mgの126(収率=25%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.02(s, 1H), 7.47-7.45(m, 1H), 7.40-7.32(m, 2H), 7.20-7.12(m, 2H), 7.09(s, 1H), 7.00-7.90(m, 3H), 6.11(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18-4.16(m, 2H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.07-3.03(m, 2H), 2.87-2.82(m, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 502 [M+H]⁺

【0245】

実施例127 2-(3-アミノ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-カルボキサミド127

基本手順Dの記載と類似して、2-[5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸をメチルアミンヒドロクロライドと反応させて、127を逆相HPLC(140 mg)後に無色固形物として得た。LCMS: 454.1

【0246】

実施例128 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン128

実施例6(0.388 g, 0.992 mmol)からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン、2-メチルピリジン-3-イルボロン酸(0.176 g, 1.29 mmol)、酢酸カリウム(0.389 g, 3.96 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(57 mg, 0.049 mmol)に、DMF(20 mL)及び水(1 mL)を加えた。窒素を5分間、反応混合物中をバブリングさせた。反応混合物を105°Cで24時間攪拌させて冷却し、EtOAcで希釈し、セライトのパッドを通して濾過した。濾過物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。溶液を水及びブラインで順次に洗浄してMgSO₄で乾燥させ減圧下で濃縮した。粗材料をDMFに溶解し、逆相HPLCによって精製して128(115 mg, 28%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.44(dd, J = 24.8, 2.7, 2H), 8.10(s, 1H), 7.69(t, J = 8.1, 1H), 7.35(ddd, J = 12.5, 7.9, 3.6, 2H), 7.19(d, J = 8.3, 1H), 5.74(dt, J = 13.2, 6.7, 1H), 4.44(t, J = 4.9, 2H), 3.49(t, J = 4.9, 2H), 2.53(s, 3H), 1.48(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 404.1 (M+H).

【0247】

実施例129 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン129

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を反応させた。粗材料をDMFに溶解させ、逆相HPLCにより精製し、129(200 mg, 60%)を得た。¹H NMR(4

10

20

30

40

50

00 MHz, DMSO) 8.66 (d, J = 2.2, 1H), 8.19 (dd, J = 4.9, 1.7, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.75 (dt, J = 13.3, 6.7, 1H), 4.42 (t, J = 4.9, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H), 1.52 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H).

【0248】

実施例 130 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(4-メタンシルホニル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン130

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペラジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150 mg, 0.3 mmol)をTHFに溶解し、DIEA(155 mg, 1.2 mmol)を加えた。メタンシルホニルクロライド(41 mg, 0.36 mmol)を溶液に滴下し、反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いでDCMに溶解した。混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し分取用TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって精製して130(42.0 mg、収率: 26%)を得た。¹H NMR(アセトン, 400 MHz): 8.00 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.36-7.10 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.49 (s, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.79 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 545 [M+H⁺]

【0249】

実施例 131 2-{[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミノ}-エタノール131

119の手順に従い、2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド及びエタノールアミンを反応させた。水系ワークアップ後、得られたガムをDCM/エーテル/ペンタンで粉末化して固体を得て、これを濾過し乾燥させて131をオフホワイト固形物(55 mg, 27%)として得た。LCMS: R_T = 5.54分, [M+H]⁺ = 386.1H NMR (ppm)(CDCl₃): 8.37 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.11 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8.15, 1.72 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.68 Hz), 5.70-5.63 (1H, m), 4.41 (2H, t, J = 5.06 Hz), 3.84 (2H, s), 3.68 (2H, t, J = 5.17 Hz), 3.42 (2H, t, J = 5.07 Hz), 2.85 (2H, t, J = 5.16 Hz), 1.65 (6H, d, J = 6.74 Hz)。2の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【0250】

実施例 132 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン132

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol)、2-モルホリン-4-イル-エチルアミン(200 mg, 1.44 mmol)、2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99 mg, 0.29 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120°Cで6分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して47 mgの132を得た。(収率 = 13%)。¹H NMR(CDCl₃,

10

20

30

40

50

400 MHz): 8.01 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 4H), 6.23-6.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.17-4.14 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 511 [M+H]⁺

【0251】

実施例 134 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミン 134

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(1.23 g, 3.0 mmol)、4-メトキシ-ベンジルアミン(493 mg, 3.6 mmol)、Pd₂(dba)₃(210 mg, 0.3 mmol)、Xphos(142 mg, 0.3 mmol)、t-BuONa(576 mg, 6 mmol)及びジオキサン(6 mL)を、10 mLの密封管に加え、反応混合物をN₂下でマイクロ波によって112°Cで7分間加熱した。反応混合物を濾過し溶液を集めた。次いで水を溶液に加え、DCM(50 mL×3)によって抽出した。組み合わせた有機相をNa₂SO₄によって乾燥させ、真空中で濃縮し、TLC(DCM:EtOAc = 4:1)によって分離させて{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン(1.2 g、収率: 77%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.97-6.90 (m, 3H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (s, 2H,)。LC-MS (ESI): m/z = 518 [M+H]⁺

{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(4-メトキシ-ベンジル)-アミン(1.2 g, 2.3 mmol)をTFA(20 mL)に溶解した。反応混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM(30 mL)に溶解した。有機物層を水によって洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用TLC(DCM/EtOAc = 4:1)で分離させて134(800 mg、収率: 87%)を得た。¹H NMR(D₂O, 400 MHz): 8.05 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99-6.97 (m, 3H), 6.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H)。LC-MS (ESI): m/z = 398 [M+H]⁺

【0252】

実施例 135 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 135

128の手順に従い、実施例6からの9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び6-メチルピリジン-3-イルボロン酸を反応させた。粗材料をDMFで希釈し、固体を濾過によって収集して135(58 mg, 23%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.73 (dd, J = 3.2, 2.1, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 8.1, 2.4, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.38 (d, J = 8.1, 1H), 7.20 (d, J = 8.4, 1H), 5.78 (dt, J = 13.0, 6.5, 1H), 4.52-4.32 (m, 2H), 3.48 (t, J = 4.9, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.6, 6H)。MS (ESI (+)): m/z 404.1 (M+H)。

【0253】

実施例136 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボニトリル136

実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(120mg, 0.31mmol)を10mLのマイクロ波用バイアルにおけるDMF(1.6mL)に溶解した。N₂でパージし、シアン化亜鉛(36mg, 0.31mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18mg, 0.015mmol)を加えた。バイアルを密封し、真空化し、N₂で2回リサイクルした。容器を175°Cで10分間の攪拌と共にマイクロ波に課した。次いで容器を室温まで冷却し、反応混合物をジクロロメタン及び水で希釈した。相を分離し、有機物層を水で一度洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残存物をISCOクロマトグラフィー(40gカラム、0-10%MeOH/DCM)によって精製して76mg(収率73%)の136を得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 338(M+H)

【0254】

実施例137 (S)-1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピロリジン-2-カルボニトリル137

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-ピロリジン-2-カルボニトリル(1.2等量)と反応させ137(14.2mg, M+1392.1)を得た。

【0255】

実施例138 ((S)-3-メチル-モルホリン-4-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン138

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-3-メチルモルホリン(1.2等量)と反応させ138(14.9mg, M+1397.1)を得た。

【0256】

実施例139 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン139

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び4-メチルピリジン-3-イルボロン酸を反応させた。粗材料をDMFに溶解し、逆相HPLCによって精製して139(89mg, 35%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.57-8.29(m, 3H), 8.12(d, J=15.0, 1H), 7.38(dd, J=8.3, 2.4, 2H), 7.20(d, J=8.3, 1H), 5.73(dt, J=13.1, 6.6, 1H), 4.45(t, J=4.9, 2H), 3.49(t, J=4.9, 2H), 2.37(s, 3H), 1.48(d, J=6.6, 6H). MS(ESI⁺): m/z 404.1(M+H)。

【0257】

実施例140 2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸イソキサゾール-3-イルアミド140

0°Cで、DCM(5mL)中の2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸(226mg, 0.63mmol)の懸濁液に、DMF(4滴、触媒作用的)を加え、次

10

20

30

40

50

いで塩化オキサリル(115 μ L, 1.32 mmol)を滴下した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。3-アミノ-イソキサゾール(233 μ L, 3.15 mmol)、次いでトリエチルアミン(176 μ L, 1.26 mmol)を加え、反応混合物を4時間攪拌した。水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでエーテルを加え、混合物を濾過した。濾過物を真空中で濃縮して有機物を除去し、得られた水相をDCM($\times 3$)で抽出した。組み合わせた有機物抽出を(Na_2SO_4)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , EtOAc中0-5% MeOH)によって精製し、次いでEtOAcで粉末化して140をオフホワイト固形物(126 mg, 47%)として得た。LCMS: $R_T = 9.86$ 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 423.1$ H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 11.39(1H, s), 8.94(1H, s), 8.81(1H, d, J = 1.76 Hz), 8.39(1H, d, J = 8.33 Hz), 7.79(1H, dd, J = 8.34, 1.90 Hz), 7.70(1H, d, J = 1.87 Hz), 7.00(1H, d, J = 1.76 Hz), 5.51-5.41(1H, m), 4.41-4.35(2H, m), 3.47-3.41(2H, m), 1.54(6H, d, J = 6.70 Hz)

10

【0258】

実施例141 ((R)-3-メチル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン141

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0 mg, 0.2 mmol)を(R)-3-メチルピロリジン(1.2等量)と反応させて141(2.4 mg, M + 1381.1)を得た。

20

【0259】

実施例142 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-シアノ-エチル)-シクロペンチル-アミド142

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0 mg, 0.2 mmol)をN-(ブタ-3-イニル)シクロペンタンアミン(1.2等量)と反応させて142(2.4 mg, M + 1434.1)を得た。

30

【0260】

実施例143 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-((E)-2-メタンスルホニル-ビニル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン143

DMF(10 mL)中の、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.36 g, 0.92 mmol)、ビニルメチルスルホン(0.24 mL, 2.8 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(64 mg, 0.092 mmol)及びトリエチルアミン(0.64 mL, 4.6 mmol)の混合物を、16時間アルゴン雰囲気下で加熱した。反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(40 gカラム、0-100% EtOAc/ヘプタン)によって精製して280 mg(収率73%)の143を得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 417(M + H). ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.59(d, J = 2.0, 1H), 8.11(s, 1H), 7.71(dd, J = 8.4, 2.1, 1H), 7.59-7.26(m, 2H), 7.17(d, J = 8.4, 1H), 5.88-5.67(m, 1H), 4.43(t, J = 4.8, 2H), 3.48(dd, J = 12.3, 7.5, 2H), 3.12(s, 1H), 1.58(d, J = 6.6, 6H)

40

【0261】

実施例144 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-

50

ベンゾ[e]アズレン 144

114の手順に従い、8-ブロモ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させて144を得た。MS(ESI+)449.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 12.96(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.90-7.83(m, 1H), 7.74-7.66(m, 1H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.26(d, J = 1.5, 1H), 7.16(dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 4.33(t, J = 4.9, 2H), 3.41(t, J = 4.9, 2H)

【0262】

実施例145 2-(4-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール145

N,N-ジメチルホルムアミド(1.8mL, 0.023mol)中の1-イソプロピル-5-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾール(0.23g, 0.61mmol)及び炭酸セシウム(0.40g, 0.0012mol)の溶液を、室温で5分間攪拌した。2-ブロモエタノール(0.086mL, 0.0012mol)を加え、反応物を一晩110に加熱した。混合物を室温まで冷却した。酢酸エチル及び水を加え、水層を酢酸エチルを用いて3x抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して101.8mgの145を無色固形物として得た。MS(ESI+)422.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.21(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.66(d, J = 8.2, 1H), 7.52(s, 1H), 7.32(dd, J = 8.2, 1.6, 1H), 7.27(d, J = 1.5, 1H), 5.10-4.95(m, 1H), 4.90(t, J = 5.3, 1H), 4.34(t, J = 5.0, 2H), 4.15(t, J = 5.6, 2H), 3.77(q, J = 5.5, 2H), 3.29-3.24(m, 2H), 1.48(d, J = 6.5, 6H)

【0263】

実施例146 1-イソプロピル-5-(8-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-イル)-1H-1,2,4-トリアゾール146

114の手順に従い、55-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾールを3-メチルスルホニルフェニル硼酸と反応させて146を得た。MS(ESI+)466.1。

【0264】

実施例147 3-(2-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-8-イル)安息香酸147

114の手順に従い、55-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾールを3-カルボキシフェニル硼酸と反応させて147を得た。MS(ESI+)432.1

【0265】

実施例148 8-(3-メタンズルホニル-フェニル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン148

114の手順に従い、8-ブロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを3-メチルスルホニルフェニル硼酸と反応させて148を得た。MS(ESI+)507.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.44(d, J = 8.3, 1H), 8.31(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.14(d, J = 8.0, 1H)

10

20

30

40

50

), 7.93 (d, J = 7.8, 1H), 7.75 (t, J = 7.8, 1H), 7.67 (dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.55 (d, J = 1.7, 1H), 5.88 (q, J = 8.6, 2H), 4.45 (t, J = 4.9, 2H), 3.52 (t, J = 4.9, 2H), 3.32 (s, 3H)

【0266】

実施例 149 3-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-安息香酸 149

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを3-カルボキシフェニル硼酸と反応させて149を得た。MS(ESI+) 473.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 13.05(br, 1H), 8.42(d, J = 8.3, 1H), 8.30(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.00(d, J = 7.8, 1H), 7.96(d, J = 7.8, 1H), 7.65-7.54(m, 2H), 7.42(d, J = 1.6, 1H), 5.88(q, J = 8.6, 2H), 4.45(t, J = 4.9, 2H), 3.51(t, J = 4.9, 2H)

10

【0267】

実施例 150 2-(4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エタノール 150

20

N, N-ジメチルホルムアミド(1.5mL, 0.019mol)中の8-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.30g, 0.00072mol)及び炭酸セシウム(0.28g, 0.00086mol)の溶液を室温で5分間攪拌した。2-プロモエタノール(0.061mL, 0.00086mol)を加え、反応物を70℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル及び水を反応物に加えた。水層を酢酸エチルで3回抽出し、組み合わせた有機物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCで精製して150(48.4mg)を無色固形物として得た。MS(ESI+) 463.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.29(s, 1H), 8.27(d, J = 8.3, 1H), 8.24(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.44(dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.31(d, J = 1.5, 1H), 5.86(q, J = 8.7, 2H), 4.91(t, J = 5.3, 1H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 4.16(t, J = 5.6, 2H), 3.77(q, J = 5.6, 2H), 3.47(t, J = 4.9, 2H)

30

【0268】

実施例 151 2-(3-アミノ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-8-カルボキサミド 151

基本手順Dの記載と類似して、2-[5-アミノ-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸をエタノールアミンと反応させて151を逆相HPLCの後、無色固形物として得た(85mg)。LCMS: 484.1

40

【0269】

実施例 152 (4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-酢酸 152

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-酢酸エチルエステルと反応させて152を得た。MS(ESI

50

+) 4 7 7 . 0 . ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O) 1 3 . 6 1 - 1 2 . 6 9 (b r , 1 H) , 8 . 3 1 - 8 . 2 6 (m , 2 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (s , 1 H) , 7 . 4 4 (d d , J = 8 . 3 , 1 . 6 , 1 H) , 7 . 3 1 (d , J = 1 . 5 , 1 H) , 5 . 8 6 (q , J = 8 . 7 , 2 H) , 4 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 4 0 (t , J = 4 . 9 , 2 H) , 3 . 4 7 (t , J = 4 . 9 , 2 H)

【 0 2 7 0 】

実施例 1 5 3 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (2 - シアノ - エチル) - メチル - アミド 1 5 3

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) を 3 - (メチルアミノ) プロパンニトリル (1 . 2 等量) と反応させて 1 5 3 を得た (3 2 . 2 m g , M + 1 3 8 0 . 1) 。

10

【 0 2 7 1 】

実施例 1 5 4 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミド 1 5 4

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) を 2 - (メチルアミノ) エタノール (1 . 2 等量) と反応させて 1 5 4 を得た (1 0 . 4 m g , M + 1 3 7 1 . 1) 。

20

【 0 2 7 2 】

実施例 1 5 5 アゾカン - 1 - イル - [8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - イル] - メタノン 1 5 5

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) をアゾカン (1 . 2 等量) と反応させて 1 5 5 を得た (1 2 . 1 m g , M + 1 4 0 9 . 1) 。

【 0 2 7 3 】

実施例 1 5 6 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 ((R) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル - エチル) - メチル - アミド 1 5 6

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) を (R) - 2 - (メチルアミノ) - 1 - フェニルエタノール (1 . 2 等量) と反応させて 1 5 6 (1 9 . 1 m g , M + 1 4 4 7 . 1) を得た。

30

【 0 2 7 4 】

実施例 1 5 7 アゼチジン - 1 - イル - [8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - イル] - メタノン 1 5 7

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) をアゼチジン (1 . 2 等量) と反応させて 1 5 7 (1 5 . 9 m g , M + 1 3 5 3 . 0) を得た。

【 0 2 7 5 】

実施例 1 5 8 [8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル - メタノン 1 5 8

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) をピロリジン (1 . 2 等量) と反応させて 1 5 8 (1 7 . 7 m g , M + 1 3 6 7 . 1) を得た。

40

【 0 2 7 6 】

実施例 1 5 9 (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - [8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - イル] - メタノン 1 5 9

1 0 3 の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) を 1 -

50

メチルピペラジン(1.2等量)と反応させて159(17.7mg, M+1 396.0)を得た。

【0277】

実施例160 [4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン160

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を2-(ピペラジン-1-イル)エタノール(1.2等量)と反応させて160(20.9mg, M+1 426.1)を得た。

【0278】

実施例161 ピペリジン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン161

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をピペリジン(1.2等量)と反応させて161(17.9mg, M+1 381.2)を得た。

【0279】

実施例162 ((R)-2-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン162

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-ピペリジン-2-イルメタノール(1.2等量)と反応させて162(12.1mg, M+1 411.1)を得た。

【0280】

実施例163 ((R)-3-メチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン163

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-3-メチルピペリジン(1.2等量)と反応させて163(13.8mg, M+1 395.1)を得た。

【0281】

実施例164 (3,3-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン164

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を3,3-ジメチルピペリジン(1.2等量)と反応させて164(12.1mg, M+1 409.1)を得た。

【0282】

実施例165 ((R)-3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン165

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-ピペリジン-3-イルメタノール(1.2等量)と反応させて165(18.1mg, M+1 411.1)を得た。

【0283】

実施例166 (4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4

10

20

30

40

50

、5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン166

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をピペリジン-4-オール(1.2等量)と反応させて166(16.4mg, M+1397.1)を得た。

【0284】

実施例167 (4-メチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン167

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を4-メチルピペリジン(1.2等量)と反応させて167(15.8mg, M+1395.1)を得た。

10

【0285】

実施例168 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-(4-ピリジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン168

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(ピリジン-2-イル)ピペラジン(1.2等量)と反応させて168(19.8mg, M+1459.1)を得た。

20

【0286】

実施例169 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチル-(2-ピリジン-2-イル-エチル)-アミド169

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をN-メチル-2-(ピリジン-2-イル)エタンアミン(1.2等量)と反応させて169(14.4mg, M+1432.1)を得た。

【0287】

実施例170 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチル-フェネチル-アミド170

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をN-メチル-2-フェニルエタンアミン(1.2等量)と反応させて170(14.5mg, M+1431.1)を得た。

30

【0288】

実施例171 ((R)-2-メチル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン171

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-2-メチルピロリジン(1.2等量)と反応させて171(14.8mg, M+1381.1)を得た。

40

【0289】

実施例172 ((R)-3-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン172

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S

50

-ピペリジン-3-オール(1.2等量)と反応させて172(14.1mg, M+1397.1)を得た。

【0290】

実施例173 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸シクロヘキシル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド173

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を2-(シクロヘキシルアミノ)エタノール(1.2等量)と反応させて173(14.1mg, M+1439.1)を得た。

10

【0291】

実施例174 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチル-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-アミド174

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-N-メチル-1(テトラヒドロフラン-2-イル)メタンアミン(1.2等量)と反応させて174(18.4mg, M+1411.1)を得た。

【0292】

実施例175 (4-ジメチルアミノ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン175

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をN,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(1.2等量)と反応させて175(17.9mg, M+1424.1)を得た。

20

【0293】

実施例176 ((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン176

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-ピロリジン-3-オール(1.2等量)と反応させて176(16.8mg, M+1383.1)を得た。

30

【0294】

実施例177 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-(4-ピリミジン-2-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン177

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を2-(ピペラジン-1-イル)ピリミジン(1.2等量)と反応させて177(8.7mg, M+1460.1)を得た。

40

【0295】

実施例178 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-(2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']biピラジニル-4-イル)-メタノン178

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を2-(ピペラジン-1-イル)ピラジン(1.2等量)と反応させて178(8.7mg, M+1460.1)を得た。

50

【0296】

実施例179 1-{4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エタノン179

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(ピペラジン-1-イル)エタノン(1.2等量)と反応させて179(13.5mg, M+1424.1)を得た。

【0297】

実施例180 N-メチル-N-{(R)-1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピロリジン-3-イル}-アセトアミド180

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イル)アセトアミド(1.2等量)と反応させて180(24.3mg, M+1438.1)を得た。

【0298】

実施例181 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸((R)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)-メチルアミド181

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-3-(メチルアミノ)プロパン-1,2-ジオール(1.2等量)と反応させて181(14.9mg, M+1401.1)を得た。

【0299】

実施例182 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-メチルアミド182

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を2-メトキシ-N-メチルエタンアミン(1.2等量)と反応させて182(15.1mg, M+1385.1)を得た。

【0300】

実施例183 (4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン183

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をピペリジン-4-イルメタノール(1.2等量)と反応させて183(15.9mg, M+1411.1)を得た。

【0301】

実施例184 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-[4-((R)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-メタノン184

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をピペラジン-1-イル(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノン(1.2等量)と反応させて184(19.3mg, M+1480.1)を得た。

【0302】

実施例185 [4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-

10

20

30

40

50

メタノン 185

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(2-メトキシエチル)ピペラジン(1.2等量)と反応させて185(21.8mg, M+440.1)を得た。

【0303】

実施例186 [4-(2-メトキシ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン186

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン(1.2等量)と反応させて186(17.9mg, M+1487.1)を得た。

10

【0304】

実施例187 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸[(R)-1-(2,3-ジヒドロ-ベンゾフラン-2-イル)メチル]-メチル-アミド187

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-1-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-N-メチルメタンアミン(1.2等量)と反応させて187(16.8mg, M+1459.1)を得た。

20

【0305】

実施例188 2-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-エタノール188

ジオキサン(2mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300mg, 0.72mmol)、Pd(OAc)₂(20mg, 0.1mmol)、トリメチルシラニルオキシ-エチルアミン(190mg, 1.44mmol)、X-phos(70mg, 0.144mmol)、tert-ブトキシド(140mg, 1.44mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120度で6分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCで精製して64.8mgの188を得た。(収率=21%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.02(s, 1H), 7.51-7.45(m, 1H), 7.08-7.00(m, 4H), 6.24-6.22(d, J=8.8Hz, 1H), 4.17-4.15(m, 2H), 3.76-3.74(m, 2H), 3.45-3.42(m, 2H), 3.06-3.04(m, 2H)。LC-MS(ESI): m/z = 442[M+H]⁺

30

【0306】

実施例190 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン190

アセトニトリル/水(3mL, 3:1)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(100mg, 0.24mmol)、Cs₂CO₃(156.4mg, 0.48mmol)、Pd(dppf)Cl₂(17mg, 0.024mmol)及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(65mg, 0.30mmol)の混合物を2分間N₂で脱気し、次いでマイクロ波照射下で150度で15分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLCによって精製して23mgの190(収率=21%)を得た。¹H NMR(MeOD, 400MHz): 8.19(s, 1H), 7.94(

40

50

s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.68-7.62 (m, 2 H), 7.44-7.24 (m, 5 H), 4.31-4.28 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.16-3.14 (m, 2 H) LC-MS (ESI): m/z = 463 [M + H]⁺

【0307】

実施例 191 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-9-(5-メチル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 191

128の手順に従い、実施例6からの9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び5-メチルピリジン-3-イルボロン酸を反応させて191(0.027g, 17%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.73(d, J = 2.4, 2H), 8.42(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.69(dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.20(d, J = 8.4, 1H), 5.82(dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.43(t, J = 4.8, 2H), 3.56-3.39(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.58(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 404.0 (M + H)

10

【0308】

実施例 192 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ベンゼンスルホンアミド 192

128の手順に従い、実施例6からの9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び4-スルファモイルフェニルボロン酸を反応させて192(0.034g, 19%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.75(d, J = 2.3, 1H), 8.02(d, J = 8.4, 2H), 7.94(s, 1H), 7.75(t, J = 12.6, 2H), 7.51(dt, J = 13.0, 6.5, 1H), 7.19(d, J = 8.4, 1H), 5.86(dt, J = 13.3, 6.7, 1H), 4.82(s, 2H), 4.47(t, J = 4.9, 2H), 3.47(t, J = 4.9, 2H), 1.65(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 468.1 (M + H)

20

【0309】

実施例 193 2-メチル-1-(4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール 193

114の手順に従い、8-ブromo-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールを反応させて193を得た。MS(ESI+) 491.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.29(s, 1H), 8.27(d, J = 8.3, 1H), 8.18(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.45(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.31(d, J = 1.7, 1H), 5.86(q, J = 8.7, 2H), 4.71(s, 1H), 4.39(t, J = 5.0, 2H), 4.03(s, 2H), 3.47(t, J = 5.0, 2H), 1.10(s, 6H).

30

40

【0310】

実施例 194 (4-ベンゾイル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 194

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をフェニル(ピペラジン-1-イル)メタノン(1.2等量)と反応させて194(M + 1486.0)を得た。

50

【0311】

実施例195 (4-シクロプロピルメチル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン195

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(シクロプロピルメチル)ピペラジン(1.2等量)と反応させて195(M+1436.0)を得た。

【0312】

実施例196 4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-カルボン酸ジメチルアミド196

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をN,N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド(1.2等量)と反応させて196(M+453.0)を得た。

【0313】

実施例197 (R)-オクタヒドロ-ピリド[1,2-a]ピラジン-2-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン197

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-オクタヒドロ-1H-ピリド[1,2-a]ピラジン(1.2等量)と反応させて197(M+1436.0)を得た。

【0314】

実施例198 [4-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン198

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(6-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン(1.2等量)と反応させて198(M+1473.0)を得た。

【0315】

実施例199 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-{4-[(R)-1-(テトラヒドロフラン-2-イル)メチル]-ピペラジン-1-イル}-メタノン199

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-1-((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)ピペラジン(1.2等量)と反応させて199(M+1466.0)を得た。

【0316】

実施例200 (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン200

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(メチルスルホニル)ピペラジン(1.2等量)と反応させて200(M+1460.0)を得た。

【0317】

実施例201 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-

10

20

30

40

50

アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-メタノン201

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン(1.2等量)と反応させて201(M+1449.0)を得た。

【0318】

実施例202 ((R)-3-ジエチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン202

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-N,N-ジエチルピロリジン-3-アミン(1.2等量)と反応させて202(M+1438.0)を得た。

【0319】

実施例203 (4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン203

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を4,4-ジフルオロピペリジン(1.2等量)と反応させて203(M+1417.0)を得た。

【0320】

実施例204 [4-((2R,6R)-2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン204

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(3S,5S-3,5-ジメチル-4-(ピペリジン-4-イル)モルホリン(1.2等量)と反応させて204(M+1494.0)を得た。

【0321】

実施例205 [4-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン205

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(4-メチルピペラジン-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン(1.2等量)と反応させて205(M+1507.0)を得た。

【0322】

実施例206 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)-ピペリジン-1-イル]-メタノン206

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をピペリジン-4-イル(ピロリジン-1-イル)メタノン(1.2等量)と反応させて206(M+1478.0)を得た。

【0323】

実施例207 (4-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン207

10

20

30

40

50

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)をシクロプロピル(ピペリジン-4-イル)メタノン(1.2等量)と反応させて207(M+1450.0)を得た。

【0324】

実施例208 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-(4-ピリジン-4-イル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-メタノン208

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を1-(ピリジン-4-イル)-1,4-ジアゼパン(1.2等量)と反応させて208(M+1473.0)を得た。

10

【0325】

実施例209 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド209

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を2-(イソプロピルアミノ)エタノール(1.2等量)と反応させて209(10.8mg, M+1399.1)を得た。

20

【0326】

実施例210 ((R)-3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン210

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3アミン(1.2等量)と反応させて210(M+1410.0)を得た。

【0327】

実施例211 2-メチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロピオン酸211

30

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルと反応させて211を得た。MS(ESI+)505.1

【0328】

実施例212 2-{[2-(4-イソプロピル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミノ}-アセトアミド212

40

MeOH(4mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド(86mg, 0.25mmol)の懸濁液にグリシンアミド塩酸塩(140mg, 1.26mmol)を加え、混合物を30分間攪拌した。AcOH(2滴)、次いで水素化ホウ素ナトリウム(14mg, 0.38mmol)を加え、反応混合物を65時間攪拌した。更に、水素化ホウ素ナトリウム(10mg)を加え、反応物を更に20時間攪拌した。水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液(15mL)を加え、MeOHを真空中で除去した。水相をDCM(x3)を用いて抽出し、組み合わせた有機物層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, EtOAc中0-6%

50

MeOH、次いでDCM中0-5%2MのNH₃/MeOH)によって精製して212を黄色固形物(30mg, 30%)として得た。LCMS: R_T = 5.43分, [M+H]⁺ = 399.1H NMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.93(1H, s), 8.23(1H, d, J = 8.10Hz), 7.25(1H, s), 7.11(1H, dd, J = 8.16, 1.70Hz), 7.01(1H, d, J = 1.75Hz), 5.52-5.40(1H, m), 4.33(2H, t, J = 5.05Hz), 3.65(2H, s), 3.39(2H, t, J = 5.11Hz), 3.01(2H, s), 1.54(6H, d, J = 6.71Hz)

【0329】

実施例213 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-((R)-3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン213

10

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を(S)-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン(1.2等量)と反応させて213(15.8mg, M+1 435.1)を得た。

【0330】

実施例214 [4-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-ピペリジン-1-イル]-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン214

20

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を4-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピペリジン(1.2等量)と反応させて214(11.8mg, M+1 493.1)を得た。

【0331】

実施例215 (4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン215

103の手順に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50.0mg, 0.2mmol)を4-メトキシピペリジン(1.2等量)と反応させて215(19.6mg, M+1 411.1)を得た。

30

【0332】

実施例216 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-((R)-2-ピリジン-2-イルメチル-ピロリジン-1-イル)-メタノン216

実施例103に従い、室温で、DMF中のよく攪拌された8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(50mg, 0.20mmol)の溶液に、(R)-2-(ピロリジン-2-イルメチル)ピリジン(0.24mmol)を加え、次いでDIPEA(0.056ml, 0.32mmol)を加えた。最後にHATU(0.067grams, 0.18mmol)を加え、反応混合物を50で4時間スラリーとして加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、大量のEtOAcに採り、有機相を希釈水性重炭酸塩、水、及び次いで生理食塩水で洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、次いで残存物に濃縮した。粗材料を分取用RP-HPLCによって精製して216を凍結乾燥固形物として得た。MS:(ESI⁺) = 458.5

40

【0333】

実施例217 4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-スルホン酸ジメチルアミド217

実施例216に従い、良く攪拌した8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及びN,N-ジメチルピペラジン-1-スルホンアミドの溶液を反応させて217を得た。MS:(ESI⁺) = 48

50

9 . 1 .

【 0 3 3 4 】

実施例 2 1 8 2-メチル-1-{ 4-[8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-プロパン-1-オン 2 1 8

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び N , N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミドの溶液を反応させて 2 1 8 を得た。MS : (ESI+) = 4 5 2 . 1

【 0 3 3 5 】

実施例 2 1 9 ((R)-3-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-[8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 2 1 9

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び (R)-2-メトキシピペリジンの溶液を反応させて 2 1 9 を得た。MS : (ESI+) = 4 1 1 . 1

【 0 3 3 6 】

実施例 2 2 0 1-[8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペリジン-4-カルボニトリル 2 2 0

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及びピペリジン-4-カルボニトリルの溶液を反応させて 2 2 0 を得た。MS : (ESI+) = 4 0 6 . 0

【 0 3 3 7 】

実施例 2 2 1 (3 , 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-イル)-[8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 2 2 1

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び 3 , 3-ジフルオロアゼチジンの溶液を反応させて 2 2 1 を得た。MS : (ESI+) = 3 8 9 . 0

【 0 3 3 8 】

実施例 2 2 2 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸((S)-1-イソプロピル-ピロリジン-3-イルメチル)-メチル-アミド 2 2 2

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び (S)-1-(1-イソプロピルピロリジン-3-イル)-N-メチルメタンアミンの溶液を反応させて 2 2 2 を得た。MS : (ESI+) = 4 5 2 . 2

【 0 3 3 9 】

実施例 2 2 3 ((R)-3-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 2 2 3

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び (S)-3-(メトキシメチル)ピペリジンの溶液を反応させて 2 2 3 を得た。MS : (ESI+) = 4 2 5 . 1

【 0 3 4 0 】

実施例 2 2 4 (4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 2 2 4

実施例 2 1 6 に従い、良く攪拌した 8-(1 H-ピラゾール-4-イル)-4 , 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び 4-(メトキシメチル

10

20

30

40

50

)ピペリジンの溶液を反応させて224を得た。MS:(ESI+)=425.1

【0341】

実施例225 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチル-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エチル)-アミド225

実施例216に従い、良く攪拌した8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び2-(メチルアミノ)-1-モルホリン o エタノンの溶液を反応させて225を得た。MS:(ESI+)=454.1

【0342】

実施例226 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-(4-ピリジン-3-イル-ピペラジン-1-イル)-メタノン226

実施例216に従い、良く攪拌した8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び1-(ピリジン-2-イル)ピペラジンの溶液を反応させて226を得た。MS:(ESI+)=459.2

【0343】

実施例227 [8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-(4-ピリジン-2-イル-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-メタノン227

実施例216に従い、良く攪拌した8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び1-(ピリジン-2-イル)-1,4-ジアゼパンの溶液を反応させて227を得た。MS:(ESI+)=473.1

【0344】

実施例228 ((R)-3-モルホリン-4-イル-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン228

実施例216に従い、良く攪拌した8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び(R)-4-(ピロリジン-3-イル)モルホリンの溶液を反応させて228を得た。MS:(ESI+)=453.1

【0345】

実施例229 2,2,2-トリフルオロ-1-{4-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペラジン-1-イル}-エタノン229

実施例216に従い、良く攪拌した8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び2,2,2-トリフルオロ-1-(ピペラジン-1-イル)エタノンの溶液を反応させて229を得た。MS:(ESI+)=478.1

【0346】

実施例230 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(4-メタンスルホニル-フェニル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン230

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び4-(メチルスルホニル)フェニル硼酸を反応させて230(0.072g, 40%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.77(d, J=2.3, 1H), 8.03(d, J=8.4, 2H), 7.94(s, 1H), 7.82(d, J=8.4, 2H), 7.59-7.48(m, 1H), 7.20(d, J=8.4, 1H), 5.94

10

20

30

40

50

- 5.79 (m, 1H), 4.48 (t, J = 4.9, 2H), 3.46 (dd, J = 10.7, 5.8, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.6, 6H). MS (ESI (+)): m/z 467.1 (M+H)

【0347】

実施例 231 { 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル }-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチル]-アミン 231

ジオキササン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エタンアミン(121 mg, 0.936 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120 で5分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCで精製して180 mgの231を得た。(収率 = 48%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.41 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 3H), 6.88 (s, 1H), 6.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 10H), 2.42 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 524 [M+H]⁺

【0348】

実施例 232 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-9-(3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2H-[1, 2']biピリジニル-5'-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 232

249に対する手順からの2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470 mg, 1.0 mmol)、ピペリジン(102 mg, 1.2 mmol)、DIPEA(340 mg, 3 mmol)及びNMP(4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150 °Cで120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL × 3)によって抽出した。組み合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して232(46.2 mg、収率: 8.5%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.74 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.18 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.16 (s, 2H), 1.63-1.57 (m, 4H) ESI-MS: m/z = 543 [M+H]⁺

【0349】

実施例 233 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 233

9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)、2-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(282 mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol)及びCH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)を10 mL密封管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で120 で20分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物をDCM(20 mL × 3)によって抽出した。組み合わせた有機物層をNa₂SO₄で

10

20

30

40

50

乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して 233 (87.2 mg、収率：17%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.81 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.17 (s, 2H). ESI-MS: m/z = 490 [M + H⁺]

【0350】

実施例 234 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-メトキシフェニル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 234

128 の手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 2-メトキシフェニル硼酸を反応させて 234 (0.087 g, 54%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 31.7, 7.5, 3H), 7.09 (dt, J = 14.7, 9.8, 3H), 5.82-5.69 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 1.51 (d, J = 6.5, 6H). MS (ESI(+)): m/z 419.1 (M + H)

【0351】

実施例 235 8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 235

DCM (6.5 mL) 中の 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.5 g, 1.1 mmol) の溶液を TFA (6.5 mL) で処理した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残存物を DCM と共沸混合させ、次いで DCM に溶解し、水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (x 2)、次いでラインで洗浄した。混合物を相分離カートリッジを通過させ、真空中で濃縮して 235 を薄橙色ガム (397 mg, quant.) として得た。LCMS: R_T = 3.13 分, [M + H]⁺ = 368. ¹H NMR (ppm) (DMSO-d₆): 9.34 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.19 Hz), 8.06 (1H, d, J = 0.58 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.24, 1.89 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.84 Hz), 5.82-5.72 (1H, m), 4.36-4.30 (2H, m), 4.25-4.17 (2H, m), 4.13-3.97 (3H, m), 3.43-3.37 (2H, m), 1.50 (6H, d, J = 6.59 Hz).

【0352】

実施例 236 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 236

亜鉛 (151 mg, 2.31 mmol) をアルゴンの雰囲気下で DMA (0.4 mL) 中において攪拌した。クロロトリメチルシラン (25 μL, 0.20 mmol) 及び 1, 2-ジプロモエタン (20 μL, 0.2 mmol) を加え (軽発熱性)、混合物を室温で 15 分間攪拌した。DMA (1 mL) 中の 3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.5 g, 1.8 mmol) の溶液を導入し、反応物を更に 30 分間室温で攪拌させた。一方、ジクロロメタンとの [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) の錯体 (1:1) (68 mg, 0.083 mmol)、ヨウ化銅 (I) (32 mg, 0.166 mmol) 及び実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン (0.65 g, 1.66 mmol) を DMA (2.5 mL) 中において混合し、10 分間アルゴン下で攪拌した。その後、有機亜鉛試薬溶液をシリンジによってこの混合物に移した。得られた緑色反応混合物を 80 °C で攪拌し、この再これは黄色に変わった。攪

10

20

30

40

50

拌を20時間続けた。この時点で、LCMSは表題化合物へのおよそ33%の転換を示した。混合物をEtOAc(25mL)及び1NのHCl(25mL)で希釈し、層を分割した。水層をEtOAc(2×10mL)で抽出し、組み合わせた有機物部分をラインで一度洗浄した。抽出物をMgSO₄で乾燥させ真空中で濃縮した。残存物を逆相HPLCによって精製して236(35mg、収率5%)を得た。LC/MS(ESI+): m/z 468.2(M+H). ¹H NMR(400MHz, DMSO) 1.228(d, J=2.0Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.20(dd, J=8.2, 2.1Hz, 1H), 7.03(d, J=8.2Hz, 1H), 5.84(dt, J=13.2, 6.5Hz, 1H), 4.35(dd, J=17.3, 12.5Hz, 4H), 3.82(s, 3H), 3.44(t, J=4.9Hz, 2H), 1.58(t, J=9.5Hz, 6H), 1.41(s, 9H).

10

【0353】

実施例237 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(5-メタンスルホニル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン237

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イルボロン酸を反応させて237(0.053g, 30%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) 9.28(d, J=2.0, 1H), 9.07(d, J=1.8, 1H), 8.82(d, J=2.2, 1H), 8.56(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.87(dd, J=8.4, 2.3, 1H), 7.27(d, J=8.4, 1H), 5.87(dt, J=13.0, 6.5, 1H), 4.45(t, J=4.8, 2H), 3.50(t, J=4.8, 2H), 3.41(s, 3H), 1.59(d, J=6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 468.1(M+H)

20

【0354】

実施例238 8-(1-メタンスルホニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン238

塩化メチレン(3mL, 0.05mol)及びクロロホルム(2mL, 0.02mol)中の8-(1H-ピラゾール-4-イル)-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.200g, 0.000478mol)を有する丸底フラスコに、トリエチルアミン(0.080mL, 0.00057mol)及びメタンスルホニルクロライド(0.088mL, 0.00114mol)を加えた。反応物を40℃で6時間攪拌した。混合物を水、次いでラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。粗物をシリカゲル上に固体として搭載し、フラッシュクロマトグラフィー(DCM中1-10%MeOH)、次いで逆相HPLCによって精製して238(16.5mg)を無色固形物として得た。MS(ESI+) 497.0. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.88(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.33(d, J=8.3, 1H), 8.30(s, 1H), 7.65(dd, J=8.3, 1.6, 1H), 7.55(d, J=1.5, 1H), 5.86(q, J=8.7, 2H), 4.42(t, J=4.9, 2H), 3.58(s, 3H), 3.49(t, J=4.9, 2H)

30

40

【0355】

実施例239 9-(2-イソプロポキシ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン239

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-イソプロポキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを反応させて239(0.102g, 59%)を得た。¹H NMR(

50

400 MHz, DMSO) 8.53 (d, J = 2.2, 1H), 8.23-8.03 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.2, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 5.72 (dt, J = 13.3, 6.6, 1H), 5.35 (dt, J = 12.3, 6.2, 1H), 4.43 (t, J = 4.9, 2H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H), 1.50 (d, J = 6.6, 6H), 1.29 (d, J = 6.2, 6H). MS (ESI(+)): m/z 448.1 (M+H)

【0356】

実施例 240 2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-アセトアミド 240

テトラヒドロフラン(2.0 mL, 0.025 mol)中の(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-酢酸(0.150 g, 0.000315 mol)を有する丸底フラスコにN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.33 mL, 0.0019 mol)、塩化アンモニウム(0.10 g, 0.0019 mol)及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロリン酸(HATU)(0.24 g, 0.00063 mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム及び酢酸エチル間で分配した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ濃縮させた。粗物を逆相HPLCによって精製して240(31.5 mg)を無色固形物として得た。MS (ESI+) 476.1。

【0357】

実施例 241 N,N-ジメチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-アセトアミド 241

240の手順に従い、(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-酢酸をジメチルアミンと反応させて241を得た。MS (ESI+) 504.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.31-8.26 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.31 (d, J = 1.4, 1H), 5.87 (q J = 8.7, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.40 (t, J = 4.9, 2H), 3.47 (t, J = 4.9, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.87 (s, 3H)。

【0358】

実施例 242 2-((2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル)-メチル-アミノ)-エタノール 242

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、メチル-(2-トリメチルシラニルオキシ-エチル)-アミン(211 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で125 °Cで7分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(EtOAc:PE = 2:1)によって精製して85 mgの242を得た。(収率 = 26%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.01-8.00 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.13-7.00 (m, 4H), 6.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.17-4.15 (m, 2H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.30-2.26 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 456 [M+H]⁺。

10

20

30

40

50

【0359】

実施例243 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン243

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、1-イソプロピル-ピペラジン(164 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120 で2.5分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して80 mgの243を得た。(収率=22%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.02(s, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.09-6.99(m, 4H), 6.46(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.18-4.12(m, 2H), 3.42-3.40(m, 3H), 3.05-3.03(m, 2H), 2.12-2.06(m, 2H), 1.56-1.50(m, 3H), 1.10-1.04(m, 3H)。LC-MS(ESI): m/z = 509 [M+H]⁺。

10

【0360】

実施例244 4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ブタン-2-オール244

246の手順に従い、4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ブタ-3-イン-2-オールを9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びブタ-3-イン-2-オールから調製し(収率:93%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.32(s, 1H), 7.93(dd, J=5.6, 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.33(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.95(s, 1H), 5.59(d, J=5.2 Hz, 1H), 4.64(q, J=5.6, 6.8 Hz, 1H), 4.32(t, J=4.0 Hz, 2H), 3.13(t, J=4.4 Hz, 2H), 1.42(d, J=6.4 Hz, 3H), ESI-MS:(m/z)=451 [M+H]⁺、水素化して244を得た。収率:38%。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.26(s, 1H), 7.89-7.84(m, 1H), 7.70-7.65(m, 1H), 7.40(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.07(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 4.44(s, 1H), 4.23(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.58-3.56(m, 1H), 3.13(t, J=4.8 Hz, 2H), 2.71-2.63(m, 2H), 1.69-1.61(m, 2H), 1.05(d, J=6.4 Hz, 3H)。LC-MS(ESI): m/z = 455 [M+H]⁺

20

30

【0361】

実施例245 4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ブタン-1-オール245

246の手順に従い、9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びブタ-3-イン-1-オールをパラジウム触媒作用下で反応させて4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ブタ-3-イン-1-オールを得て(収率:81%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.31(s, 1H), 7.94-7.88(m, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.43-7.

40

50

3.8 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.31 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.12 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 451 [M + H]⁺、これを水素化して245を得た。収率：43%。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.27 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.23 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.44-1.38 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 455 [M + H]⁺

【0362】

実施例246 (3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-プロピル)-ジメチル-アミン246

窒素下、乾燥DMF(3mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(500mg, 1.2mmol)、及びジメチル-プロパ-2-イニル-アミン(150mg, 1.8mmol)の混合物にK₂CO₃(498mg, 3.6mmol)、CuI(11mg, 0.06mmol)、1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン(99mg, 0.24mmol)及びPd(OAc)₂(27mg, 0.12mmol)を加えた。反応混合物をマイクロ波下で110℃で40分間加熱した。室温まで冷却し、得られた混合物を水に注ぎ、EtOAcを用いて抽出した。有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 1:1)によって精製して、(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-プロパ-2-イニル)-ジメチル-アミンを黄色固形物として得た(530mg、収率95%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.31 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.31 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.14 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H). ESI-MS: (m/z) = 464 [M + H]⁺。

MeOH(20mL)中の(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-プロパ-2-イニル)-ジメチル-アミン(200mg, 0.43mmol)、10% Pd/C(20mg)の混合物を、一晚室温で、H₂ 雰囲気(50psi)下で攪拌した。濾過し、濃縮して246(26mg、収率：13%)を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.08 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.29 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.82-2.77 (m, 4H), 2.57 (s, 6H), 2.15-2.08 (m, 2H). ESI-MS: (m/z) = 468 [M + H]⁺

【0363】

実施例247 N-(5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イル)-アセトアミド247

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416mg, 1.0mmol)、N-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド(314mg, 1.2mmol)、Cs₂

10

20

30

40

50

CO₃ (650 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.10 mmol) 及び CH₃CN-H₂O (1:1, 4 mL) を 10 mL の密封された管に加え、混合物をマイクロ波によって N₂ 下で 120 °C で 20 分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物を DCM (20 mL × 3) によって抽出した。組合せた有機物層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して 247 (77 mg、収率: 15%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.062 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.42 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89-7.81 (m, 3H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.1 (s, 2H), 2.08 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 517 [M + H⁺]

【0364】

実施例 248 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 248

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (4.16 g, 10 mmol)、4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-モルホリン (350 mg, 12 mmol)、Cs₂CO₃ (650 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 0.10 mmol) 及び CH₃CN-H₂O (1:1, 4 mL) を 50 mL の密封管に加え、混合物をマイクロ波によって N₂ 下で 80 °C で 60 分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物を DCM (50 mL × 3) によって抽出した。組合せた有機物層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 TLC によって精製して 248 (98.1 mg、収率: 18%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.75 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.11 (s, 2H). ESI-MS: m/z = 545 [M + H⁺]

【0365】

実施例 249 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 249

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (4.16 g, 10 mmol)、2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン (2.67 g, 12 mmol)、Cs₂CO₃ (6.50 g, 20 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (730 mg, 1.0 mmol) 及び CH₃CN-H₂O (1:1, 40 mL) を 50 mL の密封管に加え、混合物を N₂ 下で 80 °C で 60 分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物を DCM (50 mL × 3) によって抽出した。組み合わせた有機物層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 TLC によって精製して 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (4.0 g、収率: 84%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.68 (s, 1H), 8.43 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 8.12-8.01 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 1H), 7.84 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.26 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 478 [M + H⁺]

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-

10

20

30

40

50

(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470 mg, 1.0 mmol)、1-メチル-ピペラジン(120 mg, 1.2 mmol)、DIPEA(340 mg, 3 mmol)及びNMP(4 mL)を10 mLの密封管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150 で120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL × 3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して249(315 mg、収率：57%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.04(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.42(t, J = 2 Hz, 1H), 7.90-7.88(m, 1H), 7.76-7.78(m, 2H), 7.46-7.40(m, 1H), 7.38(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14(m, 1H), 6.91(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26(s, 2H), 3.50(s, 3H), 3.10(s, 2H), 2.38(s, 4H), 2.18(s, 3H). ESI-MS: m/z = 558 [M + H⁺].

【0366】

実施例250 {2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミン250

ジオキササン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、テトラヒドロ-ピラン-4-イルアミン(145 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でパブリングし、次いでマイクロ波照射下で120 で2.5分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して80 mgの250を得た。(収率 = 29%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.03(s, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.09-6.99(m, 4H), 6.18(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.06-4.02(m, 1H), 3.96-3.90(m, 2H), 3.84-3.76(m, 1H), 3.50-3.41(m, 2H), 3.06-3.03(m, 2H), 1.48-1.40(m, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 482 [M + H]⁺

【0367】

実施例251 9-シクロペンチル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン251

DCMとの1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(8.45 mg, 0.0104 mmol)、ヨウ化銅(I)(3.94 mg, 0.0207 mmol)及び実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.081 g, 0.21 mmol)をDMA(2.5 mL)において混合し、アルゴン下で10分間攪拌し、シクロペンチルプロモ亜鉛(THF中0.5 M, 0.42 mL, 0.21 mmol)をシリンジによってこの混合物に移した。反応を80 °Cで実行した。その後、室温まで冷却し、EtOAc及び1NのHClで希釈し、ワークアップした。逆相HPLCによって精製して251(8 mg、収率10%)を得た。LC/MS(ESI⁺): m/z 381 (M + H). ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.27(d, J = 2.0, 1H), 8.08(d, J = 16.1, 1H), 7.16(dd, J = 8.2, 2.1, 1H), 6.98(d, J = 8.2, 1H), 5.83(dt, J = 13.2, 6.7, 1H), 4.34(t, J = 5.0, 2H), 3.42(t, J = 5.0, 2H), 3.05(p, J = 8.3, 1H), 2.19-1.98(m, 2H), 1.73(ddd, J = 11.4, 6.9, 3.8, 4H), 1.61-1.48(m, 8H).

【0368】

実施例252 (4-tert-ブチル-ピペリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イ

10

20

30

40

50

ル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 252

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び 4-tert-ブチルピペリジンの溶液を良く攪拌させて 252 を得た。MS : (ESI+) = 427.1

【0369】

実施例 253 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸ジエチルアミド 253

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及びジエチルアミンの溶液を良く攪拌させて 253 を得た。MS : (ESI+) = 369.1

10

【0370】

実施例 254 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸イソブチル-メチル-アミド 254

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び N, 2-ジメチルプロパン-1-アミンの溶液を良く攪拌させて 254 を得た。MS : (ESI+) = 369.1

【0371】

実施例 255 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチル-(3-メチル-ブチル)-アミド 255

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び N, 3-ジメチルブタン-1-アミンの溶液を良く攪拌させて 255 を得た。MS : (ESI+) = 397.1

20

【0372】

実施例 256 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-チオフェン-3-イル)-メチル-アミド 256

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び N-(1, 1-ジオキシドテトラヒドロチエン-3-イル)-N-メチルアミンの溶液を良く攪拌させて 256 を得た。MS : (ESI+) = 445.1

30

【0373】

実施例 257 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸メチル-(1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミド 257

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び 1-メチルピロリジン-3-アミンの溶液を良く攪拌させて 257 を得た。MS : (ESI+) = 410.1

【0374】

実施例 258 2-(4-{2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エタノール 258

マイクロウェーブ用バイアルに、アセトニトリル(1 mL, 0.02 mol)及び水(2 mL, 0.1 mol)中の 8-プロモ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.300 g, 0.000650 mol)及び酢酸カリウム(0.1915 g, 0.001951 mol)を加えた。反応物を十分に脱気し、N₂を5分間パージした。アセトニトリル(1 mL, 0.02 mol)中の 1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.2724 g, 0.0008455 mol)の溶液、次いでテト

40

50

ラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.07515 g, 6.504 E-5 mol)を加え、バイアルを直ちに密封した。反応物をマイクロ波で140 で20分間加熱した。混合物を塩化メチレンで希釈し、セライトを通して濾過した。飽和NH₄Clを加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ濃縮した。粗物を塩化メチレン(7 mL, 0.1 mol)に溶解し、塩化水素(ジオキササン中4 N, 0.38 mL, 0.001517 mol)を滴下した。反応物を室温で1時間攪拌した。

混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム及び塩化メチレン間で分配し、塩化メチレンを用いて3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して258(156.6 mg)を固形物として得た。MS(E SI +)493.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.42(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.89-7.83(m, 1H), 7.76-7.65(m, 1H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.22(d, J = 1.5, 1H), 7.12(dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 4.89(t, J = 5.3, 1H), 4.33(t, J = 4.8, 2H), 4.15(t, J = 5.6, 2H), 3.76(q, J = 5.5, 2H), 3.41(t, J = 4.9, 2H)

【0375】

実施例259 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン259

395の手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩及びメタンスルホニルクロライドを反応させた。反応混合物を、水系ワークアップを行わず、シリカカラムに直接搭載して、259を白色固形物(67 mg, 84%)として単離した。LCMS: R_T = 10.97分, [M+H]⁺ = 446.1H NMR (ppm)(CDCl₃): 8.36(1H, d, J = 8.20 Hz), 7.90(1H, d, J = 0.68 Hz), 7.16(1H, dd, J = 8.24, 1.88 Hz), 7.02(1H, d, J = 1.85 Hz), 5.93-5.83(1H, m), 4.42-4.36(2H, m), 4.30-4.22(2H, m), 4.10-4.03(2H, m), 3.83-3.73(1H, m), 3.43-3.37(2H, m), 2.90(3H, s), 1.61(6H, d, J = 6.63 Hz)

【0376】

実施例260 (3-メチルアミノ-ピロリジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン260

実施例216に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及びN-メチルピロリジン-3-アミンを良く攪拌させて260を得た。MS:(ESI+) = 396.1

【0377】

実施例261 [1, 4]ジアゼパン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン261

実施例216に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び1, 4-ジアゼパンを良く攪拌させて261を得た。MS:(ESI+) = 382.1

【0378】

実施例262 ピペラジン-1-イル-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン262

実施例216に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及びピペラジンを良く攪拌させて262を得た。MS:(ESI+) = 382.1

10

20

30

40

50

【0379】

実施例 263 1-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル]-ピペリジン-3-カルボン酸 263

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及びピペリジン-3-カルボン酸を良く攪拌させて 263 を得た。MS:(ESI+)=396.1

【0380】

実施例 264 (3-メチル-ピペラジン-1-イル)-[8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル]-メタノン 264

実施例 216 に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び 2-メチルピペラジンを良く攪拌させて 264 を得た。MS:(ESI+)=396.1

10

【0381】

実施例 265 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 265

128 の手順に従い、実施例 6 からの 9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イルボロン酸を反応させて 265 (0.058 g, 25%) を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 9.30(d, J=2.2, 1H), 8.28(d, J=8.0, 1H), 8.19(t, J=7.9, 1H), 8.12(s, 1H), 8.04(dd, J=8.5, 2.3, 1H), 7.82(t, J=17.9, 1H), 7.23(d, J=8.5, 1H), 5.93(dt, J=13.2, 6.7, 1H), 4.45(t, J=4.9, 2H), 3.50(t, J=4.8, 2H), 1.57(d, J=6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 458.1(M+H)

20

【0382】

実施例 266 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 266

128 の手順に従い、実施例 6 からの 9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 4-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を反応させて 266 (0.045 g, 28%) を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.61(d, J=2.1, 1H), 8.50(d, J=6.0, 2H), 7.92(s, 1H), 7.46(dd, J=8.3, 2.2, 1H), 7.15(d, J=8.4, 1H), 6.93(d, J=5.7, 1H), 5.84(dt, J=13.3, 6.6, 1H), 4.46(t, J=5.0, 2H), 3.91(s, 3H), 3.45(t, J=5.0, 2H), 1.59(d, J=6.7, 6H). MS(ESI(+)): m/z 420.1(M+H)

30

【0383】

実施例 267 8-(6-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド 267

マイクロウェーブ用バイアルに、2Mの炭酸ナトリウム(0.500 mL)及び ACN(0.636 mL)中の 8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド(0.100 grams, 0.243 mmol)を加え、次いで 4-(2-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)エチル)モルホリン(0.292 mmol)を加えた。この溶液を、数分間溶液中を窒素をバブリングすることによって脱気した。最後にパラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加えて、バイアルに強く蓋をした。次いで反応混合物を 140 で 20 分間、Biotage

40

50

マイクロウェーブでフラッシュ加熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、有機物を水、次いで生理食塩水で洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させて固体に濃縮した。粗材料を分取用RP-HPLCによって精製して267を得た。MS:(ESI⁺)=495.1

【0384】

実施例268 8-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド268

実施例267に従い、8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド及び1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを反応させて268を得た。MS:(ESI⁺)=413.1

10

【0385】

実施例269 8-[1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド269

実施例267に従い、8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド及び4-(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)モルホリンを反応させて269を得た。MS:(ESI⁺)=512.2

20

【0386】

実施例270 8-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリミジン-5-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド270

実施例267に従い、8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド及び2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジンから270を得た。MS:(ESI⁺)=509.2。

30

【0387】

実施例271 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン271

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416mg, 1.0mmol)、2-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(282mg, 1.2mmol)、Cs₂CO₃(650mg, 2.0mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73mg, 0.10mmol)及びCH₃CN-H₂O(1:1, 4mL)を10mLの密封された管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で120℃で20分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物をDCM(20mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して271(270mg、収率:46%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 8.30-8.26(m, 2H), 8.15(d, J=6.8Hz, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(t, J=9.2Hz, 1H), 7.29-7.18(m, 2H), 4.33(s, 2H), 3.96(s, 3H), 3.16(s, 2H)。ESI-MS:m/z=490[M+H⁺]。

40

【0388】

実施例272 4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-

50

イル}-2-メチル-ブタン-2-オール 272

246の手順に従い、9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-メチルブタ-3-イン-2-オールから4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-2-メチル-ブタ-3-イン-2-オールを調製し(収率:69%。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.30(s, 1H), 7.93-7.877(m, 1H), 7.74-7.68(m, 1H), 7.43-7.37(m, 2H), 7.29(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.30(t, J=4.4 Hz, 2H), 3.12(t, J=4.4 Hz, 2H), 1.21(s, 6H). ESI-MS:(m/z)=465[M+H]⁺)、水素化して272を得た(収率:37%。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.26(s, 1H), 7.90-7.84(m, 1H), 7.69-7.63(m, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 7.27(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06-7.03(m, 2H), 4.22(t, J=4.8 Hz, 2H), 3.08(t, J=4.8 Hz, 2H), 2.68-2.63(m, 2H), 1.69-1.64(m, 2H), 1.10(s, 6H). LC-MS(ESI): m/z=469[M+H]⁺

10

【0389】

実施例273 (5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イル)-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン 273

20

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)、(2-モルホリン-4-イル-エチル)-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン(400 mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol)及びCH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で120 で20分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物をDCM(20 mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCで精製して273(97.5 mg、収率:17%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.61(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.91-7.87(m, 2H), 7.67-7.67(m, 2H), 7.37-7.35(m, 2H), 7.16(s, 2H), 7.21(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.60(d, J=8.8 Hz, 2H), 4.27(s, 2H), 3.28(s, 6H), 3.32(s, 4H), 3.11(s, 4H). ESI-MS:m/z=588[M+H]⁺

30

【0390】

実施例274 (5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イル)-(2-メタンシルホニル-エチル)-アミン 274

40

249に対する手順からの2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470 mg, 1.0 mmol)、2-メタンシルホニルエチルアミン(147, 1.2 mmol)、DIPEA(340 mg, 3 mmol)及びNMP(4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150 で120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物をDCM(20 mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して274(23.7 mg、収率:4.1%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.77(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.04-8.00(m, 2H), 7.84-7.77(m, 2H), 7.

50

2.9 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.23-3.21 (m, 2H), 3.10 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 581 [M + H⁺]

【0391】

実施例 275 { 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル }-(2-メトキシ-エチル)-アミン 275

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、2-メトキシ-エチルアミン(147 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120 °Cで2.5分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して110 mgの275を得た。(収率 = 34%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.10 (s, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.25-4.24 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 456 [M + H]⁺。

【0392】

実施例 276 { 2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル }-イソプロピル-アミン 276

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、イソプロピルアミン(80 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120 °Cで5分間攪拌した。混合物をセライト上で濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して80 mgの276(収率 = 25%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.01 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.09-6.99 (m, 3H), 6.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 1H), 3.06-3.04 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 6H). LC-MS(ESI): m/z = 439 [M + H]⁺。

【0393】

実施例 277 9-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド 277

9-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(57 mg, 0.138 mmol)、1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)エチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(67 mg, 0.208 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(16 mg, 0.0138 mmol)、水中1.5 mLの1 Mの酢酸カリウム、及び1.5 mLアセトニトリルをマイクロウェーブ用バイアルにおいて組合せ、140 °Cで20分間CEMマイクロウェーブに置いた。LCMSによって反応を完了した。2 MのHClを用いて反応物を希釈し、酢酸エチルによって生成物を抽出した。ワークアップの間、幾つかのTHP基が落ちた。

最終中間体は酢酸エチル相にあり、これを硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。ジクロロメタン中の0～10% MeOHでフラッシュ精製し、真空中で再び濃縮した。THP中間体をジオキサン中1MのHClで脱保護した(72時間にわたり5mL)。LCMSにより脱保護を完了した。真空中で濃縮し、HPLCによって精製して277(3.8mg、収率6%, M+1 443.1)を得た。

【0394】

実施例278 9-(2-アミノ-4-メチル-ピリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド278

277に対する手順に従い、9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(52.2mg, 0.127mmol)及び4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(35.8mg, 0.152mmol)を反応させて278(0.6mg、収率1% M+1 440.1)を得た。

【0395】

実施例279 9-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド279

277に対する手順に従い、9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(52.5mg, 0.128mmol)及び5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-アミン(33.7mg, 0.153mmol)を反応させて279(7.2mg、収率13%, M+1 425.1)を得た。

【0396】

実施例280 9-(4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド280

277に対する手順に従い、9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(52.3mg, 0.127mmol)及び4-メチルピリジン-3-イルボロン酸(21.0mg, 0.153mmol)を反応させて280(4.3mg、収率8%, M+1 424.1)を得た。

【0397】

実施例281 9-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド281

277に対する手順に従い、9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(53.4mg, 0.130mmol)及び5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-アミン(34.4mg, 0.156mmol)を反応させて281(6.6mg、収率12%, M+1 426.1)を得た。

【0398】

実施例282 9-(6-メチルアミノ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド282

277に対する手順に従い、9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(52.9mg, 0.129mmol)及びtert-ブチルメチル(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート(51.6mg, 0.154mmol)を反応させて282を得て、HPLCによって精製した(1

10

20

30

40

50

. 4 mg、収率 2.5%, M+1 439.1)。

【0399】

実施例 283 9-(2-エトキシ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 283

128の手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 2-エトキシピリジン-3-イルボロン酸を反応させて 283 (0.045 g, 27%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.62 (d, J = 2.2, 1H), 8.15 (dd, J = 4.9, 1.8, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 7.3, 1.8, 1H), 7.55 (dt, J = 11.2, 5.6, 1H), 7.13 (d, J = 8.4, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 5.84 (dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.55-4.39 (m, 4H), 3.45 (t, J = 5.0, 2H), 1.59 (d, J = 6.6, 6H), 1.38 (t, J = 7.0, 3H). MS (ESI(+)) : m/z 434.1 (M+H).

【0400】

実施例 284 [2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-イソキサゾール-3-イル-アミン 284

119に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド及び 3-アミノ-イソキサゾールを反応させた。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, DCM 中の 0-20% EtOAc) によって精製して 284 を白色固形物 (154 mg, 52%) として得た。LCMS : R_T = 10.79 分, [M+H]⁺ = 409. ¹H NMR (ppm) (CDCl₃) : 8.33 (1H, d, J = 8.10 Hz), 8.04 (1H, d, J = 1.68 Hz), 7.90 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.19 Hz), 7.06 (1H, s), 5.93-5.84 (1H, m), 5.85-5.83 (1H, m), 4.42 (2H, s), 4.38 (2H, t, J = 5.02 Hz), 3.42-3.36 (2H, m), 1.60 (6H, d, J = 6.62 Hz)。1の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【0401】

実施例 285 2-{[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-アミノ}-エタノール 285

212に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド及びエタノールアミンを反応させて 285 を黄色固形物として単離した (131 mg, 47%)。LCMS : R_T = 6.85 分, [M+H]⁺ = 386. ¹H NMR (ppm) (CDCl₃) : 8.31 (1H, d, J = 8.11 Hz), 7.89 (1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.19 Hz), 7.02 (1H, s), 5.93-5.82 (1H, m), 4.37 (2H, t, J = 5.06 Hz), 3.81 (2H, s), 3.66 (2H, t, J = 5.12 Hz), 3.38 (2H, t, J = 5.06 Hz), 2.81 (2H, t, J = 5.11 Hz), 1.60 (6H, d, J = 6.63 Hz)。2の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【0402】

実施例 286 1-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エタン-1, 2-ジオール 286

アセトン、THF 及び水 (15 mL, 1:1:1) 中の 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ビニル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ

10

20

30

40

50

-ベンゾ[e]アズレン(1.28 mmol)の溶液を、N-メチルモルホリン-N-オキシド(299 mg, 2.56 mmol)、次いでオスmium酸カリウム二水和物(14 mg, 0.04 mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。固体亜硫酸ナトリウムを加え、反応混合物をEtOAcで抽出した。組合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残存物を逆相HPLCによって精製して286を無色固形物(222 mg, 46%)として得た。LCMS: 373.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.28(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.16(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 5.82(dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 5.26(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.70(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.54(dd, J = 10.4, 5.6 Hz, 1H), 4.36(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53-3.35(m, 4H), 1.55(d, J = 6.6 Hz, 6H)。

10

【0403】

実施例287 2-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール287

基本手順Cの記載と類似: 8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させた。Suzukiカップリングの後に、テトラヒドロピラニルエーテルの脱保護を、粗反応混合物に2NのHClを加えることによって達成した。逆相HPLCによって精製して287を無色固形物(53 mg)として得た。LCMS: 437.1。

20

【0404】

実施例288 2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-イソブチルアミド288

240の手順に従い、2-メチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロピオン酸を塩化アンモニウムと反応させて288を得た。MS(ESI+) 504.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.44(s, 1H), 8.3-8.25(m, 2H), 8.04(s, 1H), 7.51(dd, J = 8.3, 1.5, 1H), 7.40(d, J = 1.4, 1H), 7.16(br, 1H), 6.77(br, 1H), 5.86(q, J = 8.7, 2H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 3.47(t, J = 4.9, 2H), 1.74(s, 6H)

30

【0405】

実施例289 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸シクロペンチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド289

実施例216に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び2-(シクロペンチルアミノ)エタノールの良く攪拌させた溶液から289を得た。MS:(ESI+)=425.1

40

【0406】

実施例290 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(3-ヒドロキシ-プロピル)-イソプロピル-アミド290

実施例216に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び3-(イソプロピルアミノ)プロパン-1-オールの良く攪拌させた溶液から290を得た。MS:(ESI+)=413.1

【0407】

実施例291 8-(3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキ

50

サ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド 291

実施例 267 に従い、8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド及び3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソキサゾールの良く攪拌させた溶液から 291 を得た。MS:(ESI+)=428.1

【0408】

実施例 292 1-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-エタノール 292

エタノール(2.5 mL, 0.043 mol)中の1-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-エタノール(0.2357 g, 0.0005976 mol)の溶液に、テトラヒドロホウ酸ナトリウム(0.02713 g, 0.0007172 mol)を加えた。反応物を室温で5時間攪拌した。反応物を2NのHClでクエンチし、水で希釈した。酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルを用いて3x抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して292(74.8 mg)を白色固形物として得た。MS(ESI+)397.0. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.28(s, 1H), 8.25(d, J=8.2, 1H), 7.16(dd, J=8.2, 1.1, 1H), 7.05(m, 1H), 5.85(q, J=8.7, 2H), 5.19(d, J=4.4, 1H), 4.79-4.63(m, 1H), 4.36(t, J=5.0, 2H), 3.45(t, J=5.0, 2H), 1.34(d, J=6.4, 3H)

【0409】

実施例 293 1-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-プロパン-2-オール 293

ジオキサ(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、2-トリメチルシラニルオキシ-プロピルアミン(211 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で125 で7分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(EtOAc/ヘキサン=2:1)によって精製して110 mgの293を得た。(収率=34%)。 ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.01(s, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.06-6.98(m, 4H), 6.23(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 4.17-4.15(m, 2H), 3.98-3.94(m, 1H), 3.44-3.40(m, 1H), 3.15-3.00(m, 3H), 1.21-1.17(m, 3H). LC-MS(ESI): m/z = 456 [M+H]⁺

【0410】

実施例 294 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 294

249 に対する手順からの2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470 mg, 1.0 mmol)、ピロリジン(85 mg, 1.2 mmol)、DIPEA(340 mg, 3 mmol)及びNMP(4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150 で120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物をDCM(20 mL

10

20

30

40

50

× 3) によって抽出した。組合わせた有機物層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して 294 (31.3 mg、収率：5.9%) を得た。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.81 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98-7.97 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.07 (s, 4H). ESI-MS: m/z = 529 [M + H⁺]

【0411】

10

実施例 295 5 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - 10 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イル } - ピリジン - 2 - オール 295

9 - クロロ - 2 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - 10 - アザ - ベンゾ [e] アズレン (416 mg , 1.0 mmol)、5 - (4 , 4 , 5 - トリメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - オール (268 mg , 1.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (650 mg , 2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg , 0.10 mmol) 及び $\text{CH}_3\text{CN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1 , 4 mL) を 10 mL の密封した管に加え、混合物をマイクロ波によって N_2 下で 120 ° で 20 分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物を DCM (20 mL × 3) によって抽出した。組合わせた有機物層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して 295 (34.7 mg、収率：7.1%) を得た。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), ESI-MS: m/z = 475 [M + H⁺]

20

【0412】

実施例 296 N' - (5 - { 2 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - 10 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イル } - ピリジン - 2 - イル) - N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン 296

30

249 に対する手順からの 2 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 9 - (6 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - 10 - アザ - ベンゾ [e] アズレン (470 mg , 1.0 mmol)、2 - (N , N - ジメチル) - エチルアミン (90 mg , 1.2 mmol)、DIPEA (340 mg , 3 mmol) 及び NMP (4 mL) を 10 mL の密封した管に加え、混合物をマイクロ波によって N_2 下で 150 ° で 120 分加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め水を加えた。混合物を DCM (20 mL × 3) によって抽出した。組合わせた有機物層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して 296 (69 mg、収率：13%) を得た。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.75 (s, 6H). ESI-MS: m/z = 546 [M + H⁺]

40

【0413】

実施例 297 2 - [5 - アミノ - 2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 1 - チア - ベンゾ [e] アズレン - 8 - カルボン酸オキセタン - 3 - イルアミド 297

基本手順 D の記載と類似して、2 - [5 - アミノ - 2 - (2 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 2 H

50

-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸を3-アミノオキサタンヒドロクロライドと反応させて297を逆相HPLC後、無色固形物として得た(146mg)。LCMS: 496.1

【0414】

実施例298 9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド298

277に対する手順に従い、9-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(53.4mg, 0.130mmol)及び2-メチルピリジン-3-イルボロン酸(21.3mg, 0.156mmol)と反応させて298を得た(9.2mg, 17%収率, M+1424.1)。

10

【0415】

実施例299 9-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド299

277に対する手順に従い、9-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(52.2mg, 0.127mmol)及び2-メトキシピリジン-3-イルボロン酸(23.3mg, 0.152mmol)を反応させて299(4.0mg, 7%収率, M+1440.1)を得た。

20

【0416】

実施例300 8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸((S)-1-ヒドロキシメチル-3-メチル-ブチル)-アミド300

実施例216に従い、8-(1H-ピラゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸及び(S)-3-アミノ-5-メチルヘキサ-1-オールをよく攪拌させた溶液から300を得た。MS:(ESI+)=413.1

【0417】

実施例301 9-(1-Benzeneスルホニル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン301

30

実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び1-(フェニルスルホニル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを、パラジウムSuzuki条件下で反応させて301(39%収率)を得た。LC/MS(ESI+): m/z 519(M+H). ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.85(s, 1H), 8.62(d, J=2.1, 1H), 8.28(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.03(d, J=7.6, 2H), 7.81(t, J=7.5, 1H), 7.75-7.60(m, 3H), 7.12(d, J=8.4, 1H), 5.82(d, J=13.0, 6.6, 1H), 4.39(t, J=4.8, 2H), 3.46(t, J=4.9, 2H), 1.59(d, J=6.6, 6H)

40

【0418】

実施例302 2-{4-[2-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール302

基本手順Cの記載と類似: 8-プロモ-2-(2-ピリジン-4-イルメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチルと反応させた。粗エステルを、2-{4-[2-(2-

50

イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノールに関する記載のように、水素化アルミニウムリチウムで還元した。生成物を HPLC によって精製して 302 を無色固形物 (32 mg) として得た。LCMS: 472.1。

【0419】

実施例 303 2-(4-{2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エタノール 303

基本手順 C の記載と類似: 8-プロモ-2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを 2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル)酢酸エチルと反応させた。粗エステルを、2-{4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノールに記載のように、水素化アルミニウムリチウムで還元した。生成物を HPLC によって精製して 303 を無色固形物 (27 mg) として得た。LCMS: 478.2。

【0420】

実施例 304 2-(1-イソプロピル-1 H-イミダゾール-2-イル)-9-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 304

アセトニトリル (2 mL, 30 mmol) 及び水 (2 mL, 100 mmol) 中の 9-クロロ-2-(1-イソプロピル-1 H-イミダゾール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (63 mg, 0.18 mmol)、酢酸カリウム (60.2 mg, 0.613 mmol)、2-メチルピリジン-3-ボロン酸、(32.2 mg, 0.235 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (28 mg, 0.024 mmol) の溶液に対して脱気した。反応物をマイクロ波において 140 で 20 分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。組合わせた有機物を濃縮し、逆相 HPLC によって精製して 304 を得た。MS: (ESI+) = 403.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.55-8.47 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.82 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0421】

実施例 305 2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 305

128 の手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 6-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を反応させて 305 (0.027 g, 17%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.62 (d, J = 2.3, 1H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.6, 2.5, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.18 (d, J = 8.4, 1H), 6.96 (d, J = 8.6, 1H), 5.77 (dt, J = 13.3, 6.8, 1H), 4.42 (t, J = 4.9, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48 (t, J = 4.8, 2H), 1.57 (d, J = 6.6, 6H)。MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H)

【0422】

実施例 306 9-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 306

10

20

30

40

50

128の手順に従い、実施例6からの9-ブromo-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸を反応させて306を得た。MS(ESI(+)): m/z 408.1(M+H).

【0423】

実施例307 4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2,8-ジカルボン酸2-{[2-クロロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-メチル-アミド}8-メチルアミド307

200mLのSOCl₂中の8-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(25g, 0.077mol)の溶液を80℃で3時間加熱した。濃縮によって粗酸塩化物を得た。0℃で、1000mLのTHF中の上記からの粗酸塩化物(約0.077mol)の懸濁液を、100mLのTHF中の3-アミノ-4-クロロ安息香酸メチルエステル(15.7g, 1.1eq)/ピリジン(30mL)の溶液で処理した。混合物を一晩室温に到達させた。反応溶液を1/2体積に濃縮し、水で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、水及びEt₂Oで洗浄した。濾過ケーキを真空下で一定重量に乾燥させてメチル3-(8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(32.9g、収率87%)を得た。LC-MS:(ESI, m/z)=494[M+1]+

DMF(500mL)中の3-(8-ブromo-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸メチル(32g, 65mmol)及びCs₂CO₃(42.4g, 130mmol)の溶液にCH₃I(12mL, 195mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、それを濃縮してDMFを除去し、混合物に水を加えた。得られた沈殿物を濾過し、水によって洗浄し、乾燥させて3-(8-ブromo-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸メチル(31g, 94%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): 8.07-7.08(m, 6H, ArH), 6.81(s, 1H, =CH), 4.22(t, J=5.2Hz, 2H, CH₂), 3.94(s, 3H, OCH₃), 3.40(s, 3H, NCH₃), 3.01(t, J=5.2Hz, 2H, CH₂)

THF(200mL)及びH₂O(100mL)中の3-(8-ブromo-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸メチル(31g, 61mmol)の懸濁液に、LiOH·H₂O(6.42g, 153mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、それをpH2-3まで2NのHClを酸性化し、濃縮してほとんどの溶媒を除去した。得られた沈殿物を水で洗浄し、乾燥させてカルボン酸, 3-(8-ブromo-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(27.3g, 91%)を得た。LC-MS:(ESI, m/z)=494[M+1]+

THF(60mL)中の1-メチル-ピペラジン(1.22g, 12.18mmol)、DIPEA(3mL)、HATU(2.78g, 7.31mmol)の混合物に、室温で窒素雰囲気下で、3-(8-ブromo-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(3.0g, 6.09mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して8-ブromo-N-(2-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(3.3g、収率94%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 7.74-7.21(m, 6H, ArH), 6.67(s, 1H, =CH), 4.18(t, J=4.4Hz, 2H, CH₂), 3.31-2.12(m, 16H, CH₃, CH₂)

トルエン(10mL)中の8-ブromo-N-(2-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(500mg, 0.87mmol)、Pd(OAc)₂(10mg, 0.0

435 mmol)、キサントホス(50 mg, 0.087 mmol)、MeNH₂·HCl(88 mg, 1.30 mmol)及びNa₂CO₃(277 mg, 2.61 mmol)の懸濁液を一晩、バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱し、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって(溶離溶媒としてDCM/MeOH=40:1-20:1)精製して307(148.6 mg、収率31%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.60-6.94(m, 7H, NH, ArH), 6.23(s, 1H, =CH), 4.23(t, J=4.8 Hz, 2H, CH₂), 3.79-2.09(m, 19H, CH₃, CH₂)。LC-MS:(ESI, m/z)=553[M+1]⁺

【0424】

10

実施例308 4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2,8-ジカルボン酸2-{[2-クロロ-5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニル]-メチル-アミド}8-[(2-メタンスルホニル-エチル)-アミド]308

トルエン(10 mL)中の8-ブromo-N-(2-クロロ-5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(500 mg, 0.87 mmol)、Pd(OAc)₂(10 mg, 0.0435 mmol)、キサントホス(50 mg, 0.087 mmol)、MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(207 mg, 1.30 mmol)及びNa₂CO₃(277 mg, 2.61 mmol)の懸濁液を一晩、バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱した。混合物を濾過し、濃縮し、粗生成物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって(溶離溶媒としてDCM/MeOH=40:1-20:1)精製して308(289.2 mg、収率52%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 7.60-6.97(m, 8H, ArH), 4.23(t, J=4.8 Hz, 2H, CH₂), 4.01-2.17(m, 23H, CH₃, CH₂)。LC-MS:(ESI, m/z)=645[M+1]⁺

20

【0425】

実施例309 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン309

ジオキササン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd(OAc)₂(20 mg, 0.1 mmol)、1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン(175 mg, 1.44 mmol)、X-phos(70 mg, 0.144 mmol)、tert-ブトキシド(140 mg, 1.44 mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で125 で9分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して110 mgの309。(収率=28%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.08(s, 1H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.16-7.06(m, 4H), 6.52(d, J=8.8 Hz, 1H), 4.25-4.23(m, 2H), 3.47-3.44(m, 4H), 3.12-3.02(m, 4H), 2.80-2.77(m, 4H)。LC-MS(ESI): m/z=549[M+H]⁺

30

40

【0426】

実施例310 9-(2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]hept-2-イル)-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン310

ジオキササン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)、Pd(OAc)₂(22.4 mg, 0.1 mmol)、2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン(120 mg, 1.2 mmol)、X-phos(47 mg, 0.10 mmol)、tert-ブトキシド(200 mg, 2.0 m

50

mol)を10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120℃で6分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して310を得た。(61.4mg、収率=13%)。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): 8.27(s, 1H), 7.89-7.88(m, 1H), 7.72-7.99(m, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.28-7.16(m, 2H), 6.39(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.16(s, 2H), 3.46-3.41(m, 6H), 2.74(s, 2H), 1.06(t, J = 6.8 Hz, 2H)。LC-MS(ESI): m/z = 479[M + H]⁺

【0427】

実施例311 1-(5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-2,5-ジアザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-エタノン311

化合物310(479mg, 1.0mmol)、アセチルクロライド(100mg, 1.2mmol)、DIPEA(260mg, 2.0mmol)をTHF(10mL)に溶解した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSが反応が完了したことを示した。反応混合物に20mLの水を加え、混合物をジクロロメタンを用いて抽出した。有機物層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮した。粗物を分取用HPLCによって精製して311(78.1mg、収率:15%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 8.27(s, 1H), 7.91-7.90(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.43-7.39(m, 1H), 7.23-7.20(m, 2H), 6.48(t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.77(s, 2H), 3.53(s, 2H), 3.53-3.32(m, 4H), 3.19(s, 2H), 1.96(s, 3H), 1.23(s, 2H)。ESI-MS: m/z = 521[M + H]⁺

【0428】

実施例312 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-2,6-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン312

DMF(5mL)中の2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150mg, 0.3mmol)、炭酸カリウム(84mg, 0.6mmol)の混合物に、-15℃で無水酢酸(0.3mL)を加えた。混合物をゆっくり室温まで温め、30分間攪拌した。反応混合物に30mLの水を加えた。固体を収集して100mgの312を得た。収率=62%。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): 8.03(s, 1H), 7.51-7.46(m, 1H), 7.19-7.00(m, 4H), 6.50(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19(t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.66-3.65(m, 2H), 3.07(t, J = 4.8 Hz, 2H), 0.93-2.89(m, 2H), 2.13(s, 3H), 2.03(s, 2H), 1.29-1.24(m, 6H)。ESI-MS: m/z = 537[M + H]⁺

【0429】

実施例313 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,4,5-トリメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン313

N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)中の2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(100mg, 0.2mmol)、炭酸セシウム(131mg, 0.4mmol)の混合物に、CH₃I(0.025mL, 0.4mmol)を-15℃で加えた。混合物を徐々に室温まで温め、約30分間攪拌した。反応混合物に30mLの水を加えた。固体を収集して70mgの313を得た。収率=60%。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): 8.02(s, 1H), 7.51-7.46(m, 1H), 7.11-6.97(m, 4H), 6.46(

10

20

30

40

50

d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.85 (d, J = 13.6 Hz, 2 H), 3.08 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.26-2.19 (m, 4 H), 1.14 (d, J = 6.8 Hz, 6 H). ESI-MS: m/z = 509 [M + H⁺]

【0430】

実施例 314 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-4-エチル-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 314

N,N-ジメチル-ホルムアミド(2 mL)中の2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150 mg, 0.3 mmol)、1-ブロモ-2-フルオロ-エタン(65 mg, 0.45 mmol)及び炭酸セシウム(200 mg, 0.6 mmol)の混合物を、マイクロ波照射下で120

で1時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、分取用TLC(ヘキサン/EtOAc = 1:1)によって精製して314を得た。収率 = 56%。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (s, 1 H), 7.49-7.46 (m, 1 H), 7.11-6.97 (m, 4 H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.86 (d, J = 11.6 Hz, 2 H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 2.96 (q, J₁ = 7.2 Hz, J₂ = 5.2 Hz, 2 H), 2.64-2.51 (m, 4 H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 0.88-0.81 (m, 3 H). ESI-MS: m/z = 523 [M + H⁺]

【0431】

実施例 315 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-4-(2-フルオロ-エチル)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 315

N,N-ジメチル-ホルムアミド(2 mL)中の2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150 mg, 0.3 mmol)、1-ブロモ-2-フルオロ-エタン(65 mg, 0.45 mmol)及び炭酸セシウム(200 mg, 0.6 mmol)の混合物をマイクロ波照射下で120

で1時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、分取用TLC(ヘキサン/EtOAc = 1:1)によって精製して45 mgの315(収率: 28%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.23 (s, 1 H), 7.51-7.46 (m, 1 H), 7.10-6.93 (m, 4 H), 6.46 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.52 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.40 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 3.85-3.82 (m, 2 H), 3.07-2.94 (m, 4 H), 2.70 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.55-2.49 (m, 2 H), 1.22-1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ESI): m/z = 541 [M + H⁺]

【0432】

実施例 316 1-((2R,6S)-4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-2,6-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロ-エタノン 316

ジオキサ(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、(2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン(164 mg, 1.44 mmol)、^tBuONa(47 mg, 0.48 mmol)、Pd(OAc)₂(49 mg, 0.3 mmol)及び2,8,9-トリブチル-2,5,8,9-テトラアザ-1-ホスファビシクロ[3.3.3]ウンデカン(99 mg, 0.29 mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で120

で1時間攪

拌した。混合物をセライトによって濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(EtOAc)によって精製して220mgの2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。(収率:62%)。¹H NMR(DMSO,400MHz): 8.28(s,1H),8.22(s,1H),7.94-7.88(m,1H),7.72-7.67(m,1H),7.40(d,J=2.4Hz,1H),7.24(t,J=2.4Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,1H),4.20(t,J=4.4Hz,2H),3.99(q,J=2.4,12.8Hz,2H),3.12(t,J=4.8Hz,2H),2.87-2.82(m,2H),1.10(d,J=6.0Hz,6H)。LC-MS(ESI):m/z=495[M+H]⁺

10

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150mg,0.3mmol)、炭酸カリウム(84mg,0.6mmol)の混合物を、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に懸濁させた。混合物を-15°Cで10分間攪拌し、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物を滴下した。混合物を室温まで徐々に温め、30分間攪拌した。反応混合物に30mLの水を加えた。固体を収集して142mgの316を得た。(HPLC純度:95%)。¹H NMR(CDCl₃,400MHz): 8.04(s,1H),7.52-7.47(m,1H),7.19-7.00(m,4H),6.50(m,J=8.8Hz,1H),4.62(s,1H),4.23-3.88(m,5H),3.07-2.89(m,4H),1.36-1.31(m,6H)。LC-MS(ESI):m/z=591[M+H]⁺

20

【0433】

実施例318 (R)-2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オン318

THF(3mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(200mg,0.42mmol)の懸濁液にジイソプロピルエチルアミン(0.22mL,1.26mmol)、HATU(175mg,0.46mmol)及びD(-)-乳酸(41mg,0.46mmol)を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残存物をDCM及び水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液間で分配し、有機物層を水、次いでブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂,DCM中0-5%MeOH)によって精製してクリーム状固体を得て、これをメタノール及び水から凍結乾燥させて318を白色固形物(59mg,32%)として得た。LCMS:R_T=4.44分,[M+H]⁺=440。¹H NMR(ppm)(DMSO-d₆): 8.30(1H,d,J=8.19Hz),8.05(1H,s),7.18(1H,ddd,J=8.24,4.14,1.84Hz),7.01(1H,s),5.82-5.72(1H,m),5.04(1H,s),4.65-4.55(1H,m),4.35-4.29(2H,m),4.28-4.17(2H,m),4.11(1H,dd,J=13.38,6.69Hz),3.86-3.75(2H,m),3.42-3.36(2H,m),1.50(6H,d,J=6.59Hz),1.16(3H,d,J=6.70Hz)

30

40

【0434】

実施例319 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミド319

THF(3mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(200mg,0.42mmol)懸濁液に炭酸カリウム(174mg,

50

1.26 mmol)及び2-プロモアセトアミド(63 mg, 0.46 mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発性物を真空中で蒸発させ、残存物をDCM及び水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液間で分配した。有機物層を水、次いでブラインで洗浄し、(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-5% MeOH)によって精製して319をメタノール及び水からの凍結乾燥後、クリーム状固形物として単離した(40 mg, 22%)。LCMS: R_T = 3.03分, [M+H]⁺ = 425.1 HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.26(1H, d, J = 8.18 Hz), 8.05(1H, s), 7.20(1H, dd, J = 8.24, 1.83 Hz), 7.08(1H, s), 7.00(2H, d, J = 1.87 Hz), 5.83-5.73(1H, m), 4.34-4.28(2H, m), 3.69-3.62(2H, m), 3.63-3.52(1H, m), 3.41-3.35(2H, m), 3.21-3.14(2H, m), 2.99(2H, s), 1.50(6H, d, J = 6.59 Hz)

【0435】

実施例320 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン320

IMS(工業用変性アルコール, 3 mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(200 mg, 0.42 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.20 mL, 1.47 mmol)及びメチルビニルスルホン(0.09 mL, 1.05 mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-5% MeOH)によって精製した。メタノール及び水からの凍結乾燥により320を薄黄色固形物(135 mg, 68%)として得た。LCMS: R_T = 3.10分, [M+H]⁺ = 474.1 HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.35(1H, d, J = 8.19 Hz), 8.11(1H, s), 7.29(1H, d, J = 8.27 Hz), 7.20(1H, s), 5.85-5.76(1H, m), 4.41-4.35(3H, m), 4.14(3H, d, J = 5.9.98 Hz), 3.68(2H, s), 3.53-3.41(3H, m), 3.13(3H, s), 1.55(6H, d, J = 6.60 Hz)。2のプロトンは水ピークにより不明瞭。

【0436】

実施例321 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(プロパン-2-スルホニル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン321

395の手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン遊離塩基235、ジイソプロピルエチルアミン及びイソプロピルスルホニルクロライドを反応させた。反応混合物を、水系ワークアップ無しで、シリカカラム上に直接搭載して321を固体として単離した(57 mg, 25%)。LCMS: R_T = 12.20分, [M+H]⁺ = 474.1 HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.39(1H, d, J = 8.20 Hz), 7.93(1H, s), 7.21(1H, dd, J = 8.21, 1.89 Hz), 7.06(1H, d, J = 1.84 Hz), 5.96-5.88(1H, m), 4.42(2H, t, J = 5.00 Hz), 4.29(2H, t, J = 8.23 Hz), 4.15(2H, t, J = 7.30 Hz), 3.84-3.78(1H, m), 3.43(2H, t, J = 5.03 Hz), 3.16(1H, t, J = 6.84 Hz), 1.64(6H, d, J = 6.62 Hz), 1.40(6H, d, J = 6.84 Hz)

【0437】

実施例322 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタノール322

376に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3

10

20

30

40

50

-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-アゼチジン-3-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを、溶媒として MeOH と反応させ、反応混合物を 30 まで加温した。粗生成物をジエチルエーテルで粉末化して 322 を黄色固形物 (92 mg, quant.) として得た。LCMS: $R_T = 3.03$ 分, $[M+H]^+ = 412$. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (DMSO-d₆): 10.65 (1H, s), 8.34-8.25 (1H, m), 8.06 (1H, s), 7.27-7.20 (1H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 14.90, 1.71$ Hz), 5.80-5.71 (1H, m), 4.41-4.21 (5H, m), 4.20-4.08 (1H, m), 3.67-3.56 (2H, m), 3.45-3.30 (2H, m), 3.26 (1H, dd, $J = 10.12, 5.06$ Hz), 1.51-1.46 (6H, m)。2 のプロトンは水ピークにより不明瞭。1 の交換可能なものが観察されず。

10

【0438】

実施例 323 (S)-2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オン 323

318 に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン遊離塩基 235 を L-(+)-乳酸と反応させて 323 を凍結乾燥後オフホワイト固形物として単離した (42 mg, 29%)。LCMS: $R_T = 10.71$ 分, $[M+H]^+ = 440$. $^1\text{H NMR}$ (ppm) (CDCl₃): 8.40-8.33 (1H, m), 7.90 (1H, s), 7.10 (1H, t, $J = 6.16$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.83$ Hz), 5.91-5.83 (1H, m), 4.62-4.36 (5H, m), 4.21 (3H, m), 4.18-4.08 (1H, m), 3.93-3.84 (1H, m), 3.40 (2H, t, $J = 5.01$ Hz), 1.61 (6H, d, $J = 6.62$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 6.57$ Hz)

20

【0439】

実施例 324 N-(2-ヒドロキシ-エチル)-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-イソブチルアミド 324

453 に対する手順に従い、2-メチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロピオン酸をエタノールアミンと反応させて 324 を得た。MS (ESI+) 548.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8.46 (s, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.3, 1.5$, 1H), 7.41 (d, $J = 1.5$, 1H), 7.20 (t, $J = 5.4$, 1H), 5.86 (q, $J = 8.7$, 2H), 4.59 (t, $J = 5.4$, 1H), 4.40 (t, $J = 4.8$, 2H), 3.47 (t, $J = 4.9$, 2H), 3.36 (q, $J = 6.0$, 2H), 3.12 (q, $J = 6.0$, 2H), 1.75 (s, 6H)

30

【0440】

実施例 325 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-ホルリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 325

128 の手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ホルリンを反応させて 325 (0.106 g, 58%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) 8.62 (d, $J = 2.1$, 1H), 8.49 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 2.4$, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 2.2$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.3$, 1H), 6

40

50

. 7 3 (d, J = 8.8, 1 H), 5.88 (dt, J = 13.3, 6.6, 1 H), 4.45 (t, J = 5.0, 2 H), 3.95-3.76 (m, 4 H), 3.68-3.52 (m, 4 H), 3.45 (t, J = 5.0, 2 H), 1.65 (d, J = 6.6, 6 H). MS (ESI (+)): m/z 475.2 (M + H)

【0441】

実施例 326 8-[1-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロ-1S-チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 326

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを1-(1, 1-ジオキソ-テトラヒドロチオフェン-3-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させて326を得た。MS (ESI +) 537.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.45 (s, 1 H), 8.32-8.26 (m, 2 H), 8.10 (s, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.3, 1.3, 1 H), 7.35 (d, J = 1.2, 1 H), 5.86 (q, J = 8.7, 2 H), 5.25 (p, J = 7.4, 1 H), 4.40 (t, J = 4.9, 2 H), 3.76 (dd, J = 13.7, 8.1, 1 H), 3.60-3.39 (m, 4 H), 3.35-3.25 (m, 1 H), 2.76-2.53 (m, 2 H)

【0442】

実施例 327 2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸アミド 327

工程 1: 9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリド[3, 2-b]オキセピン-3-カルボン酸メチル

Suzuki条件下で、メチル9-プロモ-6, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリド[3, 2-b]オキセピン-3-カルボン酸を2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸とカップリングさせて9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリド[3, 2-b]オキセピン-3-カルボン酸メチルを得た。収率61%。MS (ESI +): 357.1

工程 2: 2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾオキセピン[4, 5-d]チオフェン-8-カルボン酸

5 mlの酢酸及び2 mlの4Nの含水塩化水素中の120 mg (0.337 mmol)のメチル9-(2-フルオロピリジン-3-イル)-6, 7-ジヒドロチエノ[2, 3-d]ピリド[3, 2-b]オキセピン-3-カルボン酸の混合物を、密封されたバイアルにおいて110で3時間加熱した。混合物を真空下で濃縮し、残存物を5 mlの水で粉末化した。沈殿物を収集し、24時間、高真空において乾燥させた。収量102 mg (54%)。MS (ESI +): 341.1

工程 3:

2-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾオキセピン[4, 5-d]チオフェン-8-カルボン酸を塩化アンモニウム、及びHATUとカップリングさせて327を得た。収率40%。MS (ESI +): 340.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 12.07 (s, 1 H), 8.68 (d, J = 1.7, 1 H), 8.16-8.03 (m, 2 H), 7.78 (d, J = 1.7, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.43 (t, J = 8.8, 1 H), 6.36 (t, J = 6.7, 1 H), 4.36 (s, 2 H)

【0443】

実施例 329 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-エタノール 329

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

オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルボニトリル136(0.353 g, 1.05 mmol)をDCM(2.5 mL)に溶解し、0℃まで冷却した。水素化ジイソブチルアルミニウム(1 M, 1.57 mL, 1.57 mmol)の溶液を滴下し、混合物を2時間にわたり攪拌すると共に徐々に室温まで温めた。次いで、反応混合物をロッシェル塩溶液及びEt₂Oを有する混合物に注いだ。混合物全体を一晩勢いよく攪拌して、相の分割を支援した。相を分離し、水性物をEtOAcを用いて3×抽出した。組合わせた有機物層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過して濃縮させて354 mg(99%)の粗アルデヒド、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒドを得た。

2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-カルバルデヒド(0.354 g, 1.04 mmol)をTHF(7 mL)に溶解し、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.154 mL, 1.04 mmol)、次いでTBAF(1 M, 0.02 mL, 0.02 mmol)で処理した。得られた反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。真空中で濃縮し、DMFに再溶解し、逆相HPLCによって精製して25.6 mg(6%収率)の329を得た。LC/MS(ESI+): m/z 411(M+H). ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.55(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.41(d, J = 8.4, 1H), 7.10(d, J = 8.3, 1H), 6.80(s, 1H), 5.80(dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 5.21(d, J = 6.7, 1H), 4.39(t, J = 4.9, 2H), 3.45(t, J = 4.9, 2H), 1.55(d, J = 6.5, 6H)

【0444】

実施例330 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン330

DME(5 mL)中の306(0.275 g, 0.675 mmol)の溶液に、10% aq HCl(5 mL)を加えた。反応混合物を80℃で18時間攪拌及び加熱して冷却し、減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。溶液を水、及びブラインで順次洗浄してMgSO₄で乾燥させ、50 mLのEtOAcに減圧下で濃縮し、固体を濾過して330(244 mg, 89%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 11.79(s, 1H), 9.00(t, J = 15.9, 1H), 8.10(s, 1H), 7.67(ddd, J = 16.8, 8.8, 5.2, 2H), 7.37(d, J = 5.1, 1H), 7.08(d, J = 8.4, 1H), 6.31(t, J = 6.7, 1H), 5.88(dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.58-4.20(m, 2H), 3.46(t, J = 5.0, 2H), 1.55(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 406.1(M+H)

【0445】

実施例331 9-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド331

277に対する手順に従い、9-ブromo-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(225 mg, 0.547 mmol)及び2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(174.7 mg, 0.656 mmol)を反応させて331(20.0 mg, 8%収率, M+1471.2)を得た。

【0446】

実施例332 2-メチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロパン-1-オール332

乾燥テトラヒドロフラン(1.0 mL, 0.012 mol)中の2-メチル-2-(4-{2-

10

20

30

40

50

[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロピオン酸(0.250g, 0.000496mol)を0℃まで冷却した。テトラヒドロアルミン酸リチウム(THF中1Mの溶液, 1.0mL, 0.0010mol)を0℃で滴下し、混合物を室温まで温め2時間攪拌した。反応物を、水素放出が観察されなくなるまで飽和Na₂SO₄でクエンチした。MgSO₄を加え、溶液を濾過し、大量の塩化メチレンですすいだ。溶媒を真空中で除去し、粗材料を逆相HPLCによって精製して332(35.4mg)を無色固形物として得た。MS(ESI+)491.1。

【0447】

実施例333 N2-(2-クロロ-5-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N2,N8-ジメチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド333

THF(60mL)中のピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.7g, 9.13mmol)、DIPEA(3mL)、HATU(2.78g, 7.31mmol)の混合物に、室温で窒素雰囲気下で3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(3.0g, 6.09mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮して4-(3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.9g, 収率: 97%)を得た。LC-MS:(ESI, m/z)=682[M+Na]⁺

トルエン(10mL)中の4-(3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg, 0.76mmol)、Pd(OAc)₂(9mg, 0.038mmol)、キサントホス(44mg, 0.076mmol)、MeNH₂·HCl(77mg, 1.14mmol)及びNa₂CO₃(242mg, 2.28mmol)の懸濁液を、一晩、バルーンからのCOの雰囲気下で80℃で加熱した。次いでそれを濾過し、濃縮し、粗生成物を分取用TLC(溶離溶媒としてDCM/MeOH=10:1)によって精製して4-(4-クロロ-3-(N-メチル-8-(メチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(390mg, 収率: 80%)を得た。¹HNMR(DMSO, 400MHz): 7.59-7.26(m, 8H, ArH, NH), 4.26(t, J=5.2Hz, 2H, CH₂), 3.57-2.80(m, 18H, CH₂, CH₃), 1.47(s, 9H, CH₃)

EtOAc(4M, 20mL)中のHClの溶液を、0℃で、EtOAc(5mL)中の4-(4-クロロ-3-(N-メチル-8-(メチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(390mg, 0.61mmol)の溶液にゆっくり加えた。混合物を一晩室温で攪拌した。固体を濾過し、EtOAcで洗浄し、乾燥させて333(250mg, 収率71%)を得た。¹HNMR(MeOD, 400MHz): 7.76-7.42(m, 7H, ArH, NH), 6.90(s, 1H, =CH), 4.23-2.89(m, 19H). LC-MS:(ESI, m/z)=539[M+H]⁺, 561[M+Na]⁺

【0448】

実施例334 N2-(2-クロロ-5-(ピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド334

トルエン(10mL)中の4-(3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(500mg, 0.76mmol)、Pd(OAc)₂(9mg, 0.038mmol)、キサントホス(44mg, 0.076mmol)、MeSO₂(CH

10

20

30

40

50

2) $\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (182 mg, 1.14 mmol) 及び Na_2CO_3 (242 mg, 2.28 mmol) の懸濁液を、一晚バルーンからの CO の雰囲気したで 80 で加熱した。次いで、それを濾過して濃縮し、粗生成物を分取用 TLC (溶離溶媒として $\text{DCM} : \text{MeOH} = 10 : 1$) によって精製して 4-(4-クロロ-3-(N-メチル-8-(2-(メチルスルホニル)エチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg、収率 63%) を得た。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 7.60-7.34 (m, 8H, ArH, NH), 4.26-2.80 (m, 22H, CH_2 , CH_3), 1.48 (s, 9H, 3 CH_3)。

EtOAc (4 M, 20 mL) 中の HCl の溶液を、0 °C で EtOAc (5 mL) 中の 4-(4-クロロ-3-(N-メチル-8-(2-(メチルスルホニル)エチルカルバモイル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)ベンゾイル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg, 0.48 mmol) の溶液にゆっくり加えた。

混合物を一晚室温で攪拌した。固体を濾過して EtOAc で洗浄し、乾燥させて 334 (176.6 mg、収率: 55%) を得た。 $^1\text{HNMR}$ (MeOD , 400 MHz): 7.77-7.44 (m, 7H, ArH, NH), 6.93 (s, 1H, =CH), 4.24-3.04 (m, 23H). LC-MS: (ESI, m/z) = 631 [M+H]⁺

【0449】

実施例 335 5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イルアミン 335

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (416 mg, 1.0 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン (268 mg, 1.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (650 mg, 2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0.10 mmol) 及び $\text{CH}_3\text{CN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1:1, 4 mL) を 10 mL の密封した管に加え、混合物をマイクロ波によって N_2 下で 20 分間 120 で加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物を DCM (20 mL \times 3) によって抽出した。組合わせた有機物層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して 335 (179.7 mg、収率: 38%) を得た。 $^1\text{HNMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.42 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.11 (s, 2H). ESI-MS: m/z = 475 [M+H]⁺

【0450】

実施例 336 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 336

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (416 mg, 1.0 mmol)、2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン (262 mg, 1.2 mmol)、 Cs_2CO_3 (650 mg, 2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 0.10 mmol) 及び $\text{CH}_3\text{CN} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1:1, 4 mL) を 10 mL の密封した管に加え、混合物をマイクロ波によって N_2 下で 120 で 20 分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物を DCM (20 mL \times 3) によって抽出した。組合わせた有機物層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 HPLC によって精製して、336 (168.7

mg、収率：36%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.04(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.16(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.91-7.87(m, 2H), 7.76-7.71(m, 1H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.36-7.34(m, 1H), 7.14(s, 1H), 4.30(s, 2H), 3.14(s, 2H), 2.52(s, 3H). ESI-MS: m/z = 474 [M + H⁺]

【0451】

実施例337 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-メトキシ-4-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン337

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)、2-メトキシ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン(298 mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol)及びCH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によって下で120 で20分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL × 3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して337(120.8 mg、収率：24%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.29(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.92-7.81(m, 1H), 7.70(t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51-7.41(m, 3H), 7.24(s, 2H), 6.75(s, 1H), 4.31(s, 2H), 3.89(s, 3H), 3.19(s, 2H), 2.32(s, 3H). ESI-MS: m/z = 504 [M + H⁺]

【0452】

実施例338 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(5-メチル-6-ホルリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン338

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)、4-[4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ホルリン(370 mg, 1.2 mmol)、Cs₂CO₃(650 mg, 2.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(73 mg, 0.10 mmol)及びCH₃CN-H₂O(1:1, 4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で120 で20分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL × 3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して338(211 mg、収率：38%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.69(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.96-7.90(m, 1H), 7.85-7.70(m, 2H), 7.52-7.41(m, 2H), 7.17(s, 2H), 3.75-3.72(m, 4H), 3.13(s, 6H), 2.32(s, 3H). ESI-MS: m/z = 559 [M + H⁺]

【0453】

実施例339 (5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イル)-ジメチル-アミン339

249に対する手順からの2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470 mg, 1.0 mmol)、ジメチル-アミン(98 mg, 1.2 mmol)、DIPEA(340 mg, 3 mmol)及びNMP(4 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150 で

120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して339(61.4mg、収率：12%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 8.74(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.06(d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.91-7.87(m, 1H), 7.73-7.71(m, 2H), 7.42-7.40(m, 2H), 7.19(d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 3.16-3.11(m, 8H). ESI-MS: m/z = 503 [M + H⁺]

【0454】

10

実施例340 2-(5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イルアミノ)-エタノール340

249に対する手順からの2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470mg, 1.0mmol)、2-メタンホルホニル-エチルアミン(147mg, 1.2mmol)、DIPEA(340mg, 3mmol)及びNMP(4mL)を10mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150℃で120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して340(68.9mg、収率：14%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 8.63(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.90-7.85(m, 2H), 7.70-7.70(m, 2H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.19(s, 2H), 6.90-6.88(m, 1H), 6.63(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.75(s, 1H), 4.29(s, 2H), 3.56-3.55(m, 2H), 3.40-3.38(m, 2H), 3.15(s, 2H). ESI-MS: m/z = 519 [M + H⁺]

20

【0455】

実施例341 (5-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピリジン-2-イル)-(2-メトキシ-エチル)-アミン341

30

249に対する手順からの2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(470mg, 1.0mmol)、2-メトキシ-エチルアミン(90mg, 1.2mmol)、DIPEA(340mg, 3mmol)及びNMP(4mL)を10mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で150℃で120分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用HPLCによって精製して341(105.5mg、収率：20%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): 8.63(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.94-7.88(m, 2H), 7.76-7.68(m, 2H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.21(s, 2H), 6.99(s, 1H), 6.63(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 3.49(s, 4H), 3.29(s, 3H), 3.15(s, 2H). ESI-MS: m/z = 533 [M + H⁺]

40

【0456】

実施例342 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-ピリジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン342

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びピリジン-3-イルボロン酸を反応させて342(0.120g, 22%)を得た

50

。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8.91 (d, $J = 1.7$, 1H), 8.72 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.57 (dd, $J = 7.2, 3.7$, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.4, 2.3$, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.9, 4.8$, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$, 1H), 5.79 (dt, $J = 13.2, 6.6$, 1H), 4.44 (t, $J = 4.9$, 2H), 3.49 (t, $J = 4.9$, 2H), 1.57 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 390.1 (M+H)

【0457】

実施例 343 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-9-(5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 343

128の手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 3-メトキシ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを反応させて 343 (0.062 g, 60%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) 8.72 (d, $J = 2.4$, 1H), 8.50 (d, $J = 1.8$, 1H), 8.29 (d, $J = 2.7$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4, 2.4$, 1H), 7.64 (dd, $J = 2.6, 2.0$, 1H), 7.21 (d, $J = 8.4$, 1H), 5.82 (dd, $J = 13.2, 6.6$, 1H), 4.43 (t, $J = 5.0$, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 5.0$, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$, 6H). MS (ESI(+)): m/z 420.1 (M+H)

【0458】

実施例 344 2-(4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチルアミン 344

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを 2-{2-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル}-イソインドール-1, 3-ジオンと反応させて N-[2-(4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチル]-フタルアミド酸を得た。MS (ESI+) 610.1

エタノール (3 mL, 0.05 mol) 中の N-[2-(4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチル]-フタルアミド酸 (0.2000 g, 0.0003281 mol) の溶液に、ヒドラジン (0.01133 mL, 0.0003609 mol) を加えた。混合物を 60 で一晩加熱し、室温まで冷却して真空中で濃縮した。粗物を逆相 HPLC によって精製して 344 (13.6 mg) を無色固形物として得た。MS (ESI+) 462.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) 8.31-8.25 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.3, 1.8$, 1H), 7.33 (d, $J = 1.8$, 1H), 5.87 (q, $J = 8.7, 2$ H), 4.40 (t, $J = 5.0$, 2H), 4.11 (t, $J = 6.3$, 2H), 3.47 (t, $J = 5.0$, 2H), 2.98 (t, $J = 6.3$, 2H)

【0459】

実施例 345 2-ヒドロキシ-1-(3-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-イル)-プロパン-1-オン 345

基本手順 C の記載と類似して、8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 27 を 3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-

10

20

30

40

50

1 H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルと反応させて3-{4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得て、これを精製することなく使用した。

3-{4-[2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(2.2 mmol)を5 mLの塩化メチレンに溶解し、2 mLのトリフルオロ酢酸で処理した。2時間後、水系ワークアップ及び有機物の濃縮により粗脱保護アゼチジンを無色固形物として得て、これを精製することなく次の工程で使用した。粗8-(1-アゼチジン-3-イル-1 H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(190 mg)を3 mLのTHFに溶解し、DIPEA(0.23 mL, 1.3 mmol)、乳酸(0.10 L, 1.3 mmol)及びHATU(333 mg, 0.88 mmol)で順次処理した。室温で2時間後、水系ワークアップ及び酢酸エチルでの抽出により粗固体を得て、これを逆相HPLCによって精製して345を無色固形物として得た。(35 mg, 16%)。LCMS: 506.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.47(d, J = 2.3 Hz, 1 H), 8.33(d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.11(s, 2 H), 7.48(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.36(d, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.84(m, 1 H), 5.28(m, 1 H), 5.23-5.17(m, 1 H), 4.80-4.69(m, 1 H), 4.60-4.50(m, 1 H), 4.39(t, J = 5.0 Hz, 2 H), 4.34(m, 1 H), 4.22-4.12(m, 2 H), 3.45(t, J = 5.0 Hz, 2 H), 1.56(d, J = 6.6 Hz, 6 H), 1.23(d, J = 6.7 Hz, 3 H).

【0460】

実施例346 2-{4-[2-(4-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-4 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール346

基本手順Cの記載と類似して、8-プロモ-2-(4-イソプロピル-5-トリフルオロメチル-4 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを1-(2-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾールと反応させた。Suzukiカップリングの後に、粗反応混合物に2 NのHClを加えることによってテトラヒドロピラニルエーテルの脱保護を達成した。逆相HPLCによる精製によって346を無色固形物(112 mg)として得た。LCMS: 491.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.27(d, J = 13.7 Hz, 1 H), 8.23(s, 1 H), 7.95(s, 1 H), 7.44(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 7.32(d, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.45-5.29(m, 1 H), 4.91(t, J = 5.3 Hz, 1 H), 4.41(t, J = 5.0 Hz, 2 H), 4.16(t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.77(q, J = 5.5 Hz, 2 H), 3.48(t, J = 5.0 Hz, 2 H), 1.70(t, J = 11.9 Hz, 6 H)

【0461】

実施例347 2-{2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-プロパン-1-オール347

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、1-(トリメチルシリルオキシ)プロパン-2-アミン(211 mg, 1.44 mmol)、^tBuONa(47 mg, 0.48 mmol)、Pd(OAc)₂(16 mg, 0.1 mmol)、及びXphos(68 mg, 0.144

10

20

30

40

50

mmol)の混合物を、N₂で10分間バブリングし、次いでマイクロ波照射下で125
 で7分間攪拌した。混合物をセライトで濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用T
 LC(EtOAc)及び分取用HPLCによって精製して40mgの347を得た。(収率
 : 13%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.02(s, 1H), 7.49(
 q, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 7.12-6.99(m, 4H), 6.21(d, J
 = 4.8 Hz, 1H), 4.20-3.04(m, 8H), 2.28(s, 1H), 1.19-
 1.15(m, 3H)。LC-MS(ESI): m/z = 456 [M + H]⁺

【0462】

実施例348 1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペラジン-1-イル)-エタノン348

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-
 イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(208mg
 × 4, 2.0 mmol), ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(445 mg, 2.
 4 mmol), Pd(OAc)(45 mg, 0.20 mmol), Xphos(95 mg, 2.
 0 mmol), t-BuONa(460 mg, 4.0 mmol)及びジオキサン(4 mL)を1
 0 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で112
 で7分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL × 3)
 によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取
 用TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって精製して4-{2-[2-(2,4-ジフル
 オロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-
 1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-
 ブチルエステル(612 mg、収率: 54%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400
 MHz): 8.30(s, 1H), 7.99-7.90(m, 1H), 7.79-7.70(m
 , 2H), 7.32(s, 1H), 7.27(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.78(d
 , J = 8.8 Hz, 1H), 4.19(s, 4H), 4.04-4.02(m, 4H), 3.4
 4(m, 1H), 3.12(s, 1H), 1.57(s, 9H)ESI-MS: m/z = 567 [M + H]⁺

4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル
]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペ
 ラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.61 g, 1.08 mmol)をEt
 OAcに溶解させ、EtOAc-HClを溶液に滴下した。次いで混合物をを2時間室温
 で攪拌した。反応混合物を濾過して固体を集めた。得られた固体をDCM(10 mL)によ
 って洗浄して2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3
 -イル]-9-ピペラジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]
 アズレンをHCl塩として(420 mg、収率: 77%)得た。¹H NMR(D₂O, 4
 00 MHz): 8.05(s, 1H), 7.45-7.39(m, 1H), 7.23(t, J
 = 8.8 Hz, 1H), 7.19(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6
 .99(d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99(d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.97(
 s, 1H), 3.39(s, 4H), 3.19(s, 4H), 2.83(s, 2H)ESI-MS
 : m/z = 503 [M + H]⁺

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-
 ピペラジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレ
 ン(150 mg, 0.3 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、DIPEA(155 mg
 , 1.2 mmol)を加えた。アセチルクロライド(28 mg, 0.36 mmol)を溶液
 に滴下した。次いで反応混合物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し
 、次いでDCMに溶解した。混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄によって乾燥させ、真
 空中で濃縮し、分取用TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって精製して348(4
 2.6 mg、収率: 28%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400 MHz): 8.29(
 s, 1H), 7.97-7.88(m, 1H), 7.78(t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.

4.7 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.07 (s, 3H). ESI-MS: m/z = 509 [M + H⁺]

【0463】

実施例 349 1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-[1,4]ジアゼパン-1-イル)-エタノン 349

化合物 350 (70 mg, 0.14 mmol) を THF に溶解し、DIPEA (56 mg, 0.56 mmol) を加え、アセチルククロライド (14 mg, 0.17 mmol) を溶液に加えた。そして反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、次いで DCM に溶解した。有機物層を水で洗浄し、Na₂SO₄ によって乾燥させ、真空中で濃縮し、TLC (DCM / EtOAc = 4 : 1) によって精製して 349 (51.9 mg、収率 : 67%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96-7.70 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.97 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.30 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (t, J = 6.0 Hz, 1H). ESI-MS: m/z = 523 [M + H⁺]

【0464】

実施例 350 9-[1,4]ジアゼパン-1-イル-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 350

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (416 mg, 1.0 mmol)、1,4-ジアゼパン (120 mg, 1.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (210 mg, 0.3 mmol)、Xphos (142 mg, 0.3 mmol)、t-BuONa (576 mg, 6 mmol) 及びジオキサン (6 mL) を 10 mL の密封した管に加え、混合物をマイクロ波によって N₂ 下で 112 °C で 7 分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集めた。水を加え DCM (50 mL × 3) によって抽出した。組合わせた有機物層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、カラム (DCM / EtOAc = 4 : 1) によって分離して 350 (120 mg、収率 : 25%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.37-3.31 (m, 4H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.59 (s, 2H). ESI-MS: m/z = 481 [M + H⁺]

【0465】

実施例 351 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[(3R,5S)-3,5-ジメチル-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 351

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の化合物 316 (100 mg, 0.17 mmol) の溶液に、ボラン/ジメチルスルファン (10 mol/L, 2 mL) の溶液を 0 °C で滴下した。添加が完了した後、反応混合物をその温度で 30 分間攪拌し、50 °C まで加温させた。更に 1 時間攪拌した後、反応混合物を 15 mL のメタノール及び 5 mL の 1 M の HCl 溶液をゆっくり加えることによってクエンチした。混合物を、残存物までの濃縮の前に 2 時間室温で攪拌した。混合物をジクロロメタン及び水で処理した。有機物層を乾燥まで濃縮し、粗物を分取用 TLC (ヘキサン / EtOAc = 1 : 1) によって精製して 60 mg の 351 を得た。(収率 : 61%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (s, 1

10

20

30

40

50

H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.09-6.97 (m, 4H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.27 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.22-1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS (ESI): m/z = 577 [M+H]⁺

【0466】

実施例352 4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペラジン-2-オン352

ジオキサン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(100 mg, 0.24 mmol)、ピペラジン-2-オン(48 mg, 0.48 mmol)、^tBuONa(47 mg, 0.48 mmol)、Pd₂(dba)₃(22 mg, 0.2 mmol)及びXphos(23 mg, 0.048 mmol)の混合物を、10分間N₂でバブリングし、次いでマイクロ波照射下で115 で5分間攪拌した。混合物をセライトによって濾過した。濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(EtOAc)及び分取用HPLCによって精製して15 mgの352を得た。(収率:13%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (s, 1H, ArH), 7.49-6.96 (m, 5H), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.19 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.76 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (t, J = 4.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 481 [M+H]⁺

【0467】

実施例353 1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-エタノン353

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(208 mg, 0.5 mmol)、1-(4-アミノピペリジン-1-イル)エタノン(170 mg, 0.6 mmol)、Pd(OAc)₂(11 mg, 0.05 mmol)、Xphos(14 mg, 0.05 mmol)、^t-BuONa(115 mg, 1.0 mmol)及びジオキサン(2.0 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で112 で7分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL x 3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって精製して353(115 mg、収率:44%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.24 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.70 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14-4.03 (m, 4H), 3.69-3.66 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.23-1.22 (m, 2H). ESI-MS: m/z = 523 [M+H]⁺

【0468】

実施例354 2-メチル-1-{4-[2-(2-ピリジン-4-イルメチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール354

114の手順に従い、8-プロモ-2-(2-ピリジン-4-イルメチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて354を得た。MS(E

10

20

30

40

50

S I +) 5 0 0 . 1。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O) 8 . 5 6 (d d , J = 4 . 5 , 1 . 6 , 2 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 8 . 0 3 (d , J = 8 . 3 , 1 H) , 7 . 9 3 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (d d , J = 8 . 3 , 1 . 8 , 1 H) , 7 . 2 6 (d , J = 1 . 8 , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 9 (m , 2 H) , 6 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 7 1 (s , 1 H) , 4 . 3 5 (t , J = 5 . 0 , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 4 3 (t , J = 5 . 0 , 2 H) , 1 . 0 9 (s , 6 H)

【 0 4 6 9 】

実施例 3 5 5 2-メチル-1-(4-{2-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール 3 5 5

N,N-ジメチルホルムアミド(17.2 mL, 222 mmol)中の8-プロモ-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.430 g, 1.23 mmol;)の溶液に、炭酸セシウム(0.805 g, 2.47 mmol;)を加えた。45分後、2-ヨード-1,1,1-トリフルオロ-エタン(0.241 mL, 2.47 mmol)を反応混合物に加えた。反応混合物を50 で4時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次いでEtOAcで2x抽出した。有機物層を組合せ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、クロマトグラフィー(EtOAc/Hex)(35%で溶出)によって精製して8-プロモ-2-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS:(ESI+)=330.1。

8-プロモ-2-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(110.0 mg, 0.2557 mmol)をアセトニトリル(0.534 mL, 10.2 mmol)に溶解し、水(0.256 mL)中2.00 Mの炭酸カリウムに溶解した。5分間の窒素のバブリングにより脱気した。反応物を、2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(102 mg, 0.384 mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(41.36 mg, 0.03579 mmol)で満たした。反応物をマイクロ波において140 で10分間加熱した。反応物を室温まで冷却し、次いで酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機物を濃縮し、逆相HPLCによって精製して355を得た。MS:(ESI+)=490.1。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O) 8 . 2 4 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 8 . 1 7 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (s , 1 H) , 7 . 5 5 (s , 1 H) , 7 . 4 1 (d d , J = 8 . 3 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 2 9 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 8 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 5 . 7 4 (q , J = 8 . 9 H z , 2 H) , 4 . 7 1 (s , 1 H) , 4 . 3 7 (t , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 4 . 0 3 (s , 2 H) , 3 . 4 0 (t , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 1 . 0 9 (s , 6 H)

【 0 4 7 0 】

実施例 3 5 6 3-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-4,4-ジメチル-オキサゾリジン-2-オン 3 5 6

工程 1 : 1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)チオ尿素

US 2 0 0 8 / 4 5 5 7 9 , 2 0 0 8 における手順に従い、2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オールをイソチオシアン酸ベンゾイルとカップリングさせてN-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イルカルバモチオイル)ベンズアミドを得て、次いでこれを水酸化リチウムと反応させて1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)チオ尿素を得た。 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O) 7 . 0 9 (s , 2 H) , 5 . 0 1 (s , 1 H) , 3 . 4 4 (s , 2 H) , 1 . 3 0 (s , 6 H)

工程 2 : 2-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オール

30 mLのエタノール中の0.67 g(5.0 mmol)の1-(1-ヒドロキシ-2-メチ

10

20

30

40

50

ルプロパン-2-イル)チオ尿素及び1.60g(5.00mmol)の4,8-ジブromo-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b]オキセピン-5-オンの混合物を、3時間還流下で加熱した。混合物を濃縮し、残存物をシリカゲルにおいて精製しジクロロメタンにおける10%のメタノールで生成物を溶出した。収率1.38g(75%)。MS(ESI+):369.3
 工程3:3-(8-ブromo-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-4,4-ジメチルオキサゾリジン-2-オン

トリホスゲン(148mg,0.500mmol)を、7.0mlの塩化メチレン中の185mg(0.500mmol)の2-(8-ブromo-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オール及び0.522ml(3.00mmol)のジイソプロピルエチルアミンの混合物に加えた。反応混合物を3時間攪拌し、真空下で濃縮した。残存物を酢酸エチル及び5%水性クエン酸間で分配した。抽出有機物を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。収量194mg(98%)。MS(ESI+):396.3

工程4:

3-(8-ブromo-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-4,4-ジメチルオキサゾリジン-2-オンを2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングして356を得た。収率22%。MS(ESI+):455.1。1HNMR(400MHz,DMSO)8.16(d,J=8.3,1H),8.11(s,1H),7.90(s,1H),7.37(dd,J=8.3,1.8,1H),7.24(d,J=1.8,1H),4.71(s,1H),4.32(d,J=6.9,4H),4.05-4.00(m,2H),3.25(t,J=5.0,2H),1.76(s,6H),1.09(s,6H)

【0471】

実施例357 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル}-アセトアミド357

319に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩をプロモアセトアミドでアルキル化して357を白色固形物(167mg,86%)として単離した。LCMS:R_T=7.55分,[M+H]⁺=453.1HNMR(ppm)(DMSO-d₆):8.23(1H,d,J=2.30Hz),8.06(1H,s),7.14(1H,dd,J=8.34,2.37Hz),7.10(2H,s),6.95(1H,d,J=8.26Hz),5.79-5.68(1H,m),4.33-4.27(2H,m),3.41-3.35(2H,m),2.92-2.81(4H,m),2.50(1H,m),2.17(2H,dd,J=12.36,10.20Hz),1.78(2H,d,J=12.48Hz),1.73-1.61(2H,m),1.53(6H,d,J=6.61Hz)

【0472】

実施例358 (R)-2-ヒドロキシ-1-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-ピペリジン-1-イル}-プロパン-1-オン358

318に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩を反応させて358を白色固形物(90mg,45%)として単離した。LCMS:R_T=11.57分,[M+H]⁺=468.1HNMR(ppm)(DMSO-d₆):8.19(1H,d,J=2.28Hz),8.06(1H,s),7.14(1H,d,J=8.35Hz),6.96(1H,d,J=8.24Hz),5.78-5.70(1H,m),4.83(1H,s),4.48(1H,d,J=12.45Hz),4.42(1H,q,J=6.52Hz),4.30(2H,t,J=5.02Hz),4.08(

10

20

30

40

50

1 H, s), 3.38 (2 H, t, J = 5.02 Hz), 3.09 (1 H, t, J = 13.26 Hz), 2.84-2.75 (1 H, m), 2.71-2.59 (1 H, m), 1.84 (2 H, d, J = 12.55 Hz), 1.57-1.47 (8 H, m), 1.17 (3 H, t, J = 5.38 Hz)

【0473】

実施例 359 (S)-2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オン 359

318 に対する手順に従い、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びL-乳酸ナトリウムをDMFにおいて反応させて359を得た。LCMS: $R_T = 10.69$ 分, $[M+H]^+ = 440.1$ HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.36 (1 H, s), 7.90 (1 H, s), 7.20-7.11 (1 H, m), 7.09-7.01 (1 H, m), 5.84-5.75 (1 H, m), 4.62-4.30 (4 H, m), 4.26-4.07 (3 H, m), 3.98-3.87 (1 H, m), 3.43-3.35 (2 H, m), 1.61 (6 H, d, J = 6.65 Hz), 1.32 (3 H, dd, J = 10.70, 6.64 Hz). 1 Exchangeable not observed

10

【0474】

実施例 360 N2-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N2, N8-ジメチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド 360

THF (50 mL) 中の 3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸 (2.5 g, 5.07 mmol) の混合物に、EDCI (1.94 g, 10.14 mmol)、HOBT (1.03 g, 7.61 mmol)、DIPEA (5 mL) 及び 3-ヒドロキシアゼチジンヒドロクロライド (0.83 g, 7.61 mmol) を窒素雰囲気下、室温で連続的に加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。有機物層を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: EtOAc = 1:2 によって溶出) によって精製して、8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド (1.6 g、収率 58%) を得た。LC-MS: (ESI, m/z) = 547 [M+H]⁺

20

30

トルエン (5 mL) 及び DMF (5 mL) 中の 8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド (500 mg, 0.91 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.046 mmol)、キサントホス (53 mg, 0.091 mmol)、MeNH₂·HCl (92 mg, 1.37 mmol) 及び Na₂CO₃ (289 mg, 2.73 mmol) の懸濁液を一晩、バルーンからのCOの雰囲気下で 80 °C で加熱した。次いで、それを濾過して濃縮し、粗生成物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して (溶離溶媒として DCM: MeOH = 20:1)、白色固形物として得て、それを MeOH で洗浄し、乾燥させて 360 (221.5 mg、収率 46%) を得た。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 8.43 (m, 1 H, NH), 7.87-7.43 (m, 6 H, ArH), 6.65 (s, 1 H, =CH), 5.52 (d, J = 6.4 Hz, 1 H, OH), 4.48-2.75 (m, 15 H). LC-MS: (ESI, m/z) = 526 [M+H]⁺

40

【0475】

実施例 361 N2-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N2, N8-ジメチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド 361

THF (50 mL) 中の 3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2

50

, 3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(2.5 g, 5.07 mmol)の混合物に、EDCI(1.94 g, 10.14 mmol)、HOBT(1.03 g, 7.61 mmol)、DIPEA(5 mL)及び(S)-1-アミノ-プロパン-2-オール(0.57 g, 7.61 mmol)を窒素雰囲気下、室温で連続的に加えた。反応混合物を一晩攪拌して、水で希釈した。得られた沈殿物を水及びEtOAcで洗浄して8-ブromo-N-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(2.0 g、収率72%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.62-6.60(m, 8H, NH, ArH), 4.77(d, J = 4.8 Hz, 1H, OH), 4.18(brs, 2H, CH₂), 3.79-3.75(m, 1H, CH), 3.31(s, 3H, NCH₃), 3.19(brs, 2H, CH₂), 2.94(brs, 2H, CH₂), 1.05(d, J = 6.0 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 549 [M+H]⁺

トルエン(5 mL)及びDMF(5 mL)中の8-ブromo-N-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(500 mg, 1.00 mmol)、Pd(OAc)₂(11 mg, 0.05 mmol)、キサントホス(58 mg, 0.01 mmol)、MeNH₂·HCl(101 mg, 1.50 mmol)及びNa₂CO₃(318 mg, 3.00 mmol)の懸濁液を、一晩パルーンからのCOの雰囲気下で80 °Cで加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、水で希釈した。得られた沈殿物を水及びDCMで洗浄し、乾燥させて361(158.9 mg、収率30%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.63-7.43(m, 8H, NH, ArH), 6.62(s, 1H, =CH), 4.77(d, J = 4.0 Hz, 1H, OH), 4.18(brs, 2H, CH₂), 3.78-3.76(m, 1H, CH), 3.32(s, 3H, NCH₃), 3.24(brs, 2H, CH₂), 2.98(brs, 2H, CH₂), 2.75(d, J = 4.4 Hz, 3H, NCH₃), 1.06(d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 528 [M+H]⁺, 550 [M+Na]⁺

【0476】

実施例362 1-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-アゼチジン-1-イル)-エタノン362

化合物435(150 mg, 0.3 mmol)をTHFに溶解し、DIPEAを加えた。アセチルクロライドを溶液に滴下した。添加後、反応混合物を室温で12時間更に攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMに溶解した。有機物層を水で洗浄し、Na₂SO₄によって乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって精製して362(15 mg, 10%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.36(s, 1H), 8.02-7.92(m, 1H), 7.83(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.24(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.50(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.38-4.35(m, 2H), 4.25-4.16(m, 4H), 3.74(s, 1H), 3.24(s, 2H), 1.89(s, 3H). ESI-MS: m/z = 495 [M+H]⁺

【0477】

実施例363 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(1-メタンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-アミン363

アゼチジン-3-イル-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-アミン(452 mg, 1.0 mmol)、メタンスルホニルクロライド(136 mg, 1.2 mmol)、DIPEA(260 mg, 2.0 mmol)をTHF(10 mL)に溶解した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LC-MSが反応が完了したことを示した。反応混合物に20 mLの水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機物層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮した。粗物を分取用HPLCによって精製して363(57.2mg、収率：11%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.50(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.97-7.91(m, 2H), 7.77-7.72(m, 2H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.15(s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.72(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.31(s, 2H), 3.86(s, 2H), 3.33(s, 2H), 3.15(s, 2H), 2.75(s, 6H). ESI-MS: m/z = 531 [M + H⁺]

【0478】

実施例364 N-(1-アセチル-アゼチジン-3-イル)-N-{2-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-アセトアミド364

化合物435(150mg, 0.3mmol)をTHFに溶解し、DIPEAを加えた。アセチルクロライドを溶液に滴下した。添加後、反応混合物を室温で12時間更に攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCMに溶解した。有機物層を水で洗浄し、Na₂SO₄によって乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって精製して364(20mg、収率：12%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.02(s, 1H), 7.74-7.72(m, 1H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.26(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.99(m, 1H), 4.28-4.24(m, 4H), 4.03(t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96(t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.56-3.53(m, 1H), 3.08(s, 1H), 3.24(s, 2H), 1.91(s, 3H), 1.58(s, 3H). ESI-MS: m/z = 536 [M + H⁺]

【0479】

実施例365 4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2,8-ジカルボン酸2-{[2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル)-フェニル]-メチル-アミド}8-メチルアミド365

THF(50mL)中の3-(8-プロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(3g, 6.09mmol)の混合物に、EDCI(2.34g, 12.18mmol)、HOBT(1.23g, 9.13mmol)、DIPEA(5mL)及び(R)-1-アミノ-プロパン-2-オール(0.69g, 9.13mmol)を窒素雰囲気下で室温で連続的に加えた。反応混合物を一晩攪拌して、水で希釈した。得られた沈殿物を水及びEtOAcで希釈して8-プロモ-N-(2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(2.7g、収率81%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.62(t, J = 5.2 Hz, 1H, NH), 8.11-6.11(m, 7H, ArH), 4.77(d, J = 4.4 Hz, 1H, OH), 4.18(brs, 2H, CH₂), 3.81-3.75(m, 1H, CH), 3.32(s, 3H, NCH₃), 3.19(brs, 2H, CH₂), 2.94(brs, 2H, CH₂), 1.05(d, J = 6.0 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 549 [M + H]⁺

トルエン(5mL)及びDMF(5mL)中の8-プロモ-N-(2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(500mg, 1.00mmol)、Pd(OAc)₂(11mg, 0.05mmol)、キサントホス(58mg, 0.01mmol)、MeNH₂·HCl(101mg, 1.50mmol)及びNa₂CO₃(318mg, 3.00mmol)の懸濁液を一晩バルーンからのCOの雰囲気下で80℃で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、水で希釈した。得られた沈殿物を水及びDCMで洗浄し、粗生成物を分取用HPLCによって精製して365(52.3mg、収率10%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.63-7.43(m, 8H, NH, ArH), 6.61(s, 1H, =CH), 4.78(brs, 1H, OH), 4.20(brs, 2

H, CH₂), 3.80-3.79(m, 1H, CH), 3.35-2.66(m, 10H, CH₃, CH₂), 2.98(brs, 2H, CH₂), 2.75(d, J = 4.4 Hz, 3H, NCH₃)., 1.07-0.97(m, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 528 [M + H]⁺

【0480】

実施例366 1-(4-{2-[5-アミノ-2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール366

基本手順Cの記載と類似して、5-(8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンを2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールと反応させた。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により366を得た。LCMS: 536.1。

10

【0481】

実施例367 1-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール367

基本手順Cの記載と類似して、8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27を2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールと反応させた。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により367を得た。LCMS: 451.1

20

【0482】

実施例368 1-{4-[2-(5-アミノ-2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール368

基本手順Cの記載と類似して、5-(8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルアミンを2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールと反応させた。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により368を得た。LCMS: 466.2。

30

【0483】

実施例369 9-[1-((R)-2-ヒドロキシ-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド369

277に対する手順に従い、9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド(418 mg, 1.02 mmol)及び(R)-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール(307.4 mg, 1.22 mmol)を反応させて369(44.8 mg, 10%収率, M+1457.1)を得た。

40

【0484】

実施例370 5-(8-アゼチジン-3-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1,2,4]トリアゾール370

419に対する手順に従い、5-(8-プロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール(313.4 mg, 0.803 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミドに溶解し、窒素でパージした。ジクロロメタンとの[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(32.8 mg, 0.04 mmol)及びヨウ化銅(I)(15

50

. 3 mg, 0.08 mmol)を加えた。10分間窒素でバブリングした。2.8 mLのDMA中の(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)亜鉛(II)ヨージド(279.8 mg, 0.80 mmol)を加えた。80 で一晩加熱した。完了した反応をLCMSによって確認した。反応混合物を1 MのHClで希釈し、酢酸エチルで3-(2-(1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-8-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0から50%酢酸エチル)によって精製した。真空中で濃縮し、残存物を10 mLの1, 4-ジオキサンにおいて再溶解した。ジオキサン中の5 mLの4 NのHClを加え、2時間攪拌させた。脱保護の完了をLCMSによって確認した。真空中で濃縮し、HPLCによって精製して370(33.3 mg, 11%収率, M = 1367.1)を得た。

【0485】

実施例371 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミド371

319の手順に従い、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びプロモアセトアミドをDMFにおいて反応させて371(111 mg, 53%)を得た。LCMS: R_T = 6.96分, [M+H]⁺ = 425.1 HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.31(1H, d, J = 2.35 Hz), 7.90(1H, s), 7.17(1H, dd, J = 8.28, 2.36 Hz), 7.03(1H, d, J = 8.26 Hz), 7.01-6.85(1H, m), 5.91-5.83(1H, m), 5.41(1H, s), 4.37(2H, t, J = 5.06 Hz), 3.89(2H, t, J = 7.36 Hz), 3.81-3.73(1H, m), 3.43-3.34(4H, m), 3.22(2H, s), 1.63(6H, d, J = 6.65 Hz)

【0486】

実施例372 9-[1-(2, 4-ジフルオロ-ベンジル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン372

クロロホルム(7 mL)中の9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.18 g, 0.49 mmol), 2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド(64 μL, 0.59 mmol)及び4 のモレキュラーシーブの混合物を、3.5時間還流に加熱した。冷却後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.50 g, 2.36 mmol)を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、相を分離した。水相を10% MeOH / DCM(x4)で抽出し、組み合わせた有機相を(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, シクロヘキサン中の50-100% EtOAc)によって精製して372(122 mg, 50%)を得た。LCMS: R_T = 8.65分, [M+H]⁺ = 494.1 HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.31(1H, d, J = 2.33 Hz), 7.90(1H, s), 7.33(1H, q, J = 7.71 Hz), 7.14(1H, dd, J = 8.27, 2.33 Hz), 7.01(1H, d, J = 8.26 Hz), 6.86-6.74(2H, m), 5.94-5.84(1H, m), 4.37(2H, t, J = 5.06 Hz), 3.83-3.73(3H, m), 3.68(2H, s), 3.39(2H, t, J = 5.07 Hz), 3.29-3.23(2H, m), 1.61(6H, d, J = 6.65 Hz)

【0487】

実施例373 9-[1-(2-クロロ-ベンジル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン373

372 に対する手順に従い、9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.18g, 0.49mmol)及び2-クロロベンズアルデヒドの混合物から373(123mg, 51%)を得た。LCMS: $R_T = 8.80$ 分, $[M+H]^+ = 492/494$. $^1\text{H NMR}$ (ppm)(CDCl_3): 8.34(1H, d, $J = 2.34$ Hz), 7.90(1H, s), 7.43(1H, d, $J = 7.55$ Hz), 7.33(1H, dd, $J = 7.76, 1.47$ Hz), 7.24-7.13(3H, m), 7.01(1H, d, $J = 8.25$ Hz), 5.95-5.82(1H, m), 4.40-4.34(2H, m), 3.90-3.83(2H, m), 3.85-3.76(3H, m), 3.42-3.36(2H, m), 3.35-3.28(2H, m), 1.60(6H, d, $J = 6.65$ Hz)

【0488】

実施例374 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン374

375 に対する手順に従い、3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを酸で処理した。粗生成物を数滴のMeOHを有するEtOAcを用い粉末化により精製して374を薄茶固形物(5.8mg, 34%)として得た。LCMS: $R_T = 7.68$ 分, $[M+H]^+ = 382$. $^1\text{H NMR}$ (ppm)(DMSO-d_6): 9.11(2H, s), 8.27(1H, d, $J = 8.21$ Hz), 8.05(1H, s), 7.14(1H, dd, $J = 8.26, 1.86$ Hz), 7.03(1H, d, $J = 1.80$ Hz), 5.81-5.71(1H, m), 4.35-4.29(2H, m), 3.57(1H, dd, $J = 11.24, 8.03$ Hz), 3.45-3.31(4H, m), 3.23-3.12(1H, m), 3.11-2.99(1H, m), 2.37-2.27(1H, m), 1.97-1.85(1H, m), 1.49(6H, d, $J = 6.59$ Hz)

【0489】

実施例375 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン375

235 に対する手順に従い、4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル及び1:3比率のTFA:DCMから375を茶色固形物として得た(2.18g, 87%)。LCMS: $R_T = 2.90$ 分, $[M+H]^+ = 396$

別法では、MeOH(10mL)中の4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(470mg, 0.95mmol)の懸濁液に、エーテル(1.9mL, 1.90mmol)中1MのHClを加えた。反応混合物を18時間攪拌し、次いで揮発性物を真空中で除去した。得られた残存物を20分間ジエチルエーテル(20mL)において攪拌し、次いで固体を濾過し、更に、MeOH及びエーテルの混合物で粉末化して375を白色固形物(104mg, 28%)として得た。LCMS: $R_T = 7.82$ 分, $[M+H]^+ = 396$. $^1\text{H NMR}$ (ppm)(DMSO-d_6): 8.86(2H, s), 8.26(1H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.05(1H, s), 7.03(1H, dd, $J = 8.26, 1.83$ Hz), 6.87(1H, d, $J = 1.78$ Hz), 5.81-5.71(1H, m), 4.31(2H, t, $J = 5.01$ Hz), 3.37(2H, t, $J = 5.01$ Hz), 3.30(2H, d, $J = 12.46$ Hz), 2.93(2H, d, $J = 11.52$ Hz), 2.84-2.75(1H, m), 1.92-1.75(4H, m), 1.49(6H, d, $J = 6.59$ Hz)

【0490】

10

20

30

40

50

実施例 376 2 - { 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イル] - アゼチジン - 1 - イル } - エタノール 376

MeOH (3 mL) 及び DCM (3 mL) 中の 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 9 - { 1 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - アゼチジン - 3 - イル } - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン (110 mg , 0.22 mmol) の溶液を、4 N の HCl / ジオキサン (2 mL , 8 mmol) で処理し、混合物を 3 時間静置させ、次いで真空中で濃縮した。得られた残存物をジエチルエーテルで粉末化し、真空下で乾燥させた。更に、フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ , DCM 中の 0 - 10 % 2 N の NH₃ / MeOH) によって精製して 376 (29 mg , 32 %) を得た。LCMS : R_T = 6.96 分, [M + H]⁺ = 412.1 HNMR (ppm) (CDCl₃) : 8.31 (1 H , d , J = 2.34 Hz) , 7.90 (1 H , s) , 7.15 (1 H , dd , J = 8.27 , 2.35 Hz) , 7.01 (1 H , d , J = 8.26 Hz) , 5.94 - 5.84 (1 H , m) , 4.40 - 4.34 (2 H , m) , 3.89 - 3.83 (2 H , m) , 3.84 - 3.72 (1 H , m) , 3.59 - 3.54 (2 H , m) , 3.41 - 3.36 (2 H , m) , 3.28 - 3.21 (2 H , m) , 2.71 - 2.66 (2 H , m) , 1.62 (6 H , d , J = 6.65 Hz) 。 1 の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【 0491 】

実施例 377 1 - { 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イル] - アゼチジン - 1 - イル } - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール 377

過塩素酸リチウム (52 mg , 0.49 mmol) を THF (5 mL) に加え、次いで 1 , 2 - e p オキシ - 2 - メチルプロパン (0.43 mL , 4.9 mmol) を加え、混合物を 10 - 15 分間攪拌し、透明溶液を得た。9 - アゼチジン - 3 - イル - 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン (0.18 g , 0.49 mmol) を加え、反応混合物を 72 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂ , EtOAc 中の 0 - 10 % MeOH) によって精製し、得られた固体をエーテルで数回抽出した。エーテル抽出物を真空中で濃縮して 377 (77 mg , 97 %) を得た。LCMS : R_T = 7.45 分, [M + H]⁺ = 440.1 HNMR (ppm) (CDCl₃) : 8.28 (1 H , d , J = 2.34 Hz) , 7.90 (1 H , s) , 7.16 (1 H , dd , J = 8.29 , 2.35 Hz) , 7.02 (1 H , d , J = 8.27 Hz) , 5.93 - 5.83 (1 H , m) , 4.40 - 4.34 (2 H , m) , 4.04 - 3.95 (2 H , m) , 3.89 - 3.79 (1 H , m) , 3.46 - 3.36 (4 H , m) , 2.55 (2 H , s) , 1.63 (6 H , d , J = 6.64 Hz) , 1.15 (6 H , s) 。 1 の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【 0492 】

実施例 378 (S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - { 4 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - プロパン - 1 - オン 378

358 に対する手順に従い、D - (-) - 乳酸の代わりに L - (+) - 乳酸を用いて 378 を白色固形物として単離した (126 mg , 63 %) 。LCMS : R_T = 11.58 分, [M + H]⁺ = 468.1 HNMR (ppm) (DMSO - d₆) : 8.19 (1 H , d , J = 2.29 Hz) , 8.06 (1 H , s) , 7.14 (1 H , d , J = 8.33 Hz) , 6.96 (1 H , d , J = 8.24 Hz) , 5.79 - 5.69 (1 H , m) , 4.80 (1 H , s) , 4.51 - 4.37 (2 H , m) , 4.33 - 4.27 (2 H , m) , 4.16 - 3.98 (1 H , m) , 3.41 - 3.35 (2 H , m) , 3.16 - 3.02 (1 H , m) , 2.84 - 2.75 (1 H , m) , 2.71 - 2.59 (1 H , m) , 1.84 (2 H , d , J = 12.53 Hz) , 1.57 - 1.47 (8 H , m) , 1.20 - 1.14 (3 H , m)

10

20

30

40

50

【0493】

実施例380 2-メチル-1-(4-{2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール380

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて380を得た。MS(E S I +)506.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.32(d, J = 8.3, 1H), 8.20(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.44(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.32(d, J = 1.7, 1H), 5.47-5.35(m, 1H), 4.72(s, 1H), 4.39(t, J = 4.9, 2H), 4.04(s, 2H), 3.45(t, J = 5.0, 2H), 3.05-2.95(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.22-1.98(m, 6H), 1.10(s, 6H)

10

【0494】

実施例381 (S)-1-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール381

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを(S)-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて381を得た。MS(E S I +)477.1

20

【0495】

実施例382 8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸シクロヘキシル-(2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド382

室温で、DMF(1.7 mL)中の8-[2-メチル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(0.211 mg, 0.546 mmol)のよく攪拌された溶液に、N1-シクロヘキシル-N2, N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.19 mmol)を加え、次いでDIPEA(0.46 mL, 2.7 mmol)を加えた。最後に、HATU(0.230 grams, 0.600 mmol)を加え、反応混合物を室温で90分間スラリーとして加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、大量のEtOAcにとり、有機物を希釈水性重炭酸塩、水次いで生理食塩水で洗浄し、(Na2SO4)で乾燥させ、次いで残存物に濃縮した。粗材料を分取用RP-HPLCによって精製して382を凍結乾燥固形物として得た。MS:(E S I +)=558.3

30

【0496】

実施例383 N2-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N2, N8-ジメチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド383

THF(50 mL)中の3-(8-プロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(3 g, 6.09 mmol)の混合物にEDCI(2.34 g, 12.18 mmol)、HOBT(1.23 g, 9.13 mmol)、DIPEA(5 mL)及び2-(メチルアミノ)エタノール(0.69 g, 9.13 mmol)を窒素雰囲気下、室温で連続的に加えた。反応混合物を一晩攪拌して、水で希釈した。得られた沈殿物を水及びEtOAcで洗浄して8-プロモ-N-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(2.8 g、収率: 87%)を得た。LC-MS:(E S I, m/z)=549[M+H]+

40

50

トルエン(5 mL)中の8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(400 mg, 0.76 mmol)、Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol)、キサントホス(44 mg, 0.076 mmol)、MeNH₂·HCl(77 mg, 1.14 mmol)及びNa₂CO₃(242 mg, 2.28 mmol)の懸濁液を一晩バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物をカラム(EtOAc:MeOH=10:1)によって精製して383(87.2 mg、収率:22%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.45(d, J=4.4 Hz, 1H), 7.72-7.43(m, 6H), 6.73(s, 1H), 4.89-4.76(m, 1H), 4.20-4.04(m, 2H), 3.60-2.66(m, 15H). LC-MS:(ESI, m/z)=528[M+H]⁺

【0497】

実施例384 N2-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド384

トルエン(5 mL)及びDMF(5 mL)中の8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(400 mg, 0.73 mmol)、Pd(OAc)₂(8 mg, 0.037 mmol)、キサントホス(42 mg, 0.073 mmol)、MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(175 mg, 1.095 mmol)及びNa₂CO₃(232 mg, 2.19 mmol)の懸濁液を一晩バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離溶媒としてDCM:MeOH=20:1)によって精製して白色固形物を得て、これをMeOHで洗浄し乾燥させて384(206.7 mg、収率46%)を得た。¹H NMR(DMSO, 400 MHz): 8.74(t, J=5.6 Hz, 1H, NH), 7.87-6.61(m, 7H, ArH), 5.75(d, J=6.0 Hz, 1H, OH), 4.48-2.99(m, 19H). LC-MS:(ESI, m/z)=618[M+H]⁺

【0498】

実施例385 N2-(2-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド385

トルエン(5 mL)中の2-(3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロベンズアミド)酢酸エチル(400 mg, 0.69 mmol)、Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol)、キサントホス(40 mg, 0.069 mmol)、MeSO₂CH₂CH₂NH₂·HCl(165 mg, 1.04 mmol)及びNa₂CO₃(219 mg, 2.07 mmol)の懸濁液を一晩バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物をカラム(EtOAc:MeOH=10:1)によって精製して385(76.8 mg、収率:18%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.70(t, J=5.6 Hz, 1H), 8.61(d, J=5.6 Hz, 1H), 8.07-7.41(m, 6H), 6.57(s, 1H), 4.72(s, 1H), 4.71(t, J=5.6 Hz, 1H), 3.63-2.95(m, 16H). LC-MS:(ESI, m/z)=606[M+H]⁺

【0499】

実施例386 N2-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド386

トルエン(5 mL)中の8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)カルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキ

10

20

30

40

50

セピン-2-カルボキサミド(400 mg, 0.76 mmol)、Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol)、キサントホス(44 mg, 0.076 mmol)、MeSO₂CH₂CH₂NH₂·HCl(181 mg, 1.14 mmol)及びNa₂CO₃(242 mg, 2.28 mmol)の懸濁液を一晩バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物をカラム(EtOAc:MeOH=10:1)によって精製して386(56.9 mg、収率:12%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.71(t, J=5.6 Hz, 1H), 7.71-7.41(m, 6H), 6.70(s, 1H), 4.83-4.73(m, 1H), 4.18-4.15(m, 2H), 3.64-2.88(m, 19H). LC-MS:(ESI, m/z)=620[M+H]⁺

10

【0500】

実施例387 N2-(2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド387

トルエン(5 mL)及びDMF(5 mL)中の8-ブromo-N-(2-クロロ-5-((R)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(500 mg, 0.91 mmol)、Pd(OAc)₂(10 mg, 0.045 mmol)、キサントホス(53 mg, 0.091 mmol)、MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl(218 mg, 1.36 mmol)及びNa₂CO₃(289 mg, 2.73 mmol)の懸濁液を一晩バルーンからのCOの雰囲気下で80

20

で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物を分取用TLC(溶離溶媒としてDCM:MeOH=10:1)によって精製して387(101.5 mg、収率18%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.73(s, 1H, NH), 8.60(s, 1H, NH), 8.12-7.45(m, 6H, ArH), 6.61(s, 1H, =CH), 4.76(d, J=4.8 Hz, 1H, OH), 4.20(brs, 2H, CH₂), 3.80-3.77(m, 1H, CH), 3.67-2.98(m, 14H, CH₃, CH₂), 1.06(t, J=5.2 Hz, 3H, CH₃). LC-MS:(ESI, m/z)=542[M+Na]⁺

【0501】

実施例388 (S)-1-(4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン388

30

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-ピペラジン-1-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(150 mg, 0.32 mmol)、HATU(244 mg, 0.64 mmol)及びDIPEA(165 mg, 1.28 mmol)をDMF(5 mL)に溶解した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。LC-MSが反応が完了したことを示した。反応物に水(15 mL)を加えると、幾らかの固体が表れた。それを濾過し、固体を集め、次に工程に直接使用した(140 mg 収率:60%)。上記残存物(140 mg, 0.21 mmol)を5 mLのTHFに溶解し、次いで5 mLの水中のNaOH(18 mg, 0.42 mmol)を0 で滴下した。反応混合物をゆっくり室温まで加温させ、1時間室温で攪拌した。殆どのTHFを除去するまで蒸発させ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮して388(45 mg、収率:40%)を得た。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.08(s, 1H), 7.54-7.51(m, 1H), 7.24-7.02(m, 4H), 6.54-6.53(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.55-4.51(m, 1H), 4.24-4.22(m, 2H), 3.82-3.76(m, 3H), 3.52-3.50(m, 4H), 3.43-3.41(m, 2H), 3.11-3.08(m, 2H), 1.40-1.38(m, 6H). ESI-MS:m/z=539[M+H]⁺

40

【0502】

実施例389 (S)-1-(3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]

50

トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-アゼチジン-1-イル)-2-ヒドロキシ-プロパン-1-オン389

化合物435(150mg, 0.31mmol)、(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルオキシ)プロパン酸、EDCI(127mg, 0.61mmol)、HOBt(83mg, 0.61mmol)及びDIPEA(240mg, 1.86mmol)をDMF(10mL)に溶解した。反応混合物を約-5°Cで1時間攪拌した。LC-MSは反応の完了を示した。反応混合物に20mLの水を加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機物層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮し、分取用TLCによって精製して110mgのCbz保護389を得た。

上記Cbz保護389中間体(110mg, 0.17mmol)をTHF(5mL)に溶解し、次いで5mLの水中のNaOH(13mg, 0.34mmol)を0で滴下した。反応混合物をゆっくり室温まで加温し、室温で1時間攪拌した。それを殆どのTHFを除去するまで蒸発させ、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮し、分取用HPLCによって精製して44mgの389(収率=50%)を得た。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): 8.02(s, 1H), 7.50-7.45(m, 1H), 7.09-6.88(m, 4H), 6.28-6.25(m, 1H), 4.56-4.41(m, 5H), 4.19-4.17(m, 2H), 3.92-3.91(m, 2H), 3.55-3.48(m, 1H), 3.06-3.02(m, 2H), 1.35-1.25(m, 3H). LC-MS(ESI): m/z = 525 [M+H]⁺

【0503】

実施例390 9-[(3R, 5S)-4-(2,2-ジフルオロ-エチル)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル]-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン390

化合物391(120mg, 0.21mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、ボラン/ジメチルスルファン(10mol/L, 2mL)を0で滴下し、30分後、混合物の温度を約25まで温め、1時間攪拌した。反応混合物に15mLのメタノールをゆっくり加え、次いで5mLの濃縮HClを加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮してメタノール及びジメチルスルファンを除去した。残存物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、有機物層を乾燥まで濃縮し、粗物を分取用TLCによって精製して65mgの390を得た。収率: 56%。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): 8.01(s, 1H), 7.49-7.48(m, 1H), 7.09-6.98(m, 4H), 6.45-6.43(d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92(t, J = 60.0 Hz, 1H), 4.18-4.16(m, 2H), 3.84-3.81(m, 2H), 3.07-3.05(m, 2H), 2.98-2.90(m, 2H), 2.70-2.67(m, 2H), 2.53-2.50(m, 2H), 1.12-1.11(m, 6H). LC-MS(ESI): m/z = 559 [M+H]⁺

【0504】

実施例391 1-((2R, 6S)-4-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-2,6-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-2,2-ジフルオロ-エタノン391

2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-((3R, 5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(200mg, 0.4mmol)を10mLのTHFに溶解した。次いで混合物を約-15°Cで5分間攪拌し、ピリジン(1mL)を滴下した。5分後、ジフルオロ-アセチルクロライド(過剰)を約2分間反応混合物にバブリングした。反応物の温度をゆっくり周囲温度まで温め、約1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを加え、DCMで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥まで濃縮して391を得た。HPLCは、純度が約95%であることを示した。¹H NMR(CDC1₃, 400MHz): 8.04(s, 1H), 7.52-7.47(m, 1H)

), 7.19-7.00 (m, 4H), 6.50-6.48 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 4H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.07-2.89 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z = 573 [M+H]⁺

【0505】

実施例 392 N-(2-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-エチル)-アセトアミド 392

ジオキササン(2 mL)中の9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(300 mg, 0.72 mmol)、Pd₂(dba)₃(66 mg, 0.072 mmol)、N-(2-アミノ-エチル)-アセトアミド(147 mg, 1.44 mmol)、Xphos(69 mg, 0.144 mmol)の混合物をMW管に加えた。混合物を約2分間N₂でバブリングし、次いで^tBuONa(142 mg, 1.44 mmol)を加え、約2分間N₂でバブリングした。混合物をマイクロ波照射下で120 で45分間攪拌した。混合物をセライトを通して濾過し、濾過物を乾燥まで濃縮し、分取用TLC(純EtOAc)及び分取用HPLCによって精製して56 mgの392を得た。(収率=16%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): 8.02 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.19-6.99 (m, 4H), 6.25-6.17 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.18-4.16 (m, 2H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 1.80-1.79 (m, 1H). ESI-MS: m/z = 483 [M+H]⁺

10

20

【0506】

実施例 393 1,1-ジメチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチルアミン 393

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを{1,1-ジメチル-2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルと反応させて[1,1-ジメチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。MS(ESI⁺) 590.2。

30

塩化メチレン(1.1 mL, 0.017 mol)中の[1,1-ジメチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.175 g, 0.000297 mol)を有する丸底フラスコに、トリフルオロ酢酸(1.3 mL, 0.017 mol)を加えた。溶液を、CO₂放出が停止するまで(30分)室温で攪拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相HPLCによって精製して393(21.8 mg)を白色固形物として得た。MS(ESI⁺) 490.1。 ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.37 (d, J = 9.7, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.3, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.37 (d, J = 1.7, 1H), 5.86 (q, J = 8.7, 2H), 4.39 (t, J = 5.0, 2H), 3.47 (t, J = 5.0, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)。

40

【0507】

実施例 394 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-スルホニル}-エタノール 394

0 °Cで、乾燥THF(20 mL)中の9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2

50

H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.20g, 0.54mmol)の溶液に、2-クロロエタンスルホニルクロライド(65 μ L, 0.6mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を0 $^{\circ}$ Cまで冷却し、更に2-クロロエタンスルホニルクロライド(130 μ L)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。水性水酸化ナトリウム溶液(8M, 3.38mL, 27mmol)を加え、混合物を40 $^{\circ}$ Cで18時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。得られた残存物をDCM中の10%MeOHで数回抽出し、組み合わせた抽出物を真空中で濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中の0-20%MeOH)、次いで分取用HPLC(GeminiC₁₈カラム、勾配5-95%MeOH/H₂O+0.1%HCO₂H)で精製して394(58mg, 23%)を得た。LCMS: R_T = 8.45分, [M+H]⁺ = 476.1HNMR (ppm)(DMSO-d₆, 80 $^{\circ}$ C): 8.22(1H, d, J = 2.31Hz), 8.01(1H, s), 7.33(1H, dd, J = 8.34, 2.39Hz), 7.08(1H, d, J = 8.32Hz), 5.81-5.73(1H, m), 4.53(2H, s), 4.37(2H, t, J = 5.09Hz), 4.22(3H, s), 3.57(2H, t, J = 6.26Hz), 3.43(2H, t, J = 5.09Hz), 2.79(2H, t, J = 6.37Hz), 1.59(6H, d, J = 6.61Hz)。1の変換可能なプロトンは検出されなかった。

【0508】

実施例395 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン395

DCM(3.3mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン375塩酸塩(141mg, 0.33mmol)の懸濁液にトリエチルアミン(0.16mL, 1.14mmol)を加えた。反応混合物を0 $^{\circ}$ Cまで冷却し、次いでメタンスルホニルクロライド(30 μ L, 0.39mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を0 $^{\circ}$ Cまで冷却し、更にトリエチルアミン(45 μ L)及びメタンスルホニルクロライド(30 μ L)を加え、反応混合物を0 $^{\circ}$ Cで30分間攪拌した。水を加え、相を分離した。水層をDCM(x2)で抽出し、組み合わせた有機物抽出を水性の10%クエン酸溶液で、次いで水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液によって、次いでブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中の0-20%EtOAc)によって精製した。得られた固体をシクロヘキサンに懸濁させ、濾過により収集して395を白色固形物として得た(78mg, 50%)。LCMS: R_T = 11.69分, [M+H]⁺ = 474.1HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.31(1H, d, J = 8.19Hz), 7.90(1H, s), 7.01(1H, dd, J = 8.23, 1.88Hz), 6.90(1H, d, J = 1.84Hz), 5.93-5.85(1H, m), 4.39(2H, t, J = 5.03Hz), 3.93(2H, d, J = 11.84Hz), 3.39(2H, t, J = 5.04Hz), 2.81-2.70(5H, m), 2.60(1H, tt, J = 12.04, 3.68Hz), 1.97(2H, d, J = 13.31Hz), 1.89-1.76(2H, m), 1.61(6H, d, J = 6.63Hz)

【0509】

実施例396 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニル-ピロリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン396

395の手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン塩酸塩及びメタンスルホニルクロライドから396を薄橙色固形物として単離した(28mg, 48%)。LCMS: R_T = 11.27分, [M+H]⁺ = 460.1HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.33(1H, d, J = 8.21Hz), 7.90(1H, s)

, 7.05 (1H, dd, J = 8.24, 1.91 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.87 Hz), 5.93-5.83 (1H, m), 4.42-4.36 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J = 9.53, 7.31 Hz), 3.61 (1H, ddd, J = 9.97, 8.27, 3.30 Hz), 3.50-3.31 (5H, m), 2.86 (3H, s), 2.41-2.32 (1H, m), 2.15-2.03 (1H, m), 1.61 (6H, d, J = 6.63 Hz)

【0510】

実施例 397 2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタノン 397

318 に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 31 及びグリコール酸を反応させた。逆相分取用 HPLC (Gemini C₁₈ カラム、勾配 5-98% MeOH/H₂O + 0.1% HCO₂H) によって精製して 397 を白色固形物 (46 mg, 27%) として得た。LCMS: R_T = 10.33 分, [M+H]⁺ = 426.1 HNMR (ppm) (DMSO-d₆): 8.30 (1H, d, J = 8.20 Hz), 8.05 (1H, s), 7.20-7.15 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 1.82 Hz), 5.82-5.72 (1H, m), 4.88-4.81 (1H, m), 4.55-4.46 (1H, m), 4.34-4.29 (2H, m), 4.30-4.17 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J = 9.24, 5.41 Hz), 3.90 (2H, d, J = 5.77 Hz), 3.89-3.77 (2H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 1.49 (6H, d, J = 6.59 Hz)

【0511】

実施例 398 (R)-2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オン 398

318 に対する手順に従い、DMF において 9-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び D-乳酸ナトリウムを反応させた。フラッシュクロマトグラフィーによる精製後、乳酸-エステルが表題化合物の副産物として表れた。混合物 (0.11 g, 0.2 mmol) を 1,4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、1M の水性水酸化ナトリウム溶液 (0.2 mL, 0.2 mmol) で処理した。反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで EtOAc 及び水で希釈した。水相を EtOAc (x2) で抽出し、組み合わせた抽出有機物を (Na₂SO₄) で乾燥させ、真空中で濃縮した。更に、真空下で乾燥させ 398 (90 mg, 36%) を得た。LCMS: R_T = 10.71 分, [M+H]⁺ = 440.1 HNMR (ppm) (CDCl₃): 8.37 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.20-7.12 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 8.28, 5.28 Hz), 5.85-5.76 (1H, m), 4.64-4.30 (4H, m), 4.25-4.10 (3H, m), 3.98-3.87 (1H, m), 3.45-3.35 (2H, m), 1.62 (6H, d, J = 6.65 Hz), 1.33 (3H, dd, J = 11.04, 6.67 Hz). 1 Exchangeable not observed

【0512】

実施例 399 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-(6-ピロリジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 399

128 の手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 2-(ピロリジン-1-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジンを反応させて 399 (0.078 g, 62%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.57 (d, J = 2.4, 1H), 8.41 (d

10

20

30

40

50

, J = 2.2, 1 H), 8.08 (d, J = 2.4, 7, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.7, 2.6, 1 H), 7.52 (dd, J = 8.4, 2.5, 1 H), 7.13 (d, J = 8.4, 1 H), 6.57 (d, J = 8.7, 1 H), 5.79 (dt, J = 13.1, 6.5, 1 H), 4.35 (dd, J = 3.9, 9, 3.4, 8, 2 H), 3.65-3.37 (m, 6 H), 2.11-1.80 (m, 4 H), 1.58 (d, J = 6.6, 6 H). MS (ESI(+)) : m/z 459.2 (M+H)

【0513】

実施例 400 1-イソプロピル-5-{8-[1-(3-メチル-オキセタン-3-イルメチル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-1 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン 400

基本手順 C の記載と類似して、5-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンを 1-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾールと反応させた。逆相 HPLC による粗反応混合物の精製により 400 を得た。LCMS : 478.2

【0514】

実施例 401 8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミド 401

実施例 267 に従い、8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-イソプロピルアミド及び 2-メチル-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールを反応させて 401 を得た。MS : (ESI+) = 471.2

【0515】

実施例 402 9-(2-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 402

実施例 128 に対する手順に従い、実施例 6 からの 9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び 2-フルオロ-5-メチルピリジン-3-イルボロン酸を反応させて 402 (0.054 g, 37%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.74 (t, J = 2.0, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.07-7.97 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5, 1 H), 7.21 (d, J = 8.4, 1 H), 5.82 (dt, J = 13.2, 6.6, 1 H), 4.44 (t, J = 4.9, 2 H), 3.49 (t, J = 4.9, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 1.54 (d, J = 6.6, 6 H). MS (ESI(+)) : m/z 422.1 (M+H)

【0516】

実施例 403 2-{4-[2-(5-アミノ-2-イソプロピル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール 403

基本手順 C の記載と類似して、5-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1 H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンを 1-(2-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1 H-ピラゾールと反応させた。Suzuk カップリングの後、テトラヒドロピラニルエーテルの脱保護を、粗反応混合物に 2 N の HCl を加えることによって達成した。逆相 HPLC による精製によって 403 を無色固形物 (16 mg) として得た。LCMS : 438.1

【0517】

実施例 404 1-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2 H-[1, 2, 4]トリアゾール

10

20

30

40

50

ル-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-3-メトキシ-プロパン-2-オール 404

基本手順Cの記載と類似して、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを1-メトキシ-3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールと反応させた。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により404を得た。LCMS: 481.2.

【0518】

実施例405 2-(2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-N-メチル-アセトアミド 405

355に対する手順に従い、2-[2-(8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-イミダゾール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド及び2-メチル-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールを、Suzukiパラジウム条件下で反応させて405を得た。MS:(ESI+)=497.2。¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.32(d, J=8.3Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.93(s, 0H), 7.38(d, J=0.8Hz, 1H), 7.32(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.25(d, J=1.7Hz, 1H), 7.05(d, J=0.8Hz, 0H), 5.23(s, 1H), 4.72(s, 1H), 4.34(t, J=5.0Hz, 1H), 4.04(s, 1H), 2.66(t, J=4.4Hz, 2H), 1.08(s, 6H)

【0519】

実施例406 8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 406

基本手順Cの記載と類似して、8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを3-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルと反応させた。tertブトキシカルボニル保護基の除去を、ジクロロメタンにおいてトリフルオロ酢酸によって達成した。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により406を得た。LCMS: 448.2

【0520】

実施例407 2-(5-アミノ-2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボン酸(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-アミド 407

基本手順Fの記載と類似して、5-(8-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1, 3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミンを1-メチル-3-アミノアゼチジンハイドロクロライドと反応させて407を逆相HPLCによる精製後に得た(15mg)。LCMS: 440.1

【0521】

実施例408 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 408

基本手順Gに従い：アリアルプロミドに対するスティレカップリング、3mLのアセトニトリル中の8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27の溶液を脱気し、150mgの1-メチル-4-(トリブチルスタニル)-1H-イミダゾールで処理した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(12mg)を加え、反応混合物をマイクロ波反応器において140度で25分間加熱した。濃縮、逆相HPLCによる精製に

10

20

30

40

50

より408を無色固形物(23mg, 44%)として得た。LCMS: 393.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.32(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.66(d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.57(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.43(d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.84(dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.39(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 3.44(t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.56(d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0522】

実施例409 8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミド409

10

実施例382の手順に従い、室温で、DMF中の8-[2-メチル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸のよく攪拌された溶液に、2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)エタノールを加え、次いでDIPEA及びHATUを加え409を得た。MS:(ESI+) = 513.2

【0523】

実施例410 8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド410

20

実施例382の手順に従い、室温で、DMF中の8-[2-メチル-1-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸のよく攪拌された溶液に、1-(4-(2-ヒドロキシエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エタノールを加え、次いでDIPEA及びHATUを加え410を得た。MS:(ESI+) = 554.2

【0524】

実施例411 1-{4-[2-(1-アゼチジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール411

355に対する手順に従い、2-(1-アゼチジン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールを、Suzukiパラジウム条件下で反応させて411を得た。MS:(ESI+) = 463.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.36(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.45(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.28(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.16-6.06(m, 1H), 4.72(s, 1H), 4.36(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 3.98(t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.82-3.76(m, 2H), 1.10(s, 6H)

30

【0525】

実施例412 2-メチル-2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロピルアミン412

40

0、N₂下でテトラヒドロフラン(5.864mL, 0.07229mol)中の2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-イソブチルアミド(0.182g, 0.000361mol)の溶液に、テトラヒドロアルミン酸リチウム(THF中1M, 1.44mL, 0.00145mol)を滴下した。反応物を室温で6時間攪拌した。反応物を、水素放出がそれ以上観察されなくなるまで飽和Na₂SO₄でクエンチした。MgSO₄を加え、溶液を濾過し、大量の塩化メチレンですすいだ。混合物を濃縮し、逆相HPLCによって精製して412(12

50

8 mg) を無色固形物として得た。MS (ESI+) 490.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.36 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.3, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.37 (d, J = 1.7, 1H), 5.86 (q, J = 8.7, 2H), 4.39 (t, J = 5.0, 2H), 3.47 (t, J = 5.0, 2H), 2.86 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)

【0526】

実施例 413 2-ヒドロキシ-1-[3-(2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-プロパン-1-オン 413

10

化合物 411 (0.110 g, 0.000238 mol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3.72 mL, 0.0480 mol) に溶解し、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.248 mL, 0.00143 mol) 酢酸 (0.0270 mL, 0.000476 mol)、次いで N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロフォスフェート (0.108 g, 0.000285 mol) で連続的に処理した。室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ濃縮した。粗生成物を r HPLC によって精製して 413 を得た。MS : (ESI+) = 535.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 17.5, 8.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 16.3, 10.1 Hz, 2H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H)

20

【0527】

実施例 414 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エチルアミン 414

30

メタンスルホニルクロライド (0.055 mL, 0.74 mmol) を、低温ジクロロメタン (3 mL) 中の 2-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エタノール (201 mg, 0.48 mmol) の溶液に加えた。15分後、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、混合物を EtOAc で抽出した。組合わせた有機物を濃縮し、残存物を 2 mL の DMSO に溶解した。アジ化ナトリウム (62 mg) を加え、混合物を 70 で一晩加熱した。EtOAc での水性抽出物から粗アジドを得た。アジドを THF 及び水 (3 mL, 0.5 mL) に溶解し、反応混合物をトリフェニルホスフィン (250 mg, 0.95 mmol) で処理した。50 で8時間後、反応混合物を濃縮し、残存物を逆相 HPLC によって精製して 414 を無色固形物 (160 mg, 80%) として得た。LCMS : 422.1

40

【0528】

実施例 415 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-5-メチル-1H-ピリジン-2-オン 415

実施例 330 に対する手順に従い、9-(2-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 402 を DME 中の水性 HCl で処理して 415 (0.038 g, 93%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 11.58 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.3, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 (dd, J

50

= 8.4, 2.3, 1H), 7.58(d, J = 2.5, 1H), 7.17(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.07(d, J = 8.5, 1H), 5.90(dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 3.46(t, J = 4.9, 2H), 2.09(s, 3H), 1.56(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 420.1(M+H)

【0529】

実施例416 1-[3-(2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-エタノン416

N, N-ジメチルホルムアミド(3.72 mL, 0.0480 mol)中に溶解した化合物411(0.110 g, 0.000238 mol)を、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.248 mL, 0.00143 mol)酢酸(0.0270 mL, 0.000476 mol)、次いでN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェイト(0.108 g, 0.000285 mol)で連続的に処理した。室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物をrHPLCによって精製して416を得た。MS:(ESI+)=505.2. ¹HNMR(400 MHz, DMSO) 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.95-7.90(m, 2H), 7.43(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.28(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.17(d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.24-6.13(m, 1H), 4.78-4.66(m, 2H), 4.51-4.39(m, 2H), 4.36(t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 3.39(t, J = 5.1 Hz, 2H), 1.84(s, 3H), 1.10(s, 6H).

【0530】

実施例417 2-メチル-1-{4-[2-(2-ピリジン-2-イルメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール417

114の手順に従い、8-プロモ-2-(2-ピリジン-2-イルメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて417を得た。MS(ESI+)500.1. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃) 8.56-8.52(d, J = 4.2, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.03(d, J = 8.3, 1H), 7.92(s, 1H), 7.78(td, J = 7.7, 1.8, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 7.24(d, J = 1.7, 1H), 7.16(d, J = 7.9, 1H), 6.17(s, 2H), 4.71(s, 1H), 4.34(t, J = 5.0, 2H), 4.03(s, 2H), 3.41(t, J = 5.0, 2H), 1.09(s, 6H)

【0531】

実施例418 {5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル}-メタノール418

114の手順に従い、(5-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-メタノールを2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1, 3a-ジアザ-ベンゾ[e]アズレンと反応させて418を得た。MS(ESI+)423.1. ¹HNMR(400 MHz, DMSO) 8.43(d, J = 8.3, 1H), 8.11(s, 1H), 7.33(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.17(d, J = 1.8, 1H), 7.05(s, 1H), 5.92-5.78(m, 1H), 5.32(t, J = 5.3, 1H), 4.55(d, J = 5.0, 2H), 4.42(t, J = 5.0, 2H), 3.72(s, 3H), 3.47(t, J = 5.0, 2H), 1.56(d, J = 6.6,

6 H)

【0532】

実施例 419 5-(8-アゼチジン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-1-(2, 4-ジフルオロ-フェニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール 419

5-(8-ブロモ-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-2-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール(300 mg, 0.6 mmol)を、N, N-ジメチルアセトアミド中に溶解し、窒素でパージした。ジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(30 mg, 0.04 mmol)及びヨウ化銅(I)(10 mg, 0.08 mmol)を加えた。10分間窒素でパブリングした。2.3 mLのDMA中の(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)亜鉛(II)ヨージド(230 mg, 0.65 mmol)を加えた。80 °Cで一晩加熱した。反応の完了をLCMSによって確認した。反応混合物を1 MのHClで希釈し、酢酸エチルでt-Boc保護中間体、3-(2-(1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-8-イル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中0から50%酢酸エチル)によって精製した。真空中で濃縮し、残存物を10 mLの1, 4-ジオキサン中に再溶解した。ジオキサン中の5 mLの4 NのHClを加え、2時間攪拌させた。脱保護をLCMSによって確認した。真空中で濃縮し、HPLCによって精製して419(21.1 mg, 7%収率, M = 1437.1)を得た。

【0533】

実施例 420 2-メチル-1-{4-[2-(1-オキセタン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-プロパン-2-オール 420

355に対する手順に従い、8-ブロモ-2-(1-オキセタン-3-イル-1H-イミダゾール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-メチル-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールを、Suzukiパラジウム条件下で反応させて420を得た。MS:(ESI+)=464.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.36(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.94(d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.47(dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.28(d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.19(d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.38(p, J = 6.8 Hz, 1H), 5.10(t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.86(t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.72(s, 1H), 4.36(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 3.38(t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.10(s, 6H)

【0534】

実施例 421 1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール 421

MeOH(3 mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(250 mg, 0.52 mmol)の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン(110 µL, 0.62 mmol)、次いで1, 2-エポキシ-2-メチルプロパン(230 µL, 2.6 mmol)を加え、反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-7.5% MeOH)によって精製して固体を得て、これをヘプタンから再結晶化して421(87 mg, 38%)を得た。LCMS:R_T = 7.41分, [M+H]⁺ = 440.1 H NMR(ppm)(DMSO-d₆): 8.26(1H, d, J = 8.17 Hz), 8.06(1H, d, J = 0.59 Hz), 7.16(1H, dd, J = 8.23, 1.81 Hz), 7.

0 0 (1 H, d, J = 1.76 Hz), 5.83-5.75 (1 H, m), 4.32 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 4.00 (1 H, s), 3.65 (2 H, t, J = 6.98 Hz), 3.61-3.51 (1 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.08 Hz), 3.14 (2 H, t, J = 6.52 Hz), 2.32 (2 H, s), 1.51 (6 H, d, J = 6.59 Hz), 1.03 (6 H, s)

【0535】

実施例 422 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 422

319の手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 235、トリフルオロエチルトリフレート及びトリエチルアミンを反応させて422を白色固形物として単離した(105 mg, 52%)。LCMS: R_T = 12.34分, [M+H]⁺ = 450.1HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.32 (1 H, d, J = 8.18 Hz), 7.90 (1 H, s), 7.10 (1 H, dd, J = 8.21, 1.86 Hz), 6.98 (1 H, d, J = 1.83 Hz), 5.93-5.84 (1 H, m), 4.39 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.90 (2 H, t, J = 7.29 Hz), 3.82-3.73 (1 H, m), 3.42-3.33 (4 H, m), 3.04 (2 H, q, J = 9.39 Hz), 1.61 (6 H, d, J = 6.63 Hz)

10

【0536】

実施例 423 8-(1-イソプロピル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 423

アルゴン下で、乾燥 DCE (4.5 mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 235 (215 mg, 0.45 mmol)の懸濁液を、アセトン (49 μL, 0.67 mmol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (190 mg, 0.89 mmol)で処理した。反応混合物を室温で18時間攪拌した。水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液及びDCMを加え、相を分離した。水相をDCM (x2)で抽出し、組み合わせた有機相を水、次いでブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた固体をエーテルで粉末化し、423をオフホワイト固形物 (115 mg, 63%)として得た。LCMS: R_T = 7.44分, [M+H]⁺ = 410.1HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.30 (1 H, d, J = 8.17 Hz), 7.89 (1 H, s), 7.07 (1 H, dd, J = 8.20, 1.83 Hz), 6.96 (1 H, d, J = 1.81 Hz), 5.93-5.84 (1 H, m), 4.38 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.79 (2 H, t, J = 7.00 Hz), 3.74-3.63 (1 H, m), 3.39 (2 H, t, J = 5.06 Hz), 3.12 (2 H, m), 2.38 (1 H, m), 1.60 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 0.97 (6 H, d, J = 6.21 Hz)

20

30

【0537】

実施例 424 (S)-3-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1, 2-ジオール 424

322に対する手順に従い、8-[1-((S)-2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イルメチル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを酸と反応させ、反応物を50℃で一晩温めた。粗生成物をジエチルエーテルで粉末化して424 (72 mg, 60%)を得た。LCMS: R_T = 7.02分, [M+H]⁺ = 442.1HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 10.50 (1 H, s), 8.31 (1 H, dd, J = 8.22, 5.90 Hz), 8.07 (1 H, s), 7.30-7.22 (1 H, m), 7.17 (1 H, dd, J = 15.00, 1.80 Hz), 5.81-5.72 (1 H, m), 4.4

40

50

2-4.22 (5H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 3.76 (1H, d, J = 9.24 Hz), 3.47-3.22 (5H, m), 3.20-3.09 (1H, m), 1.51 (6H, d, J = 6.59 Hz)。1のプロトンは水ピークにより不明瞭。2つの交換可能なプロトンは見られず。

【0538】

実施例425 (1-アミノ-シクロプロピル)-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-メタノン425

MeOH(3.1mL)中の(1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボニル}-シクロプロピル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(225mg, 0.41mmol)の懸濁液に、4NのHCl/ジオキサン(1.0mL, 4.1mmol)を加え、反応混合物を18時間攪拌した。得られた固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄してDCM及び水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液間で分配した。相を分離し、水相をDCM(x2)で抽出した。組み合わせた有機物抽出をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-8%2NのNH₃/MeOH)によって精製した。得られた固体をエーテル中に懸濁し、濾過によって収集して425を白色固形物(108mg, 59%)として得た。LCMS: R_T = 7.96分, [M+H]⁺ = 451.1HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.35 (1H, d, J = 8.20 Hz), 8.02 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.22, 1.81 Hz), 7.05 (1H, s), 5.86-5.78 (1H, m), 4.59 (2H, t, J = 9.01 Hz), 4.40 (2H, t, J = 5.07 Hz), 4.20 (2H, d, J = 7.67 Hz), 3.85 (1H, t, J = 7.50 Hz), 3.44 (2H, t, J = 5.08 Hz), 2.18 (2H, s), 1.58 (6H, d, J = 6.59 Hz), 1.09-1.06 (2H, m), 0.70 (2H, q, J = 3.28 Hz)

10

20

【0539】

実施例426 4-{8-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-5-イソプロピル-2-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン426

322に対する手順に従い、5-イソプロピル-2-メチル-4-(8-{1-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンを酸と反応させた。生成物をエーテルの添加により反応混合物から沈殿させ、濾過によって収集して426を白色固形物(8.5mg, quant.)として得た。LCMS: R_T = 11.47分, [M+H]⁺ = 453.1HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.26 Hz), 7.89 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.26, 1.84 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.81 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.01 Hz), 4.11 (2H, t, J = 5.65 Hz), 3.90-3.82 (1H, m), 3.72 (2H, t, J = 5.66 Hz), 3.38 (3H, s), 1.31 (6H, d, J = 6.81 Hz)。2のプロトンは水ピークにより不明瞭。1の変換可能なプロトンは検出されなかった。

30

40

【0540】

実施例427 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-1-オール427

窒素下、0°Cで、無水THF(5mL)中の2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル(147mg, 0.31mmol)の溶液を、THF(0.47mL, 0.47mmol)中

50

1 MのLiAlH₄の溶液で滴下処理し、混合物を15分間攪拌し、室温まで温めた。1.5時間後、混合物を0℃まで冷却し、慎重に水を加えることによってクエンチした。EtOAcを加え、有機物層をブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をDCM(20 mL)に溶解し、4 NのHCl / ジオキサン(1 mL)で処理した。得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄し、乾燥させて427(142 mg, quant.)を得た。LCMS: R_T = 7.54分, [M+H]⁺ = 440.1 HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 10.61(1H, s), 8.32(1H, d, J = 8.21 Hz), 8.07(1H, s), 7.22-7.16(1H, m), 7.06(1H, d, J = 1.80 Hz), 5.81-5.72(1H, m), 4.55(1H, td, J = 10.55, 4.79 Hz), 4.38-4.26(3H, m), 4.16-3.92(3H, m), 3.46-3.37(5H, m), 1.53-1.48(6H, m), 1.27-1.14(6H, m)

【0541】

実施例428 2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イルアミノ}-2-メチル-プロパン-1-オール428

実施例356からの2-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イルアミノ)-2-メチルプロパン-1-オールを、Suzuki条件下で2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせて428を得た。収率18%。MS(ESI⁺): 429.2.1 HNMR(400 MHz, DMSO) 8.14-8.04(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.29(dd, J = 8.2, 1.8, 1H), 7.17(d, J = 1.8, 1H), 7.07(s, 1H), 4.97(t, J = 5.6, 1H), 4.70(s, 1H), 4.26(t, J = 5.0, 2H), 4.02(s, 2H), 3.58(d, J = 5.6, 2H), 3.05(t, J = 5.0, 2H), 1.34(s, 6H), 1.09(s, 6H)

【0542】

実施例429 1-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-5,5-ジメチル-イミダゾリジン-2-オン429

工程1: 1-(2-メチル-1-(トリチルアミノ)プロパン-2-イル)チオ尿素

2-メチル-N1-トリチルプロパン-1,2-ジアミンを、44%の収率において2-メチルプロパン-1,2-ジアミン及びトリチルクロライド(EP1204654)から調製し、イソチオシアン酸ベンゾイルとカップリングさせて、N-(2-メチル-1-(トリチルアミノ)プロパン-2-イルカルバモチオイル)ベンズアミド(US2008/45579)を得て、次いでこれを水酸化リチウムと反応させて1-(2-メチル-1-(トリチルアミノ)プロパン-2-イル)チオ尿素を得た。収率79%。1HNMR(400 MHz, CDCl₃) 7.40-7.12(m, 16H), 6.30(s, 1H), 2.38(d, J = 8.3, 2H), 2.15(t, J = 8.3, 1H), 1.31(s, 6H)

工程2: N2-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-2-メチルプロパン-1,2-ジアミンヒドロプロマイド

実施例356に従い、1-(2-メチル-1-(トリチルアミノ)プロパン-2-イル)チオ尿素を、還流下で18時間、エタノール中において4,8-ジブロモ-3,4-ジヒドロ-2Hベンゾ[b]オキセピン-5-オンと反応させて、N2-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-2-メチルプロパン-1,2-ジアミンヒドロプロマイドを得た。収率68%。MS(ESI⁺): 368.0

工程3: 1-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2-オン

実施例356に従い、N2-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-2-メチルプロパン-1,2-ジアミンヒドロプロマイドをテト

10

20

30

40

50

ラヒドロフランにおいてトリホスゲンと反応させて、ヘプタン中における50%の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムにおいて精製して1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2-オンを得た。収率51%。MS(ESI+):393.9

工程4:

1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2-オンを、Suzuki条件下で2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせて429を得た。収率12%。MS(ESI+):454.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.18(d, J=8.2, 1H), 8.10(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.61(s, 1H), 7.35(dd, J=8.2, 1.8, 1H), 7.21(d, J=1.7, 1H), 4.71(s, 1H), 4.31(t, J=5.0, 2H), 4.03(d, J=5.6, 2H), 3.18(dd, J=9.3, 5.1, 3H), 1.72(s, 6H), 1.09(s, 6H)

【0543】

実施例430 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-メタンスルホニルメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン430

114の手順に従い、8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27を1-メタンスルホニルメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させて430を得た。MS(ESI+)471.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.36(m, 2H), 8.19(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.49(dd, J=8.3, 1.8, 1H), 7.36(d, J=1.7, 1H), 5.84(m, 1H), 5.75(s, 2H), 4.40(t, J=5.0, 2H), 3.46(t, J=5.0, 2H), 3.06(s, 3H), 1.56(d, J=6.6, 6H)

【0544】

実施例431 N2-(2-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル)-N2, N8-ジメチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド431

THF(50 mL)中の3-(8-プロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(3 g, 6.09 mmol)の混合物に、室温で、窒素雰囲気下で、EDCI(2.34 g, 12.18 mmol)、HOBt(1.23 g, 9.13 mmol)、DIPEA(5 mL)及び2-アミノエタノール(0.56 g, 9.13 mmol)を連続的に加えた。反応混合物を一晩攪拌して、水で希釈した。得られた沈殿物を水及びEtOAcで洗浄して8-プロモ-N-(2-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(2.52 g、収率77%)を得た。LC-MS:(ESI, m/z)=535[M+H]+

8-プロモ-N-(2-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(0.5 g, 0.933 mmol)を5 mLのピリジンに溶解した。混合物を0 で攪拌して、無水酢酸(0.2 g, 2 eq)を滴下した。それを室温で一晩攪拌した。混合物を氷水に注ぎ、混合物をDCMによって抽出した。組合わせた有機物を乾燥させ、真空下で蒸発させて、アセチル化生成物、2-(3-(8-プロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロベンズアミド)酢酸エチル(0.45 g、収率:83%)を得た。LC-MS:(ESI, m/z)=577[M+H]+

トルエン(5 mL)中の2-(3-(8-プロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロベンズアミド)酢酸エチル(40

10

20

30

40

50

0 mg, 0.69 mmol)、Pd(OAc)₂ (10 mg, 0.045 mmol)、キサントホス(40 mg, 0.069 mmol)、MeNH₂·HCl (70 mg, 1.04 mmol)及びNa₂CO₃ (219 mg, 2.07 mmol)の懸濁液を一晚バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物を10 mLのTHF/H₂O = 1:1に溶解した。0.14 gのNaOHを加えた。混合物を室温で一晚攪拌した。混合物をDCMによって抽出し、カラム(EtOAc:MeOH = 10:1)によって精製して431 (72.6 mg、収率: 20%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.50 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 2H), 3.31-3.27 (m, 5H), 2.94 (s, 2H), 2.72 (d, J = 4.4 Hz, 3H). LC-MS: (ESI, m/z) = 514 [M + H]⁺

【0545】

実施例432 N₂-(2-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N₂-メチル-N₈-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド432

トルエン(5 mL)及びDMF(5 mL)中の8-ブromo-N-(2-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(400 mg, 0.70 mmol)、Pd(OAc)₂ (8 mg, 0.035 mmol)、キサントホス(41 mg, 0.070 mmol)、MeSO₂(CH₂)₂NH₂·HCl (169 mg, 1.06 mmol)及びNa₂CO₃ (224 mg, 2.11 mmol)の懸濁液を、3時間バルーンからのCOの雰囲気下、80 で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物をシリカゲルにおいてフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶離溶媒として石油エーテル:EtOAc = 2:1~1:5)によって精製して、白色固形物を得て、それをDCMで洗浄して、乾燥させて432 (121.3 mg、収率: 27%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.73-6.60 (m, 8H, NH, ArH), 4.75-3.02 (m, 18H). LC-MS: (ESI, m/z) = 638 [M + H]⁺

【0546】

実施例433 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-アミン433

3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300 mg, 0.54 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、LiAlH₄を溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、濾過して溶液を集め、DCM(10 mL)によって洗浄し、TLC(DCM/EtOAc = 10:1)によって分離して433 (128.3 mg、収率: 51%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.36 (s, 1H), 8.28-7.95 (m, 2H), 7.75-7.56 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98-6.83 (m, 1H), 6.73-6.55 (m, 1H), 4.10 (m, 6H), 3.55 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 467 [M + H]⁺

【0547】

実施例434 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-オキセタン-3-イル-アミン434

化合物134(200 mg, 0.5 mmol)をTHFに溶解し、オキセタン-3-オン(

10

20

30

40

50

252 mg, 0.35 mmol)を0°Cで加えた。混合物を80°Cまで温め、この温度で0.5時間攪拌した。それを0°Cまで冷却し、NaBH(CN)₃(67 mg, 0.6 mmol)を加えた。次いで混合物を80°Cまで温め、この温度で更に0.5時間攪拌した。反応混合物を濾過して溶液を集めた。次いで溶液に水を加えた。それをDCM(20 mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用TLC(EtOAc/ヘキサン=4:1)によって分離して434(115 mg、収率:50%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.42(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.00-7.49(m, 4H), 7.12(s, 1H), 7.04(d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85-4.83(m, 1H), 4.58-4.38(m, 4H), 3.65(t, J=6.4 Hz, 2H), 2.93(t, J=6.4 Hz, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 454 [M+H]⁺

【0548】

実施例435 アゼチジン-3-イル-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-アミン435

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(812 mg, 2.0 mmol)、3-アミノアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(412 mg, 2.4 mmol)、Pd(OAc)₂(45 mg, 0.20 mmol)、Xphos(95 mg, 2.0 mmol)、t-BuONa(460 mg, 4.0 mmol)及びジオキサン(4.0 mL)を10 mLの密封した管に加え、混合物をマイクロ波によってN₂下で112°Cで7分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集め、水を加えた。混合物をDCM(20 mL×3)によって抽出した。組合わせた有機物層をNa₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、カラム(DCM/EtOAc=10:1)によって精製して、3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(703 mg、収率:64%)を得た。¹H NMR(アセトン-d₆, 400 MHz): 7.99(s, 1H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.38-7.27(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.00(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.37(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.27(d, J=5.2 Hz, 1H), 4.29-4.09(m, 6H), 3.57(s, 1H), 3.02(t, J=4.8 Hz, 2H), 1.34(s, 9H). ESI-MS: m/z = 553 [M+H]⁺

3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(558 mg, 1.0 mmol)をEtOAc(10 mL)に溶解した。酢酸エチルに溶解した塩化水素(EtOAc-HCl, 10 mL)を溶液に滴下し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過して固体を集め、これをDCM(10 mL)で洗浄して435(0.43 g、収率:87%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 7.99(s, 1H), 7.74-7.72(m, 1H), 7.36-7.27(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.00(d, J=8.8 Hz, 1H), 6.38-6.26(m, 2H), 4.11-4.09(m, 6H), 3.56(s, 1H), 3.02(t, J=4.8 Hz, 2H). ESI-MS: m/z = 453 [M+H]⁺

【0549】

実施例436 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-(6-フルオロ-5-メチル-ピリジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン436

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン(416 mg, 1.0 mmol)をCH₃CN/H₂O(3 mL)、Pd(dppf)₂Cl₂(58 mg,

10

20

30

40

50

0.10 mmol)、 Cs_2CO_3 (658 mg, 2.0 mmol) に溶解し、10 mL の密封した管に加えた。反応混合物をマイクロ波によって N_2 下で 120 ° で 20 分間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮した。残存物を DCM (20 mL) に溶解し、水で洗浄し、 Na_2SO_4 によって乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 TLC (EtOAc / ヘキサン = 1 : 3) によって分離して 436 (300 mg、収率 : 61%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 8.68 (s, 1H), 8.43-8.34 (m, 1H), 8.12-8.01 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.41 (s, 3H). LC-MS (ESI) : $m/z = 492$ [M + H] $^+$

10

【0550】

実施例 437 2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-9-[5-メチル-6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン 437

化合物 436 (200 mg, 0.41 mmol) を NMP (2 mL) に溶解し、N-メチル-ピペラジン (82 mg, 0.82 mmol) をそれに加えた。反応混合物をマイクロ波によって 150 ° で 90 分間加熱した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM (20 mL) に溶解した。有機物層を水で洗浄し、 Na_2SO_4 によって乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 TLC (EtOAc / ヘキサン = 1 : 3) によって分離して 437 (72.1 mg、収率 : 31%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9.759 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 4.36 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.29 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). LC-MS (ESI) : $m/z = 572$ [M + H] $^+$

20

【0551】

実施例 438 N2-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N2-メチル-N8-(2-(メチルスルホニル)エチル)-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド 438

30

トルエン (5 mL) 及び DMF (5 mL) 中の 8-ブromo-N-(2-クロロ-5-((S)-2-ヒドロキシプロピルカルバモイル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド (400 mg, 0.73 mmol)、Pd(OAc) $_2$ (8 mg, 0.037 mmol)、キサントホス (42 mg, 0.073 mmol)、 $\text{MeSO}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (175 mg, 1.095 mmol) 及び Na_2CO_3 (232 mg, 2.19 mmol) の懸濁液を一晩バルーンからの CO の雰囲気下で 80 ° で加熱した。次いでそれを濾過して濃縮し、粗生成物を分取用 TLC (DCM : MeOH = 10 : 1 によって溶出される) によって精製して 438 (191.9 mg、収率 42%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 8.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, NH), 8.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, NH), 8.12-7.44 (m, 6H, ArH), 6.61 (s, 1H, =CH), 4.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, OH), 4.20 (brs, 2H, CH_2), 3.80-3.75 (m, 1H, CH), 3.67-2.98 (m, 14H, CH_3 , CH_2), 1.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3). LC-MS : (ESI, m/z) = 620 [M + H] $^+$

40

【0552】

実施例 439 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-イソブチルアミド 439

240 の手順に従い、2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-

50

ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸を塩化アンモニウムと反応させて439を得た。MS(ESI+)464.1. ¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.41(s, 1H), 8.32(d, J=8.3, 1H), 8.10(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.50(dd, J=8.3, 1.8, 1H), 7.39(d, J=1.7, 1H), 7.17(br, 1H), 6.79(br, 1H), 5.93-5.74(m, 1H), 4.39(t, J=5.0, 2H), 3.45(t, J=5.0, 2H), 1.75(s, 6H), 1.56(d, J=6.6, 6H)

【0553】

実施例440 2-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-イミダゾール-1-イル}-エタノール440

10

基本手順Gの記載と類似：8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール及び1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールの混合物と反応させて440を、逆相HPLCによる水性HCl精製でのTHP除去後に得た(55mg)。LCMS:437.1.

【0554】

実施例441 2-{5-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-イミダゾール-1-イル}-エタノール441

20

基本手順Gの記載と類似：8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを、1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-4-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾール及び1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル)-5-(トリブチルスタンニル)-1H-イミダゾールの混合物と反応させて441を、逆相HPLC水性HCl精製でのTHP除去後に得た(4.8mg)。LCMS:437.1.

【0555】

実施例442 1-(4-{2-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール442

30

114の手順に従い、2-[5-(8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾール-1-イル]-エタノールを2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて442を得た。MS(ESI+)453.1. ¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.35(d, J=8.3, 1H), 8.16(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.42(dd, J=8.3, 1.8, 1H), 7.30(d, J=1.7, 1H), 4.94(t, J=5.5, 1H), 4.89(t, J=5.9, 2H), 4.71(s, 1H), 4.39(t, J=5.0, 2H), 4.04(s, 2H), 3.91(q, J=5.8, 2H), 3.44(t, J=5.0, 2H), 1.10(s, 6H)

40

【0556】

実施例443 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタンスルホン酸ジメチルアミド443

320に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235及びエタンスルホン酸ジメチルアミドを反応させた。反応混合

50

物を真空中で濃縮し、残存物をDCM及び水間で分配した。有機相を水、次いでブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中2% MeOH)によって精製して、443をベージュ固形物として得た(117mg, 75%)。LCMS: R_T = 7.69分, [M+H]⁺ = 503.1HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.31(1H, d, J = 8.17Hz), 7.89(1H, s), 7.08(1H, dd, J = 8.21, 1.86Hz), 6.99-6.96(1H, m), 5.92-5.83(1H, m), 4.38(2H, t, J = 5.05Hz), 3.77(2H, t, J = 6.90Hz), 3.74-3.64(1H, m), 3.39(2H, t, J = 5.06Hz), 3.23(2H, t, J = 6.67Hz), 3.00-2.92(4H, m), 2.87(6H, s), 1.60(6H, d, J = 6.64Hz)

10

【0557】

実施例444 2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-1-オン444

318に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235及び2-ヒドロキシイソ酪酸をDMFにおいて反応させた。エーテルでの粉末化による精製、その後の逆相分取用HPLC(GeminiC₁₈カラム、勾配40-98% MeOH/H₂O + 0.1% HCO₂H)から444を白色固形物(39mg, 21%)として得た。LCMS: R_T = 11.04分, [M+H]⁺ = 454.1HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.36(1H, d, J = 8.19Hz), 7.90(1H, s), 7.11(1H, dd, J = 8.22, 1.90Hz), 7.00-6.96(1H, m), 5.92-5.83(1H, m), 4.74(1H, d, J = 9.42Hz), 4.46(1H, t, J = 9.76Hz), 4.39(3H, t, J = 5.47Hz), 4.14(1H, s), 3.87-3.78(1H, m), 3.65(1H, s), 3.40(2H, t, J = 5.00Hz), 1.60(6H, d, J = 6.63Hz), 1.43(6H, s)

20

【0558】

実施例445 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-スルホニル}-エタノール445

394に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235、2-クロロエタンスルホニルクロライド、及び1.0等量のトリエチルアミンを反応させて445を得た。LCMS: R_T = 8.49分, [M+H]⁺ = 476.1HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.29(1H, d, J = 8.20Hz), 8.06-8.03(1H, m), 7.22(1H, dd, J = 8.27, 1.86Hz), 7.13(1H, d, J = 1.82Hz), 5.82-5.72(1H, m), 4.36-4.26(4H, m), 4.10-3.94(3H, m), 3.45-3.35(4H, m), 2.72-2.65(2H, m), 1.50(6H, d, J = 6.59Hz)。1の変換可能なプロトンは検出されなかった。

40

【0559】

実施例446 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-イソブチルアミド446

DMSO(5mL)中の2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル(0.26g, 0.6mmol)の溶液を、炭酸カリウム(16mg, 0.12mmol)、次いで過酸化水素(30% aq., 0.33mL)で処理し、混合物を45℃で18時間加熱し、50℃で更に数時間加熱した。更に過酸化水素(33mL, 30% aq.)を加え、混合物を50℃で18時間加熱し

50

た。冷却後、水を加え、混合物をEtOAc($\times 5$)で抽出した。組み合わせた有機物抽出を(Na_2SO_4)で乾燥させ、真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , 最初にEtOAc中0-10%MeOHによって、次にDCM中0-5%MeOHによって)によって精製した。更に逆相分取用HPLC(Geminic₁₈カラム、勾配30-40%MeOH/ $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%\text{HCO}_2\text{H}$)によって精製した。クロロホルム及びDCMの混合物における生成物の溶液をエーテル(0.32 mL)中0.2 MのHClで処理し、次いで真空中で濃縮して446(27 mg, 9%)を得た。LCMS: $R_T = 7.41$ 分, $[M+H]^+ = 453.1$ HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 10.79(1H, s), 8.34-8.28(1H, m), 8.06(1H, s), 7.82(1H, d, $J = 17.45$ Hz), 7.65(1H, d, $J = 4.94$ Hz), 7.27-7.16(1H, m), 7.07(1H, d, $J = 1.80$ Hz), 5.80-5.72(1H, m), 4.47(1H, td, $J = 10.76, 4.67$ Hz), 4.37-4.26(3H, m), 4.20-3.94(3H, m), 3.41(2H, q, $J = 4.96$ Hz), 1.55-1.45(12H, m)

【0560】

実施例447 5-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-4-イソプロピル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン447

基本手順Cの記載と類似して、5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-4-イソプロピル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オンを2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールと反応させた。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により447を得た。LCMS: 467.1. ¹HNMR(400 MHz, DMSO) 12.21(s, 1H), 8.25(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.43(dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.29(d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.35-5.18(m, 1H), 4.71(s, 1H), 4.37(t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 3.39(dd, $J = 17.6, 12.4$ Hz, 2H), 1.56(d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.09(s, 6H)

【0561】

実施例448 N₂-(2-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N₂, N₈-ジメチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2,8-ジカルボキサミド448

THF(60 mL)中の3,3-ジフルオロアゼチジンハイドロクロライド(1.18 g, 9.13 mmol)、DIPEA(5 mL)、HATU(2.78 g, 7.31 mmol)の混合物に、室温で窒素雰囲気下で3-(8-ブロモ-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド)-4-クロロ安息香酸(3.00 g, 6.09 mmol)を加えた。反応混合物を5時間攪拌し、水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機物層を Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(3.2 g、収率93%)を得た。¹HNMR(DMSO, 400 MHz): 7.56-6.59(m, 7H, ArH), 4.76-4.48(m, 4H, 2CH₂), 4.31(t, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH₂), 3.33(s, 3H, CH₃), 2.96(t, $J = 5.2$ Hz, 2H, CH₂)

トルエン(5 mL)及びDMF(5 mL)中の8-ブロモ-N-(2-クロロ-5-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-カルボニル)フェニル)-N-メチル-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボキサミド(400 mg, 0.70 mmol)、Pd(OAc)₂(8 mg, 0.035 mmol)、キサントホス(41 mg, 0.070 mmol)、MeNH₂·HCl(71 mg, 1.06 mmol)及びNa₂CO₃(224 mg, 2.11 mmol)の懸濁液を、4時間バルーンからのCOの雰囲気下で80 で加熱し、

10

20

30

40

50

次いで濾過し、濃縮した。粗生成物を分取用 HPLC によって精製して 448 (121.4 mg、収率 32%) を得た。¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 8.45 (m, 1H, NH), 7.98-7.44 (m, 6H, ArH), 6.60 (s, 1H, =CH), 4.75 (brs, 2H, CH₂), 4.48 (brs, 2H, CH₂), 4.20 (s, 2H, CH₂), 3.30 (s, 3H, CH₃), 2.99 (s, 2H, CH₂), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 3H, CH₃). LC-MS: (ESI, m/z) = 546 [M+H]⁺

【0562】

実施例 449 {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-酢酸 449

化合物 134 (800 mg, 2.0 mmol) を THF (20 mL) に溶解した。それを 0 で攪拌し、NaH (58 mg, 2.4 mmol) を加えた。次いで混合物を室温まで温め、更に 0.5 時間攪拌した。混合物を 0 まで冷却し、3-プロモプロピオン酸 tert-ブチル (502 mg, 2.4 mmol) を加えた。その後、それを 80 に 2 時間温めた。反応混合物を濾過して溶液を集めた。次いで水を溶液に加えた。それを DCM (20 mL x 3) によって抽出した。組合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用 TLC (DCM) によって分離して {2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (900 mg、収率: 90%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.04 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.06-6.93 (m, 4H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LC-MS (ESI): m/z = 512 [M+H]⁺

{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-酢酸 tert-ブチルエステル (900 mg, 1.76 mmol) をジオキサン-HCl (20 mL) に溶解し、反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を濾過して固体を集めた。得られた固体を DCM (10 mL) によって洗浄して 449 を HCl 塩として得た (500 mg、収率: 57%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.27 (s, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.63-7.69 (m, 1H), 7.61-7.62 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 456 [M+H]⁺

【0563】

実施例 450 3-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-プロパン-1,2-ジオール 450

3-アミノプロパン-1,2-ジオール (400 mg, 4.4 mmol) を EtOAc-HCl (20 mL) に溶解した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して白色固形物を得た。白色固形物を 2,2-ジメトキシ-プロパン (10 mL) に加え、トルエン-4-スルホン酸 (86 mg, 0.5 mmol) を混合物に加えた。反応混合物を 60 で 12 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、アセトンで洗浄して (2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メタンアミン (350 mg、収率: 46%) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.08 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.05 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.00-2.78 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)

9-クロロ-2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン (300 mg, 0.72 mmol)、C-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)-メチル-ア

10

20

30

40

50

ミン(101 mg, 0.86 mmol)、Pd₂(dba)₃ (66 mg, 0.072 mmol)、Xphos(34 mg, 0.072 mmol)、t-BuONa(138 mg, 1.44 mmol)及びジオキサン(2 mL)を、10 mLの密封した管に加えた。反応混合物をマイクロ波によってN₂下で112 で7分間加熱した。反応混合物を濾過して溶液を集めた。次いで、水を溶液に加え、DCM(3×50 mL)によって抽出した；組み合わせた有機物層をNa₂SO₄によって乾燥させ、真空中で濃縮し、TLC(DCM)によって分離して{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-アミン(248 mg、収率：67%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.16(s, 1H), 7.79(q, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.76-7.55(m, 1H, 7.31(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99(t, J = 4.4 Hz, 1H), 6.52(t, J = 6.0 Hz, 1H, 6.33(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12-3.81(m, 5H), 3.52-3.49(m, 2H), 2.96(t, J = 4.8 Hz, 2H), 1.87(s, 2H), 1.18(d, 6H) LC-MS(ESI): m/z = 512 [M+H]⁺

{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル}-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イルメチル)-アミン(240 mg, 0.52 mmol)をジオキサン-HCl(20 mL)に溶解し、次いで反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を濾過して固体を集めた。次いで固体をDCM(10 mL)によって洗浄して450(130 mg、収率：53%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 8.26(s, 1H), 7.91-7.85(m, 1H), 7.70-7.55(m, 1H), 7.42-7.37(m, 1H), 7.09(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.15(t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.67-3.03(m, 8H) LC-MS(ESI): m/z = 472 [M+H]⁺

【0564】

実施例451 2-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-N,N-ジメチル-アセトアミド451

化合物448(150 mg, 0.33 mmol)をTHF(20 mL)に溶解し、それにDIPEA(85 mg, 0.66 mmol)、HATU(250 mg, 0.66 mmol)、ジメチル-アミン(83 mg, 0.66 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM(10 mL)に溶解した。有機物層を水によって洗浄し、Na₂SO₄によって乾燥させ、真空中で濃縮し、TLCによって分離して451(21 mg、収率：13%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz): 9.46(s, 1H), 8.35-8.31(m, 1H), 7.98-7.94(m, 1H), 7.90-7.74(m, 1H), 7.49-7.44(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.18(s, 2H), 7.14-7.00(m, 1H), 6.63(d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.22(s, 2H), 4.07(s, 2H), 3.02(m, 2H). LC-MS(ESI): m/z = 483 [M+H]⁺

【0565】

実施例452 2-{2-[2-(2,4-ジフルオロ-フェニル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-1-チア-10-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イルアミノ}-アセトアミド452

化合物448(150 mg, 0.33 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、DIPEA(85 mg, 0.66 mmol)、HATU(250 mg, 0.66 mmol)、(NH₄)₂CO₃(64 mg, 0.66 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、DCM(30 mL)に溶解した。混合物を水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮し、分取用TLC(EtOAc/MeOH = 10:1)によって分離して452(15 mg、収率：10%)を得た。¹H NMR(DMSO-d₆,

10

20

30

40

50

400 MHz): 8.34 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.49-7.32 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.10 (t, J = 4.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 455 [M+H]⁺

【0566】

実施例 453 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-N-(1-メチル-アゼチジン-3-イル)-イソブチルアミド 453

乾燥塩化メチレン(2.415 mL, 0.03767 mol)中の2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロピオン酸(0.350 g, 0.000753 mol)及び塩化オキサリル(塩化メチレン中2 M, 0.38 mL, 0.0007534 mol)の溶液に、一滴のN,N-ジメチルホルムアミド(0.02917 mL, 0.0003767 mol)を加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、真空中で濃縮した。酸クロライドを塩化メチレン(1.739 mL, 0.02712 mol)に再溶解し、塩化メチレン(1.739 mL, 0.02712 mol)中の1-メチル-アゼチジン-3-イルアミン(0.1198 g, 0.0007534 mol)及びトリエチルアミン(0.3255 mL, 0.002336 mol)の溶液に滴下した。反応物を室温で3時間攪拌した。ブライン及び塩化メチレンを加え、水層を塩化メチレンで3×抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して453(90.1 mg)をベージュ固形物として得た。MS(ESI⁺)533.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.9, 1H), 7.51 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.40 (d, J = 1.7, 1H), 5.84 (sept, J = 6.4, 1H), 4.39 (t, J = 5.0, 2H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.46 (m, 4H), 2.89 (t, J = 7.3, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.73 (s, 6H), 1.56 (d, J = 6.6, 6H)

【0567】

実施例 454 8-{1-[2-(3, 3-ジフルオロ-アゼチジン-1-スルホニル)-エチル]-アゼチジン-3-イル}-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 454

320に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 235 及び 1-エテンスルホニル-3, 3-ジフルオロ-アゼチジンを反応させて454を白色固形物(139 mg, 84%)として得た。LCMS: R_T = 8.30分, [M+H]⁺ = 551. ¹H NMR (ppm)(CDCl₃): 8.32 (1H, d, J = 8.18 Hz), 7.89 (1H, s), 7.08 (1H, dd, J = 8.21, 1.87 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.84 Hz), 5.93-5.83 (1H, m), 4.38 (2H, t, J = 5.05 Hz), 4.31 (4H, t, J = 12.10 Hz), 3.76 (2H, t, J = 6.86 Hz), 3.75-3.63 (1H, m), 3.43-3.36 (2H, m), 3.23 (2H, t, J = 6.61 Hz), 3.11 (2H, t, J = 7.01 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.00 Hz), 1.60 (6H, d, J = 6.63 Hz)

【0568】

実施例 455 (2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-スルホニル}-エチル)-ジメチル-アミン 455

IMS(2 mL)中の8-(1-エテンスルホニル-アゼチジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1

-アザ-ベンゾ[e]アズレン(75 mg, 0.17 mmol)の懸濁液に、ジメチルアミン(MeOH中2 M, 158 μL, 0.32 mmol)を加え、反応混合物を72時間攪拌した。混合物を真空中で低体積まで濃縮し、DCM及び水間で分配した。層を分離し、有機物層を水、次いでブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物を所望の化合物の前のバッチと組合せ、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, DCM中0-2% MeOH)によって精製して455を白色固形物(43 mg, 34%)として得た。LCMS: R_T = 8.51分, [M+H]⁺ = 503.1 HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.36(1H, d, J = 8.20 Hz), 7.90(1H, s), 7.16(1H, dd, J = 8.24, 1.92 Hz), 7.03(1H, d, J = 1.88 Hz), 5.93-5.83(1H, m), 4.39(2H, t, J = 5.04 Hz), 4.26(2H, t, J = 8.23 Hz), 4.10(2H, t, J = 7.33 Hz), 3.81-3.74(1H, m), 3.40(2H, t, J = 5.05 Hz), 3.22-3.14(2H, m), 2.81(2H, t, J = 7.47 Hz), 2.29(6H, s), 1.61(6H, d, J = 6.63 Hz)

10

【0569】

実施例456 4-イソプロピル-5-{8-[1-(3-メチル-オキサタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン456

基本手順Cの記載と類似して、5-(8-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-4-イソプロピル-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンを1-((3-メチルオキサタン-3-イル)メチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させた。逆相HPLCによる粗反応混合物の精製により456を得た。LCMS: 479.1

20

【0570】

実施例457 1-[3-(5-クロロ-2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-イル]-エタノン457

N, N-ジメチルホルムアミド(3.35 mL, 43.3 mmol)中の3-(2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(90.0 mg, 0.179 mmol)の溶液に、N-クロロサクシンイミド(19 mg, 0.14 mmol)及び水(0.018 mL)中1.00 Mの塩化水素を加えた。反応物を室温で4時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、次いでEtOAcで3x抽出した。有機物層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をisocolumによって精製して、3-(5-クロロ-2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た(EtOAc/Hept, 75%で溶出)。MS: (ESI⁺) = 483.1

30

3-(5-クロロ-2-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-イミダゾール-1-イル)-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを脱保護し、アセチル化して457を得た。MS: (ESI⁺) = 539.1. ¹HNMR(400 MHz, DMSO) 8.35(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.39(dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.27(m, 2H), 6.72-6.61(m, 1H), 4.74-4.69(m, 3H), 4.44-4.32(m, 4H), 4.04(s, 2H), 3.40(t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.84(s, 3H), 1.10(s, 6H)

40

【0571】

実施例459 1-(4-{2-[2-(2-ヒドロキシ-プロピル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾ

50

ール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール 459

114の手順に従い、1-[5-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル]-プロパン-2-オールを2-メチル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて459を得た。MS(E S I+) 467.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.35(d, J = 8.3, 1H), 8.17(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.43(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.30(d, J = 1.7, 1H), 4.95(d, J = 5.3, 1H), 4.82(dd, J = 13.3, 7.5, 1H), 4.76-4.66(m, 2H), 4.46-4.32(m, 2H), 4.28-4.14(m, 1H), 4.03(s, 2H), 3.44(t, J = 5.0, 2H), 1.16(d, J = 6.3, 3H), 1.10(s, 6H)

【0572】

実施例460 2-メチル-1-(4-{2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-プロパン-2-オール 460

114の手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて460を得た。MS(E S I+) 522.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.34(d, J = 8.3, 1H), 8.17(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.38(dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.30(d, J = 1.6, 1H), 4.95(t, J = 6.5, 2H), 4.72(s, 1H), 4.39(t, J = 5.0, 2H), 4.04(s, 2H), 3.45(t, J = 5.0, 2H), 3.43-3.38(m, 4H), 2.82(t, J = 6.5, 2H), 2.46-2.35(m, 4H), 1.10(s, 6H).

【0573】

実施例461 オキセタン-3-イル-[2-(4-{2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチル]-アミン 461

工程1: 1-(2-クロロエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール

30 mLのDMSO中の4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.0 G, 5.2 mmol)の溶液に、炭酸セシウム(6.73 G, 20.6 mmol)及び2-クロロエチルプロマイド(0.854 mL, 10.3 mmol)を加えた。この反応混合物を、室温で4時間攪拌した。次いで、反応混合物を大量のEtOAcで希釈した。有機物を水x1、生理食塩水x1で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮して1-(2-クロロエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを固体として得た。

工程2: 8-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

8 mLのアセトニトリル中の、実施例51からの8-プロモ-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(2.00 g, 34.75 mmol)及び1-(2-クロロエチル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの溶液に、水中7 mLの2 Mの炭酸カリウムを加え、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.55 G, 0.476 mmol)を加えた。この反応混合物をBiotageマイクロウェーブにおいて、140 °Cで10分間加

10

20

30

40

50

熱した。冷却した反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過して黒沈殿物を除去し、次いで水×1、生理食塩水×1で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、12グラムシリカカラムにおいて10-80%EtOAc/ヘプタンで溶出するMPLCによって精製して8-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(1.6g)を黄色粉末として得た。

工程3:

5mLのDMF中の8-[1-(2-クロロ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.200g, 0.416mmol)及び3-オキセタンアミン(0.608g, 2.08mmol)の溶液に、炭酸カリウム(0.287g, 2.08mmol)及びヨウ化カリウム(0.069g, 0.416mmol)を加えた。反応混合物を50°Cでおよそ4時間加熱した。加熱を70°Cまで増加し、反応を更に15時間続けて、LCMSにより決定される所望の生成物を得た。粗材料を逆相HPLCによって精製してきれいに461を得た。MS:(ESI+)=518.3【0574】

実施例462 1-[4-(2-{2-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル}-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール462

8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸1-ジメチルアミノ-メタ-(Z)-イリデンアミドを4-ヒドラジノ-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルと反応させて8-プロモ-2-(2-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS(ESI+)432.0/434.0。

塩化メチレン(6.227mL, 0.09715mol)中の8-プロモ-2-(2-ピペリジン-4-イル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.216g, 0.000500mol)の溶液に、(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-アセトアルデヒド(0.2855mL, 0.001499mol)及び酢酸(0.002841mL, 4.996E-5mol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.3177g, 0.001499mol)を加えた。反応物を室温で5時間攪拌した。反応物を1NのNaOHでクエンチした。塩化メチレンを加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中0-10%MeOH)によって精製して、8-プロモ-2-(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(117mg)を白色固形物として得た。MS(ESI+)590.2/592.2。

114の手順に従い、8-プロモ-2-(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて1-{4-[2-(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オールを得た。MS(ESI+)650.3

メタノール(2.0mL, 0.049mol)中の1-{4-[2-(2-{1-[2-(tert-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-2-メチル-プロパン-2-オール(0.150g, 0.

0.00231 mol)の溶液に、塩化水素(ジオキサン中4N, 1 mL, 0.00025 mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗物を逆相HPLCによって精製して462(31.1 mg)を白色固形物として得た。MS(E SI+) 536.2

【0575】

実施例463 1-イソプロピル-5-{8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン463

IMS(25 mL)中の(1-イソプロピル-5-{8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-カルバミン酸ベンジルエステル(157 mg, 0.25 mmol)の懸濁液を炭素におけるパラジウムのスラリー(50 mg, 水中50%)で処理し、混合物を水素の雰囲気下で3日間攪拌した。炭素における更なるパラジウムを加え、混合物を、セライトを通して濾過する前に更に18時間攪拌した。濾過物を真空中で濃縮し、残存物を逆相分取用HPLC(Gemini C₁₈カラム、勾配10-90% MeOH/H₂O + 0.1% HCO₂H)で精製して463を、凍結乾燥後に白色固形物として得た(43 mg, 35%)。LCMS: R_T = 6.30分, [M+H]⁺ = 489.1 HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.22(1H, d, J = 8.18 Hz), 7.14(1H, dd, J = 8.25, 1.81 Hz), 6.99(1H, d, J = 1.77 Hz), 5.67-5.59(1H, m), 5.54(2H, s), 4.30(2H, t, J = 5.02 Hz), 3.63-3.50(3H, m), 3.10(4H, t, J = 6.28 Hz), 3.01(3H, s), 2.78(2H, t, J = 6.83 Hz), 1.42(6H, d, J = 6.58 Hz)。2のプロトンは水ピークにより不明瞭。

【0576】

実施例464 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-N-メチル-イソブチルアミド464

実施例319の手順に従い、炭酸セシウム及びDMF中において8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235(200 mg, 0.42 mmol)及び2-プロモ-2, N-ジメチル-プロピオンアミドの懸濁液を80°Cで反応させて、464を白色固形物として単離した(33 mg, 17%)。LCMS: R_T = 7.62分, [M+H]⁺ = 467.1 HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 8.27(1H, d, J = 8.17 Hz), 8.06(1H, s), 7.63(1H, s), 7.16(1H, dd, J = 8.20, 1.82 Hz), 6.96(1H, s), 5.83-5.73(1H, m), 4.32(2H, t, J = 5.01 Hz), 3.53(2H, s), 3.39(2H, t, J = 5.02 Hz), 2.58(3H, d, J = 4.63 Hz), 1.50(6H, d, J = 6.59 Hz), 1.06(6H, s)。3のプロトンは水ピークにより不明瞭。

【0577】

実施例465 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタンスルホン酸メチルアミド465

320に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235及びN-メチルエタンスルホンアミドを反応させて465を得た。LCMS: R_T = 7.25分, [M+H]⁺ = 489.1 HNMR (ppm)(CDCl₃): 8.31(1H, t, J = 8.17 Hz), 7.89(1H, s), 7.06(1H, dd, J = 8.21, 1.88 Hz), 6.97(1H, d, J = 1.83 Hz), 5.93-5.83(1H, m), 4.91(1H, s), 4.38(2H, t, J = 5.03 Hz), 3.76(2H, t, J = 7.01 Hz), 3.72-3.62(1H, m), 3.41-3.3

4 (2 H, m), 3.25 (2 H, t, J = 6.71 Hz), 3.08-3.02 (2 H, m), 2.99-2.91 (2 H, m), 2.80 (3 H, s), 1.60 (6 H, d, J = 6.78 Hz)

【0578】

実施例 466 2-(5-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル)-プロパン-1-オール 466

114の手順に従い、2-[5-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾール-1-イル]-プロピルエステルを2-メチル-1-[4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールと反応させて466を得た。MS(E S I+) 467.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.34(d, J = 8.3, 1H), 8.16(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.44(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.30(d, J = 1.7, 1H), 5.86-5.74(m, 1H), 4.95(t, J = 5.4, 1H), 4.72(s, 1H), 4.39(t, J = 5.2, 2H), 4.04(s, 2H), 3.86(ddd, J = 10.9, 7.9, 5.7, 1H), 3.78-3.71(m, 1H), 3.44(t, J = 5.0, 2H), 1.50(d, J = 6.7, 3H), 1.10(s, 6H)

10

【0579】

実施例 467 2-(4-{2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エタノール 467

258に対する手順に従い、8-プロモ-2-[2-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールと反応させて467を得た。MS(E S I+) 494.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.34(d, J = 8.3, 1H), 8.23(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.38(dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.30(d, J = 1.7, 1H), 4.95(t, J = 6.5, 2H), 4.91(t, J = 5.3, 1H), 4.39(t, J = 5.0, 2H), 4.16(t, J = 5.7, 2H), 3.77(q, J = 5.6, 2H), 3.51-3.38(m, 6H), 2.82(t, J = 6.5, 2H), 2.46-2.36(m, 4H)

20

30

【0580】

実施例 468 1-(4-(2-(3-アミノ-1-イソプロピル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-8-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール 468

DCM(200 mL)中の2-メチル-イソチオ尿素(13.0 g, 144.1 mmol)の素早く攪拌した懸濁液に、NaOH溶液(100 mL, 2 N)を加え、混合物を氷水バスにおいて0 まで冷却し、次いでDCM(50 mL)中のBoc₂O(8.6 g, 65 mmol)の溶液を1時間にわたり滴下した。一晩の攪拌後、混合物に水(100 mL)を加えた。水性物を分離し、有機物を水で洗浄した(50 mL x 2)。有機物層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して7.1 gのN-Boc-2-メチル-イソチオ尿素を得た。収率: 26%。¹H NMR(CDC l₃, 400 MHz) : 2.44(s, 3H), 1.49(s, 9H). LC-MS: m/z = 191[M+H⁺]

40

DCM(200 mL)中の8-プロモ-4, 5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2, 3-d]オキセピン-2-カルボン酸(10.0 g, 30.3 mmol)、EDCI(7.5 g, 36.4 mmol)の混合物を、室温で10分間攪拌し、次いでDMAP(7.39 g, 60.6 mmol)を一度に加えた。10分後、N-Boc-2-メチル-イソチオ尿素(6.9 g, 36.4 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒の除去後、残存物をメ

50

タノール/水(20 mL, 1:1)で処理して10.2 gのメチルN'-8-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボニル-N-Boc-カルバミミドチオアートを得た。収率:67%。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): 12.33(s, 1H), 7.95-7.51(m, 2H), 7.35-6.94(m, 2H), 4.28-4.25(m, 2H), 3.15-3.30(m, 2H), 2.52(s, 3H), 1.51-1.45(s, 9H). LC-MS: m/z = 497[M+H⁺]

DMF(5 mL)中のN'-8-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-カルボニル-N-Boc-カルバミミドチオアテ(100 mg, 0.2 mmol)、DIPEA(260 mg, 2 mmol)、イソプロピル-ヒドラジンHCl塩(30 mg, 0.4 mmol)の混合物を、90度で4時間攪拌した。反応混合物を乾燥まで濃縮し、次いで分取用TLCによって精製して、65 mgの5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-N-Boc-アミンを得た。収率:64%。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): 7.48-7.46(m, 1H), 7.20-7.16(m, 1H), 7.16-7.09(m, 3H), 4.82-4.79(m, 1H), 4.29-4.26(m, 2H), 3.18-3.19(m, 2H), 1.52-1.50(s, 6H), 1.45-1.40(m, 9H). LC-MS: m/z = 505[M+H⁺]

DME-H₂O(15 mL, 3:1)中の5-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロベンゾ[b]チエノ[2,3-d]オキセピン-2-イル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-N-Boc-アミン(500 mg, 0.99 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(72 mg, 0.099 mmol)、炭酸セシウム(644 mg, 2.0 mmol)、2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール(318 mg, 1.19 mmol)の混合物を、N₂雰囲気下で80度で一晩攪拌した。冷却後、反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮し、カラム(ヘキサン:EtOAc = 2:1で溶出)によって精製して110 mg(収率=20%)のBoc-保護468及び約20 mgの468を得た。Boc-保護468(110 mg, 0.2 mmol)をメタノールに溶解し、HCl-メタノール(4 mol/L, 20 mL)を滴下した。混合物を一晩攪拌し、濃縮し、分取用TLCによって精製して70 mgの468、収率:76%を得た。¹H NMR(CDC1₃, 400 MHz): 7.77(s, 1H), 7.64-7.70(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.13-7.11(m, 2H), 4.81-4.74(m, 1H), 4.32-4.30(m, 2H), 4.04(s, 2H), 3.23-3.20(m, 2H), 1.51-1.48(m, 6H), 1.52-1.50(s, 6H), 1.18-1.14(m, 6H). LC-MS: m/z = 464[M+H⁺]

【0581】

実施例469 2-アミノ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-2-メチル-プロパン-1-オン469

DCM(2 mL)中の(2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-1,1-ジメチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(203 mg, 0.36 mmol)の溶液にTFA(2 mL)を加え、反応混合物を1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残存固体をエーテルで粉末化し、濾過し、空気乾燥してDCMに溶解した。有機物溶液を(水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液、その後水によって、次いでブラインで)洗浄し、(MgSO₄)で乾燥し、真空中で濃縮した。残存物をMeOH/H₂Oから凍結乾燥して469を白色固形物(116 mg, 71%)として得た。LCMS: R_T = 8.13分, [M+H]⁺ = 453. ¹H NMR(ppm)(DMSO-d₆): 8.30(1H, d, J = 8.19 Hz), 8.06(1H, s), 7.18(1H, dd, J = 8.24, 1.86 Hz), 7.00(1H, d, J = 1.82 Hz), 5.82-5.74(1H, m), 4.79(1H, s), 4.42(1H, s), 4.33(2H, t, J = 5.13 Hz), 4.19(1H, s), 3.77-3.70(2H, m), 3.

3.9 (2H, t, J = 5.02 Hz), 1.74 (2H, s), 1.50 (6H, d, J = 6.59 Hz), 1.17 (6H, s)

【0582】

実施例 470 N-イソプロピル-2-〔3-〔2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル〕-アゼチジン-1-イル〕-アセトアミド 470

319の手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 (235 (200 mg, 0.42 mmol) 及び N-イソプロピル-2-クロロアセトアミドの懸濁液から 470 を黄色固形物 (91 mg, 26%) として単離した。LCMS: R_T = 3.31 分, [M+H]⁺ = 467.1 HNMR (ppm) (DMSO-d₆): 8.26 (1H, d, J = 8.18 Hz), 8.05 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8.06 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.24, 1.83 Hz), 6.99 (1H, d, J = 1.78 Hz), 5.83-5.73 (1H, m), 4.35-4.29 (2H, m), 3.86-3.80 (1H, m), 3.69-3.58 (3H, m), 3.41-3.35 (2H, m), 3.18 (2H, d, J = 6.73 Hz), 3.00 (2H, s), 1.50 (6H, d, J = 6.59 Hz), 1.03 (6H, d, J = 6.59 Hz)

10

【0583】

実施例 471 2-〔3-〔2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル〕-アゼチジン-1-イル〕-1-モルホリン-4-イル-エタノン 471

319の手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン TFA 塩 (235 (200 mg, 0.42 mmol) 及び 4-(2-クロロアセチル)モルホリンの懸濁液から 471 を黄色固形物 (79 mg, 22%) として単離した。LCMS: R_T = 3.17 分, [M+H]⁺ = 495.1 HNMR (ppm) (DMSO-d₆): 8.25 (1H, d, J = 8.17 Hz), 8.05 (1H, s), 7.17 (1H, dd, J = 8.24, 1.82 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.77 Hz), 5.82-5.73 (1H, m), 4.35-4.29 (2H, m), 3.67-3.56 (2H, m), 3.58-3.45 (5H, m), 3.44-3.34 (6H, m), 3.31 (2H, s), 3.16 (2H, t, J = 6.11 Hz), 1.50 (6H, d, J = 6.59 Hz)

20

30

【0584】

実施例 472 N-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-2-〔3-〔2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル〕-アゼチジン-1-イル〕-アセトアミド 472

THF (3 mL) 中の { 3-〔2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル〕-アゼチジン-1-イル }-酢酸 TFA 塩 (228 mg, 0.42 mmol)、EDCI (97 mg, 0.50 mmol) 及び HOBT (68 mg, 0.50 mmol) の溶液を 20 分間攪拌した。THF (2 mL) 中の 1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール (42 mg, 0.47 mmol) 及び ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL, 1.05 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。別のポーションの 1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール、EDCI、HOBT、DIPEA 及び THF (1.5 mL) を加え、反応混合物を 45 度で 3 時間温めた。水性飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、混合物を DCM (x2) で抽出した。組み合わせた有機物抽出を (MgSO₄) で乾燥させ、真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 0-10% MeOH / DCM) によって精製して 472 を白色固形物 (92 mg, 44%) として得た。LCMS: R_T = 3.14 分, [M+H]⁺ = 497.1 HNMR (ppm) (DMSO-d₆): 8.26 (1H, d, J = 8.18 Hz), 8.06 (1H, s), 7.44 (1H, t, J = 6.04 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.24, 1.80 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.

40

50

7.5 Hz), 5.82-5.74 (1H, m), 4.51 (1H, s), 4.32 (2H, t, J = 5.03 Hz), 3.73-3.60 (3H, m), 3.39 (2H, t, J = 5.06 Hz), 3.26-3.16 (2H, m), 3.10 (2H, s), 3.02 (2H, d, J = 6.03 Hz), 1.50 (6H, d, J = 6.59 Hz), 1.01 (6H, s)

【0585】

実施例 473 4-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン 473

マイクロウェーブ用バイアルを、およそ 1:1 の混合物、4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び 4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2,5-ジメチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (41 mg)、2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール (33 mg, 0.13 mmol)、PdCl₂(dppf)₂・DCM (3.5 mg, 0.004 mmol)、炭酸セシウム (68 mg, 0.21 mmol)、THF (1 mL) 及び水 (0.2 mL) で満たした。バイアルを密封し、混合物を排気し、アルゴン (×3) でパージした。反応混合物を 80 度で 17 時間加熱し、次いで更に 2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール (15 mg) 及び PdCl₂(dppf)₂・DCM (4 mg) を加え、バイアルをアルゴンで再び満たして 80 度での攪拌を更に 20 時間続けた。冷却後、反応混合物を真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 0-4% MeOH / DCM) によって精製して 473 を白色固形物として得た (12 mg, 27%)。LCMS: R_T = 4.14 分, [M+H]⁺ = 453.1 HNMR (ppm) (DMSO-d₆): 8.14 (1H, d, J = 8.26 Hz), 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.26, 1.84 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.82 Hz), 4.68 (1H, s), 4.31 (2H, t, J = 5.01 Hz), 3.98 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.28 (2H, m), 2.65 (3H, s), 1.04 (6H, s)

【0586】

実施例 474 4-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン 474

473 に対する手順に従い、4-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び 4-(8-ヨード-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-2-イソプロピル-5-メチル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン及び 2-メチル-1-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オールの混合物を反応させて 474 を白色固形物 (34 mg, 59%) として得た。LCMS: R_T = 4.79 分, [M+H]⁺ = 481.1 HNMR (ppm) (DMSO-d₆): 8.15 (1H, d, J = 8.26 Hz), 8.08 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 0.74 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.26, 1.84 Hz), 7.22 (1H, d, J = 1.82 Hz), 4.68 (1H, s), 4.38-4.28 (3H, m), 3.99 (2H, s), 3.28 (2H, m), 2.67 (3H, s), 1.29 (6H, t, J = 6.68 Hz), 1.05 (6H, s)

【0587】

実施例 475 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-アセトアミド 475

10

20

30

40

50

DCM(2.5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩375(250 mg, 0.49 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(157 μ L, 1.13 mmol)、次いで2-プロモアセトアミド(81 mg, 0.59 mmol)を加えた。反応混合物を、MeOH及び水で希釈する前に42時間攪拌した。DCMを真空中で除去して懸濁液を得た。固体を濾過し、MeOH次いでエーテルで洗浄して、475をオフホワイト固形物(160 mg, 72%)として得た。LCMS: $R_T = 3.17$ 分, $[M+H]^+ = 453.1$ HNMR (ppm)(DMSO-d6): 8.23(1H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.05(1H, s), 7.17(1H, s), 7.08(1H, s), 7.07-7.02(1H, m), 6.90(1H, d, $J = 1.75$ Hz), 5.81-5.71(1H, m), 4.35-4.28(2H, m), 3.37(2H, s), 2.90-2.79(4H, m), 2.13(2H, dd, $J = 8.92, 8.51$ Hz), 1.77-1.67(4H, m), 1.50(6H, d, $J = 6.58$ Hz)。1のプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

【0588】

実施例476 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン476

320に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩375及びメチルビニルスルホンと反応させ、溶解を支援するためにDCMを加えた。メタノール、エタノール及び水の混合物を加えた後、真空中でのDCMの除去により、反応混合物から生成物を沈殿した。得られた固体を濾過によって収集して476をオフホワイト固形物(175 mg, 71%)として得た。LCMS: $R_T = 3.30$ 分, $[M+H]^+ = 502.1$ HNMR (ppm)(DMSO-d6): 8.23(1H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.05(1H, s), 7.05(1H, dd, $J = 8.25, 1.78$ Hz), 6.89(1H, d, $J = 1.74$ Hz), 5.82-5.72(1H, m), 4.33-4.27(2H, m), 3.37(2H, t, $J = 5.06$ Hz), 3.02(3H, s), 2.97(2H, s), 2.70(2H, s), 2.03(2H, s), 1.75(2H, d, $J = 12.38$ Hz), 1.67-1.55(2H, m), 1.50(6H, d, $J = 6.59$ Hz)。3のプロトンは溶媒ピークにより不明瞭。

【0589】

実施例477 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピリジン-2-オン477

DMF(2 mL)中の330(0.075 g, 0.18 mmol)に、1-プロモ-2-メトキシエタン(0.1 mL, 0.55 mmol)及びフッ化セシウム(0.084 g, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を2日間攪拌及び80度に加熱させ、一方LCMSによってモニタした。反応混合物にプロモ-2-メトキシエタン(1 mL, 7.2 mmol)及びフッ化セシウム(1.0 g, 6.6 mmol)を加えた。反応混合物を、冷却前に2日間攪拌及び80度に加熱させ、減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。溶液を水、及びブラインで連続的に洗浄してMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料をDMFに溶解し、逆相HPLCによって精製して477(21 mg, 24%)を得た。¹HNMR(400 MHz, DMSO) 9.08(d, $J = 2.3$, 1H), 8.10(s, 1H), 7.73-7.55(m, 3H), 7.08(d, $J = 8.4$, 1H), 6.34(t, $J = 6.9$, 1H), 5.95(dt, $J = 13.1, 6.5$, 1H), 4.40(t, $J = 4.9$, 2H), 4.16(t, $J = 5.3$, 2H), 3.66(t, $J = 5.3$, 2H), 3.46(t, $J = 5.0$, 2H), 3.27(s, 3H), 1.55(d, $J = 6.6$, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 464.1(M+H)

【0590】

10

20

30

40

50

実施例 478 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 478

DMF(2 mL)中の330(0.075 g, 0.18 mmol)に、1-ブromo-2-メトキシエタン(0.1 mL, 0.55 mmol)及びフッ化セシウム(0.084 g, 0.55 mmol)を加えた。反応混合物を2日間攪拌及び80度に加熱させ、一方LCMSによってモニタした。反応混合物にブromo-2-メトキシエタン(1 mL, 7.2 mmol)及びフッ化セシウム(1.0 g, 6.6 mmol)を加えた。反応混合物を、冷却前に2日間攪拌及び80度に加熱させ、減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈した。溶液を水、及びブラインで連続的に洗浄しMgSO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗材料をDMFに溶解し、逆相HPLCによって精製して478(5 mg, 6%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.60(d, J = 2.3, 1H), 8.16(dd, J = 4.9, 1.8, 1H), 8.10(s, 1H), 7.80(dd, J = 7.4, 1.8, 1H), 7.59(dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.13(dd, J = 7.7, 5.0, 2H), 5.73(dt, J = 13.1, 6.6, 1H), 4.51-4.38(m, 4H), 3.70-3.58(m, 2H), 3.48(t, J = 5.0, 2H), 3.18(d, J = 14.6, 3H), 1.55-1.46(m, 6H). MS(ESI(+)): m/z 464.1(M+H)【0591】

実施例 479 3-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-1,4,4-トリメチル-イミダゾリジン-2-オン 479

工程1: 1-(8-ブromo-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-3,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2-オン

実施例 429からの0.254 g(0.65 mmol)の1-(8-ブromo-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2-オン、及び2 mLのテトラヒドロフラン及び2 mLのジメチルホルムアミド中のミネラルオイルにおける50.0 mg(1.25 mmol)の60%水素化ナトリウム懸濁液の混合物を20分間攪拌した。0.062 mL(1.00 mmol)のメチルヨードを上記混合物に一度に加えた。混合物を30分間攪拌し、10 mLの1 Naq hydrochloric acidに注いだ。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物抽出物を水、ブラインで洗浄し、manesium sulfateで乾燥し、真空中で濃縮した。残存物をヘキサンで粉末化し、得られた沈殿物を濾過し、ヘキサンで洗浄した。収率260 mg(98%)。MS(ESI+): 408.1

工程2:

1-(8-ブromo-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-3,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2-オンを2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングして479を得た。収率33%。MS(ESI): 468.2.¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.17(d, J = 8.2, 1H), 8.10(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.36(dd, J = 8.2, 1.8, 1H), 7.22(d, J = 1.7, 1H), 4.73(s, 1H), 4.31(t, J = 4.9, 2H), 4.03(s, 2H), 3.35(d, J = 5.6, 2H), 3.19(t, J = 5.0, 2H), 2.83(s, 3H), 1.72(s, 6H), 1.09(s, 6H)

【0592】

実施例 480 1-(3-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール 480

114の手順に従い、8-ブromo-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレ

10

20

30

40

50

ンを、3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ピラゾール-1-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルと反応させて3-{4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得て、これを基本手順Fにより酸で処理して8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。

メタノール(3.0 mL, 0.074 mol)中の8-(1-アゼチジン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.232 g, 0.000519 mol)のスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.108 mL, 0.000623 mol)、次いでイソブチレンオキシド(0.330 mL, 0.0037 mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、逆相HPLCによって精製して480(24.3 mg)を無色固形物として得た。MS(E S I⁺)520.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.45(s, 1H), 8.31(d, J = 8.3, 1H), 8.01(s, 1H), 7.47(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.35(d, J = 1.8, 1H), 5.86-5.68(m, 1H), 4.97(p, J = 6.9, 1H), 4.39(t, J = 5.0, 2H), 4.11(s, 1H), 3.79(dd, J = 8.0, 7.3, 2H), 3.49(dd, J = 8.0, 6.8, 2H), 3.44(t, J = 5.0, 2H), 2.44(s, 2H), 2.32(s, 3H), 1.53(d, J = 6.6, 6H), 1.08(s, 6H).

【0593】

実施例481 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-オキサゾール-2-イルメチル-アゼチジン-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン481

423に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンTFA塩235及びオキサゾール-2-カルバルデヒドの懸濁液を反応させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 0-6% 2NのNH₃/MeOH/DCM)によって精製して、油を得た。油をエーテルで粉末化し、得られた固体を濾過し、エーテルで洗浄して481をクリーム状固形物として得た(81 mg, 44%)。LCMS: R_T = 3.21分, [M+H]⁺ = 449.1 H NMR (ppm)(CDCl₃): 8.30(1H, d, J = 8.18 Hz), 7.89(1H, s), 7.62(1H, d, J = 0.84 Hz), 7.08(1H, dd, J = 8.21, 1.86 Hz), 7.06(1H, d, J = 0.83 Hz), 6.96(1H, d, J = 1.83 Hz), 5.93-5.84(1H, m), 4.38(2H, t, J = 5.06 Hz), 3.87(2H, t, J = 7.32 Hz), 3.80(2H, s), 3.78-3.69(1H, m), 3.41-3.34(4H, m), 1.60(6H, d, J = 6.63 Hz)

【0594】

実施例482 モノ-(2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エチル)エステルリン酸482

りん酸ジベンジルエステル2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピラゾール-1-イル}-エチルエステル(180 mg, 0.26 mmol)をメタノール:EtOAc(1:1, 6 mL)に溶解し、溶液をバブリング窒素で流した。水酸化パラジウム(炭素において5%, 40 mg)を加え、反応混合物を一晩水素雰囲気下(1 atm, バルーン)に置く一方で急速に攪拌した。セライトで濾過し、濾過物の濃縮によって482を得た。アセトニトリル及び水中の1% NH₄OHにおける溶液の凍結乾燥により4

10

20

30

40

50

82をビス-アンモニウム塩として得た。

【0595】

実施例483 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-イソブチルアミド483

2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-2-メチル-プロピオニトリル(346mg, ~50%純粋, ~0.40mmol)を濃縮硫酸(5mL)で処理し、混合物を5.5時間攪拌し、次いで氷チップ(~50mL)で希釈し、固体炭酸ナトリウムで塩基性にした。混合物を10%MeOH/DCM(x4)で抽出し、組み合わせた有機物抽出を(Na₂SO₄)で乾燥し、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 最初に0-5%MeOH/DCM、次いで0-100%EtOAc/DCM)で精製して483を白色固形物として得た(36mg, 19%)。LCMS: R_T = 3.28分, [M+H]⁺ = 481.1HNMR (ppm)(DMSO-d₆): 9.54(1H, s), 8.27(1H, d, J = 8.13Hz), 8.05(1H, s), 7.98(1H, s), 7.86(1H, s), 7.05(1H, d, J = 8.29Hz), 6.90(1H, s), 5.81-5.73(1H, m), 4.32(2H, s), 3.41-3.30(4H, m), 3.12(1H, m), 2.83(1H, m), 2.13(2H, d, J = 13.80Hz), 1.99(1H, d, J = 13.56Hz), 1.72(1H, s), 1.50(12H, d, J = 6.50Hz)。1つのプロトンは水ピークにより不明瞭。

【0596】

実施例484 ジエチル-[2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エチル]-アミン484

2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エタノール150(0.250g, 0.540mmol)で満たした反応バイアルに、4mLのDCMを加えてスラリーを得た。次に、デス-マーチンペルヨージナン(1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードオキソール-3(1H)-オン, 0.2522g, 0.594mmol)を分けて加え、反応混合物を、LCMSモニタと共に、室温で攪拌した。完全な転換を30分の反応時間後に見た。反応混合物を水で希釈して白色沈殿物を得た。この固体を真空濾過によって収集し、EtOAcで洗浄し、高真空で乾燥させて中間体アルデヒド、2-(4-{2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル}-ピラゾール-1-イル)-エタノールを得た。1.0mLのDCM中のアルデヒド(0.160g, 0.347mmol)及びジエチルアミン(0.127g, 1.74mmol)の懸濁液に酢酸(0.0198mL, 0.347mmol)を加え、反応混合物を40度で1時間加熱した。最後にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.0350g, 0.556mmol)を分けて加えた。反応混合物を40度で45分間加熱し、生成物への完全な転換をLCMSによって決定した。冷却した反応混合物をDCMで希釈し、水及び生理食塩水で洗浄し、固体まで濃縮し、これを逆相HPLCにおいて精製して484を得た。MS:(ESI⁺) = 518.2

【0597】

実施例485 1-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-5,5-ジメチル-イミダゾリジンe-2,4-ジオン485

工程1: 2-ブロモ-2-メチルプロパノイルイソシアネート

塩化オキサリル(0.61mL, 7.2mmol)を、35mLのジクロロエタン中の0.996g(6.00mmol)2-ブロモ-2-プロピオンアミドの混合物に加えた。混合

物を室温で1時間攪拌した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで85度で4時間加熱した。混合物を37度で真空6.5 kPaにおいて濃縮して1.25 gの2-プロモ-2-メチルプロパノイルイソシアネートを得て、次いでこれを更なる精製無しで使用した。

工程2：2-プロモ-2-メチル-N-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)カルバモイルプロパンアミド

テトラヒドロフラン(6.75 mL, 83.2 mmol)中の1.250 g(4.20 mmol)の2-アミノ-8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピンの混合物を、1.25 g(6.00 mmol, 1.42 eq.)の粗2-プロモ-2-メチルプロパノイルイソシアネートと混合して20時間攪拌した。沈殿物を濾過し、エチルエーテルで洗浄し、空気で乾燥させて2-プロモ-2-メチル-N-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)カルバモイルプロパンアミドを得た。重量2.21 g(75%)。MS(ESI+): 488.0

10

工程3：1-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン

100 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の1.002 g(2.048 mmol)の2-プロモ-2-メチル-N-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)カルバモイルプロパンアミド及び1.660 g(5.11 mmol)の炭酸セシウムの混合物を60度で2時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過物を高真空中で濃縮し、残存物を酢酸エチル及び水間で分配した。pHを5%のaqクエン酸を加えることによって5に調節した。抽出有機物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、真空内で濃縮して1-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンをオフホワイト粉末として得て、これを更なる精製することなく次の工程において使用した。収率0.812 g(97%)。MS(ESI+): 408.1

20

工程4：

1-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンを、Suzuki条件下で2-メチル-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせて485を得た。収率12%。

MS(ESI+): 468.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 11.86(s, 1H), 8.16(t, J = 8.8, 1H), 8.12(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.38(dd, J = 8.2, 1.8, 1H), 7.24(d, J = 1.8, 1H), 4.73(s, 1H), 4.33(t, J = 4.9, 2H), 4.03(s, 2H), 3.25(t, J = 5.0, 2H), 1.78(s, 6H), 1.09(s, 6H)

30

【0598】

実施例486 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-イミダゾール-1-イル}-エタノール486

マグネチックスターバーを具備した丸底フラスコにおける、ジメチルスルホキシド(0.8343 mL, 0.01176 mol)中の8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27(0.100 g, 0.000256 mol)及び酢酸カリウム(0.07524 g, 0.0007667 mol)の溶液を窒素で十分にバージした。ビスピナコールエステルボロナート(0.07139 g, 0.0002811 mol;)及びジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(0.02087 g, 2.556E-5 mol)を加え、反応物を不活性雰囲気下で85度で一晩加熱した。混合物を水及び塩化メチレン間で分配し、混合物を塩化メチレンで3x抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。全体をシリカに搭載し、フラッシュクロマトグラフィー(0-10% MeOH / DCM)によって精製して2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5

40

50

, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを黄色固形物として得た(89 mg)。MS(ESI+) 439.2。

258に対する手順に従い、4-ブromo-1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-1H-イミダゾールを2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンと反応させて486を得た。MS(ESI+) 423.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.32(d, J = 8.3, 1H), 8.11(s, 1H), 7.73(d, J = 1.0, 1H), 7.68(d, J = 0.9, 1H), 7.58(dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.44(d, J = 1.7, 1H), 5.95-5.74(m, 1H), 5.00(t, J = 5.2, 1H), 4.39(t, J = 5.0, 2H), 4.03(t, J = 5.4, 2H), 3.70(q, J = 5.3, 2H), 3.44(t, J = 5.0, 2H), 1.56(d, J = 6.6, 6H) 【0599】

実施例487 8-(2-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン487

128の手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ブromo-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び2-フルオロピリジン-3-イルボロン酸を反応させて487を得た(0.226 g, 20%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.48(d, J = 8.3, 1H), 8.33-8.18(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.37(d, J = 1.5, 1H), 5.96-5.75(m, 1H), 4.44(t, J = 5.0, 2H), 3.49(t, J = 5.0, 2H), 1.90-1.28(m, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 408.12(M+H) 【0600】

実施例488 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1H-ピリジン-2-オン488

330に対する手順に従い、487をHClで処理して488を得た。0.086 g, 37%。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 11.87(s, 1H), 8.35(d, J = 8.3, 1H), 8.12(d, J = 4.0, 1H), 7.79(dd, J = 7.0, 2.0, 1H), 7.67-7.58(m, 2H), 7.42(d, J = 5.9, 1H), 6.32(t, J = 6.7, 1H), 5.85(dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.41(dd, J = 13.4, 8.4, 2H), 3.46(t, J = 5.0, 2H), 1.56(d, J = 6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 406.1(M+H) 【0601】

実施例489 1-イソプロピル-3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン489

477に対する手順に従い、化合物330及び2-ヨードプロパンを反応させて489を得た(0.018 g, 12%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 9.06(d, J = 2.3, 1H), 8.20-8.01(m, 1H), 7.77(dd, J = 6.9, 1.9, 1H), 7.62(ddd, J = 10.8, 7.7, 2.2, 2H), 7.08(d, J = 8.4, 1H), 6.41(t, J = 6.9, 1H), 6.11-5.79(m, 1H), 5.20(dt, J = 13.8, 6.9, 1H), 4.55-4.22(m, 2H), 3.46(t, J = 5.0, 2H), 1.56(t, J = 7.5, 6H), 1.36(d, J = 6.8, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 448.2(M+H) 【0602】

実施例490 (S)-2-ヒドロキシ-1-{3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1

10

20

30

40

50

, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オン 490

亜鉛(0.9862 g, 0.01508 mol)を、N₂ 雰囲気下で、5 mLの脱気N, N-ジメチルアセトアミドにおいて攪拌した。クロロトリメチルシラン(0.164 mL, 0.00129 mol)及び1, 2-ジブromoエタン(0.0928 mL, 0.00108 mol)を加え、混合物を15分間攪拌した。脱気N, N-ジメチルアセトアミド(24.00 mL, 0.2581 mol;)中の3-ヨード-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(3.05 g, 0.0108 mol)をゆっくり加え、濁った反応物を室温で1.5時間攪拌した。

N, N-ジメチルアセトアミド(20 mL, 0.2 mol)中の8-ブromo-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(2.704 g, 0.006671 mol)の溶液をN₂で5分間脱気した。ジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(0.2729 g, 0.0003342 mol)及びヨウ化銅(I)(0.1270 g, 0.0006671 mol)を加え、次いで上記で調製した亜鉛溶液(0.37 M / DMA, 21.6 mL, 0.008006 mol)を加えた。反応物を80度で一晩加熱した。飽和塩化アンモニウム及び塩化メチレンを加え、混合物をセライトを通して濾過し、塩化メチレンで3x抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(0-10% MeOH / 塩化メチレン)によって精製して3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。MS(ESI+) 482.2

3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを酸で処理して8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た。MS(ESI+) 382.2。

テトラヒドロフラン(5.0 mL, 0.062 mol)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.811 g, 0.000786 mol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.274 mL, 0.00157 mol)の溶液に、L-乳酸(0.0708 g, 0.000786 mol)及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート(0.329 g, 0.000865 mol)を同時に加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム及び塩化メチレン間で分配し、塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して490を無色固形物として得た(191.2 mg)。MS(ESI+) 454.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.34(d, J = 8.2, 1H), 7.22(m, 1H), 7.06(s, 1H), 5.84-5.66(m, 1H), 5.09(dd, J = 11.1, 5.8, 1H), 4.65(m, 1H), 4.37(t, J = 5.0, 2H), 4.28(m, 2H), 4.16(quin, J = 6.5, 1H), 3.94-3.78(m, 2H), 3.43(t, J = 5.0, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6, 6H), 1.21(d, J = 6.7, 3H)

【0603】

実施例 491 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メタンシルホニル-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 491

エタノール(4.0 mL, 0.068 mol)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オ

10

20

30

40

50

キサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.811g, 0.000786mol)の溶液に、シリンジによってメチルビニルスルホン(0.0703mL, 0.000786mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム及び塩化メチレン間で分配し、塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して491を無色固形物として得た(213.4mg)。MS(ESI+): 488.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.29(d, J = 8.2, 1H), 7.20(dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.05(d, J = 1.6, 1H), 5.85-5.64(m, 1H), 4.36(t, J = 5.0, 2H), 3.62(m, 3H), 3.42(t, J = 5.0, 2H), 3.15(m, 4H), 3.06(s, 3H), 2.85(m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6, 6H)

【0604】

実施例492 1-{8-[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1H-ピラゾール-4-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル}-3,5,5-トリメチル-イミダゾリジンe-2,4-ジオン492

工程1: 1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-3,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン

5.0mlのN,N-ジメチルホルムアミド中の、204mg(0.50mmol)の1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン、0.0411ml(0.66mmol)のメチルヨード及び244mg(0.750mmol)の炭酸セシウムの混合物を80度で2時間加熱した。混合物を濾過し、濾過物を高真空内で濃縮し、残存物を酢酸エチル及び水間で分配した。抽出有機物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-3,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを得た。重量0.205(97%)。MS(ESI+): 421.9

工程2:

1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-3,5,5-トリメチルイミダゾリジン-2,4-ジオンを、Suzukiパラジウム条件下で2-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オールとカップリングさせて492を得た。収率12%。MS(ESI+): 482.2. ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.18(d, J = 8.3, 1H), 8.12(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.39(dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.24(t, J = 4.4, 1H), 4.73(s, 1H), 4.34(t, J = 4.9, 2H), 4.03(s, 2H), 3.26(t, J = 5.0, 2H), 3.02(s, 3H), 1.81(s, 6H), 1.09(s, 6H)

【0605】

実施例493 1-(4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-イル)-5,5-ジメチル-イミダゾリジンe-2,4-ジオン493

5mlのエタノール中の、実施例485からの49mg(0.12mmol)の1-(8-プロモ-4,5-ジヒドロチアゾロ[4,5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5,5-ジメチルイミダゾリジン-2,4-ジオン及び0.0334ml(0.24mmol)のトリエチルアミンの混合物を、1atmで3時間チャコールにおける120mgの10%パラジウムで水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮した。残存物を、ヘプタンにおける酢酸エチル勾配で生成物を抽出する4gシリカゲルカラムにおいて精製して493を得た。収率20mg(51%)。MS(ESI+): 330.1

【0606】

実施例494 (S)-3-{3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1,2-ジオール494

10

20

30

40

50

塩化メチレン(4.5 mL, 0.070 mol)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.311 g, 0.000816 mol)の溶液に、アセトンD-グリセルアルデヒド(0.319 g, 0.00245 mol)及び酢酸(2.5 mL, 0.044 mol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.519 g, 0.00245 mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで塩基性まで1NのNaOHでクエンチした。塩化メチレンを加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。

粗物をメタノール(4 mL, 0.1 mol)に再溶解した。塩化水素(4 N / ジオキサン, 0.82 mL, 0.00326 mol)をゆっくり加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、粗物を1NのNaOH及び塩化メチレン間で分配し、塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して494(204.2 mg)を白色固形物として得た。MS(E SI⁺) 456.2

【0607】

実施例495 9-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン495

128の手順に従い、実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及び6-フルオロピリジン-3-イルボロン酸を反応させて495を得た(0.346 g, 30%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO) 8.68(d, J = 2.3, 1H), 8.55(s, 1H), 8.28(td, J = 8.3, 2.5, 1H), 8.13(s, 1H), 7.68(dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.35(dd, J = 8.6, 2.7, 1H), 7.22(d, J = 8.4, 1H), 5.77(dt, J = 13.1, 6.6, 1H), 4.43(t, J = 4.9, 2H), 3.49(t, J = 4.9, 2H), 1.51(dd, J = 54.9, 6.6, 6H)。MS(E SI⁺): m/z 408.1(M+H)

【0608】

実施例496 5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン496

実施例330に対する手順に従い、495をHClで処理して496(0.271 g, 81%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO) 11.88(s, 1H), 8.50(d, J = 2.2, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(dd, J = 9.5, 2.6, 1H), 7.65(s, 1H), 7.50(dd, J = 8.4, 2.2, 1H), 7.12(d, J = 8.4, 1H), 6.49(d, J = 9.5, 1H), 5.79(dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.39(t, J = 4.8, 2H), 3.46(t, J = 4.8, 2H), 1.58(d, J = 6.6, 6H)。MS(E SI⁺): m/z 406.2(M+H)

【0609】

実施例498 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-1H-ピリジン-2-オン498

477に対する手順に従い、化合物330及び4-(2-クロロエチル)モルホリンハイドロクロライドを反応させて498を得た(0.005 g, 2%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO) 9.09(d, J = 2.3, 1H), 8.09(s, 1H), 7.72-7.66(m, 2H), 7.61(dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.08(d, J = 8.4, 1H), 6.35(t, J = 6.9, 1H), 5.95(dt, J = 13.1, 6.5, 1H), 4.40(t, J = 5.0, 2H), 4.10(t, J = 6.5, 2H), 3.60-3.53(m, 4H), 3.46(t, J = 5.0, 2H), 2.64(t, J = 6.5, 2H), 2.46(d, J = 4.4, 4H), 1.55(d, J = 6.6, 6H)。MS(E SI⁺)

10

20

30

40

50

(+)) : m / z 519 . 2 (M + H)

【0610】

実施例499 2 - { 4 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 8 - イル] - ピペリジン - 1 - イル } - エタンスルホン酸ジメチルアミド499

I M S (3 m L) 中の 2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 8 - ピペリジン - 4 - イル - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン T F A 塩 3 7 5 (1 8 8 m g , 0 . 3 7 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 1 8 m L , 1 . 3 m m o l) の溶液に、エタンスルホン酸ジメチルアミドを加え、反応混合物を室温で18時間攪拌して真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィ
10
- (S i O ₂ , 勾配0から5% M e O H / D C M) に課して499をベージュ固形物として得た (1 4 5 m g , 7 4 %) 。 L C M S (方法 E) : R _T = 3 . 4 7 分 , [M + H] ⁺ = 5 3 1 . 1 H N M R (p p m) (D M S O - d .) : 8 . 2 3 (1 H , d , J = 8 . 1 9 H z) , 8 . 0 5 (1 H , s) , 7 . 0 4 (1 H , d d , J = 8 . 2 6 , 1 . 8 0 H z) , 6 . 8 8 (1 H , d , J = 1 . 7 6 H z) , 5 . 8 2 - 5 . 7 2 (1 H , m) , 4 . 3 0 (2 H , t , J = 5 . 0 2 H z) , 3 . 3 7 (2 H , t , J = 5 . 0 4 H z) , 3 . 1 9 (2 H , t , J = 7 . 2 3 H z) , 2 . 9 5 (2 H , d , J = 1 0 . 9 7 H z) , 2 . 7 5 (6 H , s) , 2 . 6 5 (2 H , t , J = 7 . 2 5 H z) , 2 . 0 4 (2 H , t , J = 1 1 . 4 3 H z) , 1 . 7 5 (2 H , d , J = 1 2 . 6 2 H z) , 1 . 6 7 - 1 . 5 3 (2 H , m) , 1 . 5 0 (6 H , d , J = 6 . 5 8 H z) . 1 H が溶媒により不明確。
20

【0611】

実施例500 8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸ジメチルアミド500

103の手順に従い、8 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 2 - カルボン酸 (5 0 . 0 m g , 0 . 2 m m o l) をジメチルアミン (1 . 2 等量) と反応させて500を得た。 (1 1 . 7 m g , M + 1 3 4 1 . 0)

【0612】

実施例501 { 3 - [2 - (2 - イソプロピル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 6 - オキサ - 3 - チア - 1 - アザ - ベンゾ [e] アズレン - 9 - イル] - 2 - オキソ - 2
30
H - ピリジン - 1 - イル } - 酢酸501

477に対する手順に従い、化合物330及びメチル2-プロモ酢酸から501のメチルエステルを得た (0 . 7 3 4 m g , 6 2 %) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O) 9 . 1 7 (d , J = 2 . 4 , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , J = 7 . 1 , 2 . 0 , 1 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 6 . 7 , 1 . 9 , 1 H) , 7 . 5 9 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 4 , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 4 , 1 H) , 6 . 4 2 (t , J = 6 . 9 , 1 H) , 5 . 9 7 (d t , J = 1 3 . 4 , 6 . 7 , 1 H) , 4 . 7 9 (s , 2 H) , 4 . 4 0 (t , J = 4 . 9 , 2 H) , 3 . 7 1 (s , 3 H) , 3 . 4 6 (t , J = 4 . 9 , 2 H) , 1 . 5 3 (d , J = 6 . 6 , 6 H) . M S (E S I (+)) : m / z 4 7 8 . 2 (M + H)

アセトニトリル (2 m L) 、 T H F (2 m L) 、 及び水 (2 m L) 中の 5 0 1 のメチルエステル (0 . 1 0 0 g , 0 . 2 0 9 m m o l) に水酸化リチウム一水和物 (0 . 0 4 3 g , 1 . 0 5 m m o l) を加えた。混合物を室温で24時間攪拌して減圧下で濃縮した。E t O A c を残存物に加え、それを1NのH C l で洗浄した。水層を更なるE t O A c で抽出し、組合わせた有機物層をブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮して501を得た (0 . 7 7 g , 7 9 %) 。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O) 1 2 . 9 5 (s , 1 H) , 9 . 1 6 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 1 7 . 8 , 7 . 0 , 2 H) , 7 . 6 0 (d , J = 8 . 3 , 1 H) , 7 . 0 8 (d , J = 8 . 4 , 1 H) , 6 . 3 8 (t , J = 6 . 9 , 1 H) , 6 . 0 1 - 5 . 9 3 (m , 1 H) , 4 . 6 9 (s , 2 H) , 4 . 4 0 (s , 2 H) , 3 . 4 6 (s , 2 H) , 1 . 5 4 (d , J = 6 . 5 , 6 H) . M S (E S I (+)) : m / z 4 6 4 . 2 (M + H)
40
50

【0613】

実施例502 3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン502

477に対する手順に従い、化合物330及びヨードメタンを反応させて502を得た(0.039g, 20%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 9.05(d, J = 2.3, 1H), 8.09(s, 1H), 7.73(dd, J = 6.7, 1.9, 1H), 7.66(ddd, J = 10.7, 7.7, 2.1, 2H), 7.07(d, J = 8.4, 1H), 6.34(t, J = 6.8, 1H), 5.94(dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 3.53(s, 3H), 3.46(t, J = 5.0, 2H), 1.55(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 420.2(M+H).

10

【0614】

実施例503 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド503

504に対する手順に従い、THF中の501にジイソプロピルエチルアミン、2Mのジメチルアミン/MeOH、及びHATUを加えて503を得た(0.030g, 19%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 9.14(d, J = 2.3, 1H), 8.08(s, 1H), 7.72(dd, J = 7.0, 2.0, 1H), 7.63-7.55(m, 2H), 7.07(d, J = 8.4, 1H), 6.36(t, J = 6.9, 1H), 5.96(ddd, J = 13.1, 6.7, 1H), 4.87(s, 2H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 3.45(t, J = 5.0, 2H), 3.10(s, 3H), 2.89(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 491.1(M+H)

20

【0615】

実施例504 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-アセトアミド504

THF(4mL)中の501(0.150g, 0.324mmol)に、ジイソプロピルエチルアミン(0.33mL, 1.94mmol)、塩化アンモニウム(0.069g, 1.29mmol)、及びHATU(0.184g, 0.485mmol)を加えた。得られた混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム、水、ブラインで連続的に洗浄してMgSO₄で乾燥させ、50mLのEtOAcに減圧下で濃縮した。固体を濾過によって収集して504を得た(0.101g, 68%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 9.10(d, J = 2.3, 1H), 8.08(s, 1H), 7.70(dd, J = 7.0, 1.9, 1H), 7.61(ddd, J = 10.8, 7.6, 2.1, 2H), 7.07(d, J = 8.4, 1H), 6.34(t, J = 6.9, 1H), 5.94(dt, J = 13.1, 6.6, 1H), 4.60(s, 2H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 3.45(t, J = 4.9, 2H), 1.55(d, J = 6.6, 6H). MS(ESI(+)): m/z 463.1(M+H)

30

【0616】

実施例505 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン505

工程1: 9-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

128の手順に従い、実施例6からの2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-9-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン、及びフルオロピリジン-4-イルボロン酸を反応させて9-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒ

40

50

ドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(230mg, 20%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 8.84(d, J = 2.5, 1H), 8.34(d, J = 5.3, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(dd, J = 8.4, 2.5, 1H), 7.67(d, J = 5.3, 1H), 7.48(s, 1H), 7.24(d, J = 8.4, 1H), 5.82(dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.45(t, J = 4.9, 2H), 3.49(t, J = 4.9, 2H), 1.59(d, J = 6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 408.1(M+H)

工程2:

330に対する手順に従い、9-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びHClを反応させて505を得た(64mg, 31%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 11.57(s, 1H), 8.73(d, J = 2.4, 1H), 8.11(s, 1H), 7.66(dd, J = 8.4, 2.4, 1H), 7.49(d, J = 7.1, 1H), 7.17(d, J = 8.4, 1H), 6.58(s, 1H), 6.50(d, J = 5.8, 1H), 5.81(dt, J = 13.2, 6.6, 1H), 4.43(t, J = 4.8, 2H), 3.48(t, J = 4.9, 2H), 1.59(d, J = 6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 406.1(M+H)

【0617】

実施例506 5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリミジン-2, 4-ジオン506

実施例6からの9-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(500mg, 1.3mmol)及び酢酸カリウム(380mg, 3.8mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)及び水(5mL)に懸濁させ、N₂で5分間バブリングすることによって脱気した。2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イルボロン酸(250mg, 1.6mmol)、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(150mg, 0.13mmol)で満たした。反応物を300ワットで140度で20分間マイクロ波照射した。室温まで冷却した後、水(20mL)で希釈し、混合物を酢酸エチルで抽出した。組み合わせた有機部分を濃縮し、逆相HPLCによって精製して506を白色結晶化合物として得た(70mg, 10%収率)。LC/MS(ESI+): m/z 423.1(M+H)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 1.22(s, 2H), 8.71(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.65(s, 1H), 7.48(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92-5.81(m, 1H), 4.38(s, 2H), 3.45(s, 2H), 1.55(d, J = 6.5 Hz, 4H)

【0618】

実施例507 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル}-N-メチル-アセトアミド507

504に対する手順に従い、THF中の501に、ジイソプロピルエチルアミン、2Mのメチルアミン/MeOH、及びHATUを加えて507を得た(0.014g, 9%)。¹H NMR(500MHz, DMSO) 9.11(d, J = 2.3, 1H), 8.08(s, 1H), 7.71(dd, J = 7.0, 2.0, 1H), 7.64(dd, J = 6.7, 1.9, 1H), 7.58(dd, J = 8.4, 2.3, 1H), 7.07(d, J = 8.4, 1H), 6.35(t, J = 6.9, 1H), 5.94(dt, J = 13.0, 6.5, 1H), 4.60(s, 2H), 4.40(t, J = 4.9, 2H), 3.45(t, J = 4.9, 2H), 2.65(d, J = 4.6, 3H), 1.53(d, J = 6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 477.2(M+H)

【0619】

実施例508 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-

-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-N-メチル-アセトアミド508

THF(5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン375 TFA塩(300 mg, 0.59 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(285 mg, 2.10 mmol)、次いで2-プロモ-N-メチルアセトアミド(99 mg, 0.65 mmol)を加えた。反応混合物を3時間攪拌してDCM及び水で希釈した。有機物層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をジエチルエーテルで粉末化して508を茶色固形物として得た(226 mg, 82%)。LCMS: $R_T = 3.21$ 分, $[M+H]^+ = 467$. $^1\text{HNMR}$ (ppm)(DMSO- d_6): 8.28(1H, d, $J = 8.19$ Hz), 8.10(1H, s), 7.75-7.68(1H, m), 7.10(1H, dd, $J = 8.24, 1.81$ Hz), 6.96(1H, d, $J = 1.76$ Hz), 5.86-5.77(1H, m), 4.36(2H, t, $J = 5.02$ Hz), 3.42(2H, t, $J = 5.03$ Hz), 2.91-2.87(4H, m), 2.64(3H, d, $J = 4.74$ Hz), 2.55-2.45(1H, m), 2.19-2.17(2H, m), 1.76-1.75(4H, m), 1.55(6H, d, $J = 6.59$ Hz)

【0620】

実施例509 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-N, N-ジメチル-アセトアミド509

THF(5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン375 TFA塩(386 mg, 0.76 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(210 mg, 1.52 mmol)、次いで2-クロロ-N, N-ジメチルアセトアミド(102 mg, 0.84 mmol)を加えた。反応混合物を65時間攪拌してDCM及び水で希釈した。有機物層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , 勾配0-3%メタノール/DCM)によって精製して、次いでメタノール及び水からの凍結乾燥によって509を白色固形物として得た(158 mg, 43%)。LCMS: $R_T = 3.33$ 分, $[M+H]^+ = 481$. $^1\text{HNMR}$ (ppm)(DMSO- d_6): 8.27(1H, d, $J = 8.20$ Hz), 8.09(1H, d, $J = 0.59$ Hz), 7.09(1H, dd, $J = 8.25, 1.83$ Hz), 6.93(1H, d, $J = 1.77$ Hz), 5.83-5.81(1H, m), 4.35(2H, t, $J = 5.02$ Hz), 3.41(2H, t, $J = 5.05$ Hz), 3.15(2H, s), 3.05(3H, s), 2.93(2H, d, $J = 10.95$ Hz), 2.82(3H, s), 2.48-2.44(1H, m), 2.16-2.13(2H, m), 1.81-1.70(2H, m), 1.66-1.64(2H, m), 1.54(6H, d, $J = 6.59$ Hz)

【0621】

実施例510 N-tert-ブチル-2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-アセトアミド510

THF(5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン375 TFA塩(250 mg, 0.49 mmol)の溶液に、炭酸カリウム(136 mg, 0.98 mmol)、次いでN-tert-ブチル-2-クロロアセトアミド(81 mg, 0.54 mmol)を加えた。反応混合物を65時間攪拌してDCM及び水で希釈した。有機物層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 , 勾配0-3%メタノール/DCM)によって精製して、次いでメタノール及び水からの凍結乾燥によって510をベージュ固形物として得た(158 mg, 63%)。LCMS: $R_T = 3.67$ 分, $[M+H]^+ = 509$. $^1\text{HNMR}$ (ppm)(CDCl $_3$): 8.34(1H, d, $J = 8.18$ Hz), 7.93(

10

20

30

40

50

1 H, s), 7.10-7.06 (2 H, m), 6.96 (1 H, d, J = 1.81 Hz), 5.92-5.91 (1 H, m), 4.42 (2 H, t, J = 5.03 Hz), 3.42 (2 H, t, J = 5.05 Hz), 3.00-2.91 (4 H, m), 2.61-2.48 (1 H, m), 2.35-2.24 (2 H, m), 1.96-1.87 (3 H, m), 1.83-1.71 (1 H, m), 1.64 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 1.39 (9 H, s)

【0622】

実施例 511 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 511

1, 4-ジオキサン(20 mL)中の8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 27 (2.00 g, 5.11 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコラト)ジボロン(1.73 g, 7.67 mmol)及び酢酸カリウム(1.76 g, 17.89 mmol)の混合物を攪拌し、一方室素を10分間バブリングしてから PdCl₂dppf·DCM(0.209 g, 0.256 mmol)を加えた。反応混合物を90度で6.5時間加熱して冷却混合物をDCM(200 mL)で希釈し、活性炭で15分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過物を真空中で濃縮した。得られた残存物をシクロヘキサンで超音波処理し、固体を濾過し、乾燥させて(真空、40 °C)8-(5, 5-ジメチル-[1, 3, 2]ジオキサborinan-2-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(1.97 g, 91%)。LCMS R_T = 3.78, [M+H]⁺ = 357 (hydrolysis product)。¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) : 8.36 (1 H, d, J = 7.87 Hz), 7.92 (1 H, s), 7.60 (1 H, dd, J = 7.86, 1.25 Hz), 7.51 (1 H, d, J = 1.20 Hz), 5.93 (1 H, t, J = 6.62 Hz), 4.40 (2 H, t, J = 5.10 Hz), 3.79 (4 H, s), 3.43 (2 H, t, J = 5.12 Hz), 1.63 (6 H, d, J = 6.63 Hz), 1.04 (6 H, s)。

DMF(3.5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 375 (300 mg, 0.59 mmol)の溶液に、2-プロモエチルメチルエーテル(60 μL, 0.65 mmol)及び炭酸カリウム(285 mg, 2.07 mmol)を加え、反応混合物を60度で2時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム、次いで水、その後ブラインで洗浄し、(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 勾配0-10% MeOH/DCM)に課し、続くシクロヘキサンにおける粉末化によって511を得た(187 mg, 70%)。LCMS (方法C) : R_T = 3.42分, [M+H]⁺ = 454。¹H NMR 400 MHz (DMSO-d₆) : 8.23 (1 H, d, J = 8.19 Hz), 8.05 (1 H, s), 7.04 (1 H, dd, J = 8.22, 1.79 Hz), 6.88 (1 H, d, J = 1.74 Hz), 5.77-5.76 (1 H, m), 4.31 (2 H, t, J = 5.00 Hz), 3.44-3.34 (5 H, m), 3.20 (3 H, s), 2.93 (3 H, d, J = 10.98 Hz), 2.02 (2 H, t, J = 11.43 Hz), 1.71 (3 H, m), 1.64-1.53 (2 H, m), 1.50 (6 H, d, J = 6.58 Hz)

【0623】

実施例 512 2-{4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-エタノール 512

工程 1 : 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

DMF(3.5 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]ア

ズレン 375 (310 mg, 0.61 mmol) の溶液に、2-(2-プロモエトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (0.1 mL, 0.67 mmol) 及び炭酸カリウム (290 mg, 2.10 mmol) を加え、反応混合物を 60 度で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、炭酸水素ナトリウム (飽和水性)、次いで水、その後、ブラインで洗浄し、(MgSO₄) で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 勾配 0-10% MeOH / DCM) に課して 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た (106 mg, 33%)。LCMS: R_T = 3.71 分, [M+H]⁺ = 524.1 HNMR 400 MHz (DMSO-d₆) : 8.27 (1H, d, J = 8.19 Hz), 8.09 (1H, d, J = 0.58 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.26, 1.82 Hz), 6.92 (1H, d, J = 1.78 Hz), 5.82-5.82 (1H, m), 4.58 (1H, t, J = 3.52 Hz), 4.35 (2H, t, J = 5.02 Hz), 3.75-3.74 (2H, m), 3.44-3.42 (4H, m), 2.99 (2H, t, J = 10.97 Hz), 2.54 (2H, t, J = 6.17 Hz), 2.47 (1H, s), 2.09 (2H, t, J = 11.61 Hz), 1.79-1.55 (6H, m), 1.55 (6H, d, J = 6.59 Hz), 1.52-1.43 (4H, m).

工程 2 :

MeOH (2 mL) 中の 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-{1-[2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-ピペリジン-4-イル}-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン (103 mg, 0.20 mmol) の溶液に、HCl (1 mL, 4 N / ジオキサン) を加え、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残存物を MeOH / H₂O から凍結乾燥して 512 を固体として得た (136 mg)。LCMS: R_T = 3.16 分, [M+H]⁺ = 440 [ad823338]¹ HNMR 400 MHz (d₆-DMSO) : 8.27 (1H, d, J = 8.19 Hz), 8.03 (1H, s), 7.04 (1H, dd, J = 8.13, 1.84 Hz), 6.89 (1H, d, J = 1.75 Hz), 5.79-5.71 (1H, m), 4.31 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.74 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.57 (2H, d, J = 12.01 Hz), 3.37 (2H, t, J = 4.96 Hz), 3.08-3.07 (4H, m), 2.79 (1H, t, J = 7.80 Hz), 1.98-1.97 (4H, m), 1.49 (6H, d, J = 6.59 Hz)

【0624】

実施例 513 2-(2-イソプロピル-2H-5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン 513

実施例 516 の手順に従い、1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノンを 513 に転換した。

【0625】

実施例 514 1-(8-ピペリジン-4-イル-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオン 514

工程 1 : 4-(2-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-8-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

1-(8-プロモ-4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-2-イル)-5, 5-ジメチルイミダゾリジン-2, 4-ジオンを 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルとカップリングさせて 4-(2-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-8-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチルを得た。収率 19%。MS (ESI⁺): 511.3

工程 2 : 4-(2-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)4, 5-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-8-イル)-テトラヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル

6 mlのエタノール中の4-(2-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-8-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(48 mg, 0.094 mmol)を、炭素上の50 mgの10%パラジウムで1 atmで18時間水素化した。混合物をセライトを通して濾過し、真空中で濃縮して49 mg(100%)の4-(2-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-8-イル)-テトラヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを得た。MS(ESI+): 513.3

工程3:

4-(2-(5, 5-ジメチル-2, 4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル)4, 5-ジヒドロチアゾロ[4, 5-d]ベンゾ[b]オキセピン-8-イル)-テトラヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルをジクロロメタン中の50%のトリフルオロ酢酸において攪拌して514を得た。収率30%。MS(ESI+): 413.2。¹H NMR(500 MHz, DMSO) 8.23(s, 1H), 8.17(d, J = 8.2, 1H), 7.02(d, J = 8.2, 1H), 6.85(d, J = 1.6, 1H), 4.30(t, J = 4.9, 2H), 3.22-3.20(m, 3H), 2.88(t, J = 11.2, 2H), 2.75(t, J = 12.0, 1H), 1.89(d, J = 12.5, 2H), 1.67(d, J = 12.9, 7H)

【0626】

実施例515 5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-メチルピリジン-2-オン515

477に対する手順に従い、DMF中の496に、ヨードメタン及びフッ化セシウムを加えて515を得た(0.014 g, 7%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO) 8.52(d, J = 2.4, 1H), 8.11(s, 1H), 8.08(d, J = 2.6, 1H), 7.78(dd, J = 9.5, 2.7, 1H), 7.50(dd, J = 8.4, 2.4, 1H), 7.14(d, J = 8.4, 1H), 6.53(d, J = 9.4, 1H), 5.80(dt, J = 13.2, 6.5, 1H), 4.40(t, J = 5.0, 2H), 3.52(s, 3H), 3.47(t, J = 5.0, 2H), 1.58(d, J = 6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 420.1(M+H)

【0627】

実施例516 2-(2-イソプロピル-2H-5-アミノ[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン516

工程1: 1-(2-(2-ブロモエトキシ)-5-フルオロフェニル)エタノン

18 mLの1, 2-ジブロモエタンに1-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン(10.0 g, 64.9 mmol)を溶解し、炭酸カリウム(18.8 g, 136 mmol)及び100 mLの2-ブタノンを加えた。反応混合物を還流に加熱し、窒素下で一晩攪拌させた。反応をLCMSによって完了した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで生成物を抽出した。真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0から30%酢酸エチル/ヘプタン)によって精製して3.71 g(21.9%収率)の1-(2-(2-ブロモエトキシ)-5-フルオロフェニル)エタノンを得た。

工程2: 7-フルオロ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン

窒素でパージした丸底フラスコに入れて水素化ナトリウム(561 mg, 23.4 mmol)の重さを測り、10 mLのTHFを加えた。溶液を窒素下に置き、15 mLのTHF中の1-(2-(2-ブロモエトキシ)-5-フルオロフェニル)エタノン(4.07 g, 15.6 mmol)を加えた。室温で一晩攪拌させた。真空中で濃縮し、0から50%酢酸エチル/ヘキサンを流した。NMRが生成物を7-フルオロ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(1.58 g, 56.2%収率)として確認した。

工程 3 : 4-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン
80 mLのエーテル中に7-フルオロ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-
オン(1.58 g, 8.77 mmol)を溶解し、臭素(0.497 mL, 9.65 mmol)を加え、反応混合物を室温で20時間攪拌させた。反応をLCMSによって完了した。
反応物を真空中で濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(0から30%酢酸エチル/
ヘプタン)によって精製した。真空中で濃縮し、NMRが4-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-
ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オンを示した。

工程 4 : 9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
-2-カルボン酸エチルエステル

4-ブロモ-7-フルオロ-3, 4-ジヒドロベンゾ[b]オキセピン-5(2H)-オン(1.0
6 g, 4.09 mmol)をエタノール(100 mL)に溶解し、チオアミドシュウ酸エチル
(1.09 g, 8.18 mmol)を加えた。還流に加熱し、vigreux凝縮カラム
を装着した。一晚還流を攪拌させ、反応の完了をLCMSによって確認した。真空中で濃
縮し、酢酸エチル/ヘプタン(0から10%、60分にわたって)を使用してフラッシュク
ロマトグラフィーによって精製して0.75 g(62%収率)の9-フルオロ-4, 5-ジヒ
ドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸エチルエステルを
得た。

工程 5 a : 9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
-2-カルボン酸

9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カル
ボン酸エチルエステル(0.75 g, 2.6 mmol)を30 mLのTHFに溶解し、1
Mの水酸化リチウム(10 mL, 10 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌
させた。反応をLCMSによって完了した。THFをロータリーエバポレーターによって
除去し、水層を1MのHClで酸性化した。生成物をDCMによって抽出し、真空中で濃
縮して0.68 g(100%収率、非精製)の9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-
チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸を得た。

工程 5 b : tert-ブチルアミノ(メチルチオ)メチレンカルバメート

2-メチル-2-チオプロイド尿素硫酸塩(20.0 g, 71.8 mmol)を塩化メチレ
ン(100 mL)に溶解し、110 mLの水中の水酸化ナトリウム(9.22 g, 0.23
0 mol)を加えた。溶液を氷及びブラインパスにおいて-10°Cまで冷却した。ジ-t
ert-ブチルジカーボネート(11.6 g, 53.2 mmol)をシリンジポンプによっ
て2時間にわたり40 mLのDCMに滴下した。溶液を室温まで温め、週末にわたり攪拌
した。溶液を水で希釈し、塩化メチレンで抽出し、ブラインで洗浄し、真空中で濃縮して
13.7 g(68.9%収率)のtert-ブチルアミノ(メチルチオ)メチレンカルバメ
ートを得た。

工程 6 : 9-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン
-2-カルボン酸

30 mLの塩化メチレン及び30 mLのアセトニトリル中の9-フルオロ-4, 5-ジヒ
ドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(0.68 g, 2.
6 mmol)の懸濁液に、塩化オキサリル(0.434 mL, 5.13 mmol)及びN,
N-ジメチルホルムアミド(19.8 uL, 0.256 mmol)を加え、反応混合物を3
0分間攪拌させた。酸塩化物の完全な形成を、一定分量をトリエチルアミンでクエンチ
した後、TLCによって確認した。反応物を真空中で濃縮し、再度、塩化メチレン(20 m
L)に溶解させた。tert-ブチルアミノ(メチルチオ)メチレンカルバメート(536 m
g, 2.82 mmol)、次いでトリエチルアミン(0.52 mL, 3.7 mmol)を加
えた。反応物を90度に加熱し、3.5時間攪拌させた。反応をTLCによって完了し、
水で希釈し、生成物を塩化メチレンで抽出し、真空中で濃縮し、酢酸エチル/ヘキサン(
0から40%)を使用してフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、真空中で濃縮
して0.69 g(62%収率)のtert-ブチルカルバメート中間体を得た。

工程 7 :

10

20

30

40

50

工程6(0.69g, 1.6mmol)からのtert-ブチルカルバメート中間体を30mLのN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)に溶解させた。イソプロピルヒドラジンハイドロクロライド(0.52g, 4.7mmol)、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.65mL, 9.46mmol)を加え、70度で3.5時間攪拌させた。完全な反応をLCMSによって確認し、反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチル/ヘプタン(0から40%)におけるフラッシュクロマトグラフィーによって精製してtert-ブチルオキシカルボニル中間体を得て、これをすぐに1,2-ジクロロエタンに溶解させ、1.5mL(19mmol)のトリフルオロ酢酸を加えた。反応混合物を40度で4.5時間加熱し、完全な脱保護をLCMSによって確認した。反応物を真空中で濃縮し、最終生成物をHPLCによって精製して220mg(40%収率)の516を得た。

10

【0628】

実施例517 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-4-オールハイドロクロライド517

8-(5,5-ジメチル-[1,3,2]ジオキサボリナン-2-イル)-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(200mg, 0.47mmol)、4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(63mg, 0.31mmol)、ビス(1,5-シクロオクタジエン)ニッケル(0)(17mg, 0.063mmol)、1,3-ビス(2,6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリウムクロライド(27mg, 0.063mmol)及びフッ化セシウム(81mg, 0.53mmol)を反応バイアルに搭載し、これを窒素で流した。乾燥トルエン(3mL)を加え、窒素を混合物中に15分間バブリングして、80度で30分間加熱した。反応混合物を類似の反応(同量のボロン酸エステル及びオキソ-ピペリジン、半量のニッケル及びイミダゾリウム触媒、19.5時間加熱)からの混合物と組合せ、酢酸エチルで抽出した。抽出有機物を飽和水性炭酸水素ナトリウム、次いでブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 勾配20-70%酢酸エチル/シクロヘキサン)に課して4-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(100mg)。LCMS(方法B)R_T = 4.73, [M+H]⁺ = 512。

20

30

DCM(2mL)中の4-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(20mg, 39μmol)の溶液に、TFA(0.5mL)を加え、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(Si-NH₂, 勾配1-4%MeOH/DCM)に課した。精製した生成物をMeOH(5mL)に溶解させ、HCl(0.5mL, 3N/MeOH)を加えた。反応混合物を真空中で濃縮し、残存物をMeCNで粉末化して517を無色固形物として得た(9mg, 51%)。LCMS: R_T = 2.94分, [M+H]⁺ = 412 [ad823591]¹HNMR 400MHz (d₆-DMSO) : 8.38(1H, d, J = 8.2Hz), 7.97(1H, s), 7.28(1H, dd, J = 8.2, 1.9Hz), 7.20(1H, d, J = 1.9Hz), 5.93(1H, sept, J = 6.6Hz), 4.37(2H, t, J = 5.0Hz), 3.49-3.29(6H, m), 2.29-2.17(2H, m), 1.98-1.90(2H, m), 1.59(6H, d, J = 6.6Hz)

40

【0629】

実施例518 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-[1-(2-メトキシ-エチル)-アゼチジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン518

N,N-ジメチルホルムアミド(7.9mL)中の実施例519からの8-アゼチジン-3-

50

イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.300g, 0.786mmol)及び炭酸セシウム(0.384g, 0.00118mol)の溶液に、1-プロモ-2-メトキシエタン(0.0739mL, 0.786mmol)を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水及び塩化メチレンで希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。粗物をカラムクロマトグラフィー、次いで逆相HPLCによって精製して518を白色固形物として得た(66.3mg)。MS(ESI+)440.2.¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.28(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.02(d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.76(hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.38-4.32(m, 2H), 3.66-3.52(m, 3H), 3.41(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.34-3.29(m, 2H), 3.23(s, 3H), 3.15-3.07(m, 2H), 2.58(t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0630】

実施例519 2-{3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-エタノール519

トルエン(150mL)中の8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸アミド(9.040g, 0.02780mol)の溶液に、ジメチルアセトアミド-ジメチルアセタール(12.38mL, 0.08340mol)を加えた。反応物を95度で4時間攪拌した。次いで、トルエンを真空中で除去し、粗物を更に精製することなく次に持ち越した。粗材料を酢酸(90mL)に再溶解した。イソプロピルヒドラジンヒドロクロライド(3.689g, 0.03336mol)を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。次いで、酢酸を真空中で除去した。粗材料をイソプロピルアルコールにおいて粉末化し、濾過して8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを薄黄色固形物として得た(10.422g)。MS(ESI+)405.0/407.0

亜鉛(2.472g, 0.03780mol)をN₂雰囲気下で10mLの脱気したN,N-ジメチルアセトアミド中において攪拌した。クロロトリメチルシラン(0.411mL, 0.00324mol)及び1,2-ジプロモエタン(0.233mL, 0.00270mol)を加え、混合物を20分間攪拌した。脱気したN,N-ジメチルアセトアミド(60.0mL)中の3-ヨードアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(7.644g, 0.02700mol)をゆっくり加え、混濁反応物を室温で1.5時間攪拌して(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)亜鉛(II)ヨードを得た。

8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(5.000g, 0.01234mol)をN,N-ジメチルアセトアミド(35mL)に溶解し、溶液を5分間脱気した。ジクロロメタンと[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(0.5037g, 0.0006168mol)及びヨウ化銅(I)(0.2349g, 0.001234mol)を加え、反応物を更にN₂でパージした。(1-(tert-ブトキシカルボニル)アゼチジン-3-イル)亜鉛(II)ヨード(0.01480mol, 0.38M/DMA, 40mL)を加え、反応物を80度で一晩加熱した。飽和NH₄Cl及び塩化メチレンを加えた。混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物をフラッシュクロマトグラフィー(10-80%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固形物として得た(4.11g)。MS(ESI+)482.2

塩化メチレン(42mL)中の3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]

10

20

30

40

50

トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(4.11g, 0.01234 mol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(20 mL)を滴下した。反応物を室温で1時間攪拌した。水及び酢酸エチルを加え、混合物を1 NのHClで抽出した。水相を1 NのNaOHでpH 13まで塩基性化した。水相を濾過し、低温水ですすいで8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンをオフホワイト固形物として得た(3.2 g)。MS(ESI+) 382.2

塩化メチレン(4.33 mL)中の8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.300 g, 0.000786 mol)の溶液に、2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アセトアルデヒド(0.449 mL, 0.00236 mol)及び酢酸(2.68 mL, 0.0472 mol)、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.000 g, 0.004718 mol)を加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。反応物を1 NのNaOHでクエンチした。塩化メチレンを加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗材料をメタノール(6.69 mL)中に再溶解した。塩化水素(0.000786 mol, 4 N/ジオキサン, 0.2 mL)を滴下し、反応物を室温で2時間攪拌した。1 NのNaOHを溶液が塩基性になるまで加えた。混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して519を白色固形物として得た(89.6 mg)。m+1426.2 MS(ESI+) 426.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.28(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19(dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.03(d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.85-5.66(m, 1H), 4.39-4.32(m, 3H), 3.67-3.53(m, 3H), 3.41(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.39-3.34(m, 2H), 3.15-3.08(m, 2H), 2.54-2.50(m, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0631】

実施例520 1-{3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-3-メトキシ-プロパン-2-オール520

N, N-ジメチルホルムアミド(7.9 mL)中の、実施例519からの8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.300 g, 0.000786 mol)及び炭酸セシウム(0.384 g, 0.00118 mol)の溶液に、1-クロロ-3-メトキシ-2-プロパノール(0.0844 mL, 0.786 mmol)を滴下した。反応物を50度に一晚加熱した。ヨウ化ナトリウム(0.236 g, 0.00157 mol)を加え、攪拌を50度で続けた。混合物を水及び塩化メチレンで希釈し、塩化メチレンで3回抽出した。フラッシュクロマトグラフィー、次いで逆相HPLCで精製して520を白色固形物として得た(22.5 mg)。MS(ESI+) 470.2

【0632】

実施例521 8-[1-(2-フルオロ-エチル)-アゼチジン-3-イル]-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン521

N, N-ジメチルホルムアミド(7.9 mL)中の、実施例519からの8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.300 g, 0.000786 mol)、及び炭酸セシウム(0.384 g, 0.00118 mol)の溶液に、2-フルオロ-1-ヨードエタン(0.137 g, 0.000786 mol)を滴下した。反応物を室温で一晩攪拌した。混合物を水及び塩化メチレンで希釈し、塩化メチレンで3

回抽出した。粗物をカラムクロマトグラフィー、次いで逆相HPLCによって精製して521を白色固形物として得た(84.0mg)。m+1428.1MS(ESI+)428.1. ¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.29(d, J=8.2Hz, 1H), 7.20(dd, J=8.2, 1.3Hz, 1H), 7.04(d, J=1.1Hz, 1H), 5.84-5.66(m, 1H), 4.48(t, J=4.9Hz, 1H), 4.40-4.32(m, 3H), 3.70-3.56(m, 3H), 3.42(t, J=5.0Hz, 2H), 3.20-3.14(m, 2H), 2.73(dt, J=28.8, 4.9Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J=6.6Hz, 6H)

【0633】

実施例522 2-{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-フェニル}-アセトアミド522

5mLのDMF中の粗{3-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-フェニル}-酢酸(0.38mmol)の溶液を、DIPEA(0.33mL, 1.92mmol)、塩化アンモニウム(164mg, 3.1mmol)及びHATU(292mg, 0.77mmol)で連続的に処理した。反応をLCMSによってモニタした。完全な転換の後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。組合わせた有機物をラインで洗浄し、硫酸ナトリウムでさせ、濃縮した。粗残存物を逆相HPLCによって精製して522を無色固形物として得た(93mg, 56%)。LCMS: 446.1. ¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.45(d, J=8.3Hz, 1H), 8.11(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.60(d, J=7.8Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.3, 1.8Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.44-7.35(m, 2H), 7.27(d, J=7.6Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.92-5.78(m, 1H), 4.43(t, J=4.9Hz, 2H), 3.47(overlapping m, 4H), 1.57(d, J=6.6Hz, 6H)

【0634】

実施例523 2-{4-フルオロ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-イル}-N,N-ジメチル-アセトアミド523

-78°Cで、DCM(8mL)中の実施例511からの4-ヒドロキシ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(80mg, 0.16mmol)の溶液に、DAST(200μL, 1.52mmol)を加えた。反応混合物を-78°Cで30分間攪拌し、次いで室温まで温め、16時間攪拌した。反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いでDCM(20mL)で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水層をDCM(3×5mL)で抽出し、組合わせた有機物抽出を(MgSO₄)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 20%酢酸エチル/DCM)に課して4-フルオロ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(45mg, 56%)。LCMS: R_T=5.05分, [M+H]⁺=514

DCM(2.5mL)中の4-フルオロ-4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(45mg, 88μmol)の溶液に、TFA(0.8mL)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌して真空中で濃縮した。残存物をDCM(2mL)中に溶解し、トリエチルアミン(88μL, 0.61mmol)、テトラブチルアンモニウムヨード(8mg, 21μmol)及び2-クロロ-N,N-ジメチル-アセトアミド(14μL, 0.1mmol)を加えた。反応混合物を室温で

10

20

30

40

50

16時間攪拌し、次いでDCM(20mL)で希釈し、飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。水層をDCM(3×5mL)で抽出し、組み合わせた有機物抽出を(MgSO₄)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂ 20%酢酸エチル/DCM、次いで2%MeOH/DCM)に課して不純物質を得た。物質をフラッシュクロマトグラフィー(Si-NH₂、DCMで溶出)に課して523を得た。LCMS(方法E): R_T = 3.43分, [M+H]⁺ = 499 [ad823805]¹HNMR 400MHz (d₆-DMSO) : 8.37(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.96(1H, s), 7.18(1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 7.09(1H, d, J = 1.8 Hz), 5.93(1H, sept, J = 6.6 Hz), 4.37(2H, t, J = 5.1 Hz), 3.42(2H, t, J = 5.1 Hz), 3.30(2H, s), 3.09(3H, s), 2.93(3H, s), 2.92-2.85(2H, m), 2.55-2.46(2H, m), 2.31-2.11(2H, m), 1.97-1.87(2H, m), 1.59(6H, d, J = 6.6 Hz)

【0635】

実施例524 {1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチル}-尿素524

542に対する手順に従い、C-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチルアミン532を、酢酸及び水中のシアン酸カリウムと反応させて524を得た。MS(ESI+) 399.1. ¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.27(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07(dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.95(br, 1H), 6.44(t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.83-5.68(m, 1H), 5.54(s, 2H), 4.35(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.18(d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.42(t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0636】

実施例525 1-エチル-3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-尿素525

THF(1.0mL)中のC-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチルアミン532(0.050g, 0.00014mol)の溶液に、トリエチルアミン(0.0588mL, 0.000422mol)、次いでイソシアナートエタン(0.110mL, 0.00141mol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、少量のメタノールでクエンチし、真空中で濃縮した。粗物をMeOH/H₂Oから沈殿させて525を得た。MS(ESI+) 427.1

【0637】

実施例526 3-{3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-プロパン-1-オール526

519に対する手順に従い、8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを3-(tert-ブチルジメチルシリル-オキシ)プロパノールと反応させて526を得た。MS(ESI+) 440.2

【0638】

実施例527 N-イソプロピル-2-{3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-アゼチジン-1-イル}-アセトアミド527

2-クロロ-N-イソプロピルアセトアミド(0.124g, 0.917mmol)及びテ

10

20

30

40

50

トラ-n-ブチルアンモニウムヨージド(0.678 g, 0.00183 mol)を塩化メチレン(3 mL)中において前もって混合した。溶液を、塩化メチレン(7 mL)中の、実施例519からの8-アゼチジン-3-イル-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.350 g, 0.917 mmol)及びトリエチルアミン(0.256 mL, 0.00183 mol)の溶液に滴下した。反応物を室温で24時間攪拌した。水を加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して527を白色固形物として得た(51 mg)。MS(ESI+) 481.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.29(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.20(dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03(d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.87-5.65(m, 1H), 4.36(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.87(dq, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 3.76-3.59(m, 3H), 3.42(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.22(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04(s, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.07(d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0639】

実施例528 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-メチルピリジン-2-オン528

477に対する手順に従い、DMF中の505に、ヨードメタン及びフッ化セシウムを加えて528を得た(0.077 g, 10%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.74(d, J = 2.4, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(d, J = 7.1, 1H), 7.68(dd, J = 8.4, 2.4, 1H), 7.18(d, J = 8.4, 1H), 6.67(d, J = 1.9, 1H), 6.55(dd, J = 7.1, 2.0, 1H), 5.81(d t, J = 13.1, 6.4, 1H), 4.43(t, J = 4.9, 2H), 3.46(s, 5H), 1.59(d, J = 6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 420.1(M+H)

【0640】

実施例529 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-オキセタン-3-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン529

2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを、ヨウ化ニッケル(II)、トランス-2-アミノシクロヘキサノールヒドロクロライド及びヘキサメチルジシラザンナトリウムを有するCEMマイクロ波用バイアルにおいて、3-ヨードオキセタンと反応させて529を得た。MS(ESI+) 383.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.34(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.27(dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.08(d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.76(hept, J = 6.8 Hz, 1H), 4.94(dd, J = 8.3, 5.9 Hz, 2H), 4.63(t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.37(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.31-4.20(m, 1H), 3.43(t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0641】

実施例530 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1H-ピリジン-2-オン530

128に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを2-フルオロピリジン-4-イルボロン酸と反応させて2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(2-フルオロピリド-4-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オ

10

20

30

40

50

キサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(0.60g, 30%)。MS(ESI(+)) : m/z 408.0 (M+H)

330に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(2-フルオロピリド-4-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びHClを反応させて530を得た(0.352g, 60%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) 11.62(s, 1H), 8.45(d, J=8.3, 1H), 8.12(s, 1H), 7.56(d, J=8.2, 1H), 7.45(d, J=6.8, 1H), 7.40(s, 1H), 6.64(s, 1H), 6.57(d, J=6.8, 1H), 5.84(dt, J=13.1, 6.5, 1H), 4.42(t, J=4.8, 2H), 3.48(t, J=4.8, 2H), 1.56(d, J=6.6, 6H)。MS(ESI(+)) : m/z 406.1 (M+H)

【0642】

実施例531 2-(2-イソプロピル-2H-5-メトキシメチル[1,2,4]トリアゾール-3-イル)--4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン531
工程1 : N'-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル)-N'-イソプロピル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル

0°Cで、DMF(100mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸(5.20g, 16.0mmol)及びN'-イソプロピル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(3.33g, 19.1mmol)の混合物に、DIPEA(6.93mL, 39.9mmol)次いでHATU(9.09g, 23.9mmol)を加えた。反応混合物を室温で72時間攪拌して真空中で濃縮した。得られた残存物を水で処理し、次いでDCM(x3)で抽出して組み合わせた有機物抽出を10%のクエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、その後ラインで洗浄した。有機物層を(Na₂SO₄)で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して茶色油を得た。油をジエチルエーテル(x5)で抽出し、ジエチルエーテル抽出を真空中で濃縮してペンタンで粉末化して表題化合物を薄茶色固形物として得た(6.14g, 12.7mmol, 80%)。LCMS(方法C)R_T=5.02分, [M+H]⁺=482/484。

工程2 : 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-ヒドラジド塩酸塩

メタノール(49mL)中のN'-(8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボニル)-N'-イソプロピル-ヒドラジンカルボン酸tert-ブチルエステル(6.14g, 12.7mmol)の懸濁液を、ジオキサン(12.7mL, 51.0mmol)中4NのHClで処理し、室温で0.75時間攪拌して50度に温め3時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで粉末化して表題化合物を黄茶色固形物として得た(5.14g, 12.3mmol, 96%)。LCMS(方法C)R_T=4.79分, [M+H]⁺=382/384。

工程3 : 8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-N'-(2-メトキシ-アセチル)-ヒドラジド

0°Cで、DCM(35mL)中の8-ブロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-ヒドラジドクロライド(3.5g, 8.4mmol)及びTEA(4.07mL, 29.3mmol)の混合物に、メトキシ-アセチルクロライド(1.53mL, 16.7mmol)を滴下し、反応混合物を0度で0.75時間、次いで室温で18時間攪拌した。反応物を飽和水性炭酸水素ナトリウム溶液の添加によってクエンチし、相を分離した。水相をDCM(x2)で抽出して、組み合わせた有機物抽出を10%のクエン酸溶液、次いでラインで洗浄し、次いで(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮して黄茶色固形物を得た。この固体をジエチルエーテルで粉末化して表題化合物をオフホワイト固形物として得た(2.66g, 5.86mmol, 70%)。LCMS R_T=4.64分, [M+H]⁺=454/456。

工程4 : 8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1,2,4]トリア

ゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

オキシ塩化りん(V)(26 mL)中の8-プロモ-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-2-カルボン酸N-イソプロピル-N'-(2-メトキシ-アセチル)-ヒドラジド(2.66 g, 5.86 mmol)の懸濁液を100度で18時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残存物をトルエン(x4)で共沸させ、茶色固形物を得た。固体を酢酸(26 mL)及びアンモニウム酢酸(4.51 g, 58.6 mmol)で処理して混合物を125度で1時間攪拌した。更にアンモニウム酢酸(2.31 g, 30.0 mmol)を加え、反応物を125度で2時間攪拌して、真空中で濃縮した。得られた残存物を水で希釈し、DCM(x2)で抽出して、組み合わせた有機物抽出を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄して、(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮して薄茶色固形物を得た。固体をオキシ塩化りん(V)(26 mL)で処理し、100度で24時間攪拌して、真空中で濃縮し、次いで酢酸(23 mL)及びアンモニウム酢酸(4.23 g, 55.0 mmol)で処理した。混合物を125度で1.5時間攪拌し、次いで真空中で濃縮し、トルエン(x4)で共沸させた。得られた残存物を水で希釈し、DCM(x2)で抽出し、組み合わせた有機物抽出を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、次いでブラインで洗浄し、次いで(Na₂SO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮して茶色固形物を得た。固体をメタノール/クロロホルムから再結晶化させて表題化合物を暗茶色固形物として得た(1.17 g, 2.69 mmol, 46%)。LCMS R_T = 4.97分, [M+H]⁺ = 435/437.1HNMR 400 MHz (DMSO-d₆) : 8.23(1H, d, J = 8.58 Hz), 7.36(1H, dd, J = 8.58, 2.10 Hz), 7.26(1H, d, J = 2.07 Hz), 5.72-5.71(1H, m), 4.39(2H, s), 4.35(2H, t, J = 5.02 Hz), 3.39(2H, t, J = 5.02 Hz), 3.29(3H, s), 1.49(6H, d, J = 6.59 Hz).

工程5:

IMS(15 mL)及びクロロホルム(10 mL)中の8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メトキシメチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(1.17 g, 2.7 mmol)の溶液に、水(3 mL)、ギ酸アンモニウム(1.69 g, 27 mmol)及び炭素上のパラジウム(10重量%, 350 mg)を加えた。反応混合物を50°Cで1時間加熱した。炭素上のパラジウム(10重量%, 350 mg)を加え、加熱を4.5時間続けた。更に炭素上のパラジウム(10重量%, 350 mg)を加え、反応混合物を50度で16時間加熱した。反応混合物を濾過し、固体をクロロホルムで洗浄した。濾過物を水で洗浄しDCM(2 x 20 mL)で抽出した。組み合わせた有機物抽出を、クエン酸(10%水性)、次いでブラインで洗浄し、(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィ(SiO₂, 0-50%酢酸エチル/シクロヘキサンで溶出)に課して表題化合物(456 mg)を得た。この物質の一部をRPHPLC(C18カラム、勾配50-95% MeOH/水, +0.1%ギ酸)によってさらに精製して531を得た。LCMS: R_T = 5.41分, [M+H]⁺ = 357[a d 8 2 3 9 3 3][NMR 7 2 7 1 3]¹HNMR 400 MHz (d₆-DMSO) : 8.31(1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.29-7.23(1H, m), 7.19-7.13(1H, m), 7.03(1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 5.76(1H, sept, J = 6.6 Hz), 4.40(2H, s), 4.32(2H, t, J = 5.0 Hz), 3.40(2H, t, J = 5.0 Hz), 3.30(3H, s), 1.50(6H, d, J = 6.6 Hz)

【0643】

実施例532 C-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチルアミン532

CEMマイクロ波用バイアルに、8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(1.000 g, 0.002467 mol)及び脱気N,N-ジメチルホルムア

10

20

30

40

50

ミド(12.00 mL)を加えた。混合物をN₂で十分にパージした。シアン化亜鉛(0.2897 g, 0.002467 mol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.1426 g, 0.0001234 mol)を一度に加え、バイアルに直ちに蓋をした。反応物を60Wで30分間(T_{max} = 175度)マイクロ波照射した。混合物を塩化メチレンで希釈し、飽和NH₄Clで洗浄した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物をシリカゲル上に固体として搭載し、フラッシュクロマトグラフィー(10-100% EtOAc / ヘキサン)によって精製して2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボニトリルを薄黄色固形物として得た(593 mg)。MS(E⁺SI) 352.1

テトラヒドロフラン(14 mL)中の2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルボニトリル(0.500 g, 0.00142 mol)の溶液に、0度でテトラヒドロアルミン酸リチウム(0.00569 mol, 1 M / THF, 5.7 mL)を滴下した。反応物を2時間攪拌し、H₂放出が止まるまで飽和Na₂SO₄でクエンチした。MgSO₄を加え、全体を大量の塩化メチレンで希釈し、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。粗物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中1-15% MeOH、Et₃Nでスパイク)によって精製して532を黄色固形物として得た(238 mg)。MS(E⁺SI) 356.1

【0644】

実施例533 N-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-メタンスルホンアミド533

塩化メチレン(0.902 mL)中のC-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-メチルアミン532(0.050 g, 0.14 mmol)及びトリエチルアミン(0.0235 mL, 0.169 mmol)の溶液に、メタンスルホニルクロライド(13.1 μ L, 0.169 mmol)を滴下した。反応物を室温で1時間攪拌した。水を加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して533を白色固形物として得た(24 mg)。MS(E⁺SI) 434.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.31(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61(t, J = 6.3 Hz, 1H), 7.17(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06(br, 1H), 5.76(hept, J = 6.1 Hz, 1H), 4.36(t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.17(d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.43(t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.89(s, 3H), 2.32(s, 3H), 1.52(d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0645】

実施例534 2-(2-イソプロピル-2H-5-ヒドロキシメチル[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン534
2-(2-イソプロピル-2H-5-メトキシメチル[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン531(456 mg, 1.28 mmol)及びHBr(8 mL, 48%溶液)を100度で4時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、pHを炭酸ナトリウム溶液(1 M)の添加によって~pH 8に調節した。混合物をDCM(5 x 30 mL)で抽出し、組み合わせた有機物抽出を水、次いでブラインで洗浄し、(MgSO₄)で乾燥させ、真空中で濃縮した。得られた残存物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、0-3% MeOH / DCMで溶出)に課して表題生成物を得た(246 mg, 56%)。この材料の一部を更に逆相分取用HPLC(C18カラム、勾配55-98% MeOH / 水, 0.1%ギ酸)で精製して534を得た。LCMS(方法E): R_T = 4.57分, [M + H]⁺ = 343[ad824015][73244]¹H NMR 400 MHz(d₆-DMSO) : 8.31(1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz),

10

20

30

40

50

7.29-7.23 (1H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 5.76 (1H, sept, J = 6.6 Hz), 5.35 (1H, t, OHJ = 6.1 Hz), 4.43 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.32 (2H, t, J = 5.0 Hz), 3.40 (2H, t, J = 5.0 Hz), 1.50 (6H, d, J = 6.6 Hz)

【0646】

実施例535及び536 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-3S-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン535 and 2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ピペリジン-3R-イル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン536

10

-78度でTHF(25 mL)中のリチウムジイソプロピルアミド(0.0144 mol, 2M/ヘプタン/THF/EtPh, 7.2 mL)の溶液に、THF(5 mL)中の3-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.00 g, 0.0100 mol)の溶液を滴下した。15分後、THF(10 mL)中のN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホニイミド)(4.303 g, 0.01204 mol)を加えた。反応物をゆっくり室温に温め、一晩攪拌した。反応物を0度まで冷却し、飽和NH₄Clでクエンチし、水で希釈し、ジクロロメタンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。混合物をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン)によって精製して0.933 gの5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル及び1.1234 gの5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た。

20

ジメチルスルホキシド(20.0 mL)中の8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(2.50 g, 0.00617 mol)及び酢酸カリウム(1.816 g, 0.01850 mol)の溶液をN₂で十分にパージした。ビスピナコールエステルボロネート(1.723 g, 0.006785 mol)及びジクロロメタンとの[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)の錯体(1:1)(0.504 g, 0.617 mmol)を加え、フラスコに蓋をし、85度で一晩加熱した。反応物をジクロロメタンで希釈し、セライトを通して濾過した。水を加え、溶液をジクロロメタンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物をフラッシュクロマトグラフィー(10-100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを薄黄色固形物として得た(1.564 g)。MS(ESI+)453.2

30

2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.496 g, 0.00110 mol)、5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.550 g, 0.996 mmol)及び炭酸ナトリウム(0.317 g, 0.00299 mol)を1, 2-ジメトキシエタン(5.6 mL)及び水(3.1 mL)に溶解した。反応物をN₂で十分に脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.115 g, 0.0000996 mol)を加え、反応物を80度で3時間加熱した。水及びジクロロメタンを加え、混合物をジクロロメタンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して5-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを黄

40

50

色固形物として得た(396mg)。MS(ESI+)508.2

5-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.390g, 0.768mmol)をメタノール(15mL)に溶解させた。反応物をPd/Cカートリッジを有するH-cubeで処理し、最初の処理の後、LC/MSによって完了した。粗3-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(MS(ESI+)510.3)を、塩化メチレン(1.0mL)及びトリフルオロ酢酸(1.0mL)に溶解させ(0.768mmol)、室温で30分間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。粗物を逆相HPLCによって精製し、キラルSFCで分離して14.2+16.8mg(各エナンチオマー)535及び536を純粋白色固形物として得た。MS(ESI+)410.2。

【0647】

実施例537 2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-ピロリジン-2-イル-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン537

(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)亜鉛(II)クロライド(2.75mL, 1.02mmol, 0.37M)を窒素下で10mLのマイクロ波用バイアルに加え、図4からの8-ブロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27(200mg, 0.51mmol)、Pd(OAc)₂(12mg)及びトリ-tert-ブチルホスホニウムテトラフルオロホウ酸(18mg)を加えた。反応容器に蓋をして、混合物を100度で一晩加熱した。水系ワークアップ及び濃縮により粗残存物を得て、これをDCM中のTFA(1:1混合)で処理した。室温で1時間後、溶媒を除去し、残存物を逆相HPLCによって精製して537を得た(10mg, 5%)。LCMS:382.1

【0648】

実施例538 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-2-メトキシエチルピリジン-2-オン538

実施例477における手順に従い、DMF中の505に1-ブロモ-2-メトキシエタン及びフッ化セシウムを加えて538を得た(0.005g, 3%)。¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.75(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.74(d, J=7.2, 1H), 7.69(d, J=8.2, 1H), 7.18(d, J=8.4, 1H), 6.67(s, 1H), 6.56(d, J=7.0, 1H), 5.92-5.75(m, 1H), 4.44(s, 2H), 4.08(t, J=4.8, 2H), 3.61(t, J=4.9, 2H), 3.48(s, 2H), 3.26(s, 3H), 1.59(d, J=6.5, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 464.2(M+H)

【0649】

実施例539 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-N-イソプロピルピリジン-2-オン539

実施例477における手順に従い、DMF中の505に2-ヨードプロパン及びフッ化セシウムを加えて539を得た(0.011g, 5%)。¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.75(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.87(d, J=7.3, 1H), 7.69(d, J=8.4, 1H), 7.18(d, J=8.5, 1H), 6.66(s, 1H), 6.61(d, J=7.1, 1H), 5.93-5.72(m, 1H), 5.19-4.97(m, 1H), 4.43(s, 2H), 3.48(s, 2H), 1.61(d, J=6.5, 6H), 1.33(d, J=6.8, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 448.1(M+H)

10

20

30

40

50

【0650】

実施例540 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-(2-イソプロピルオキシ)ピリジン540

実施例478の手順に従い、4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-9-イル]-1H-ピリジン-2-オン505及び2-ヨードプロパンを反応させて540を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.81(s, 1H), 8.24(d, J=5.4Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.74(d, J=8.4Hz, 1H), 7.25(d, J=5.3Hz, 1H), 7.19(d, J=8.7Hz, 1H), 5.85(dt, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 5.38-5.22(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.48(s, 2H), 1.59(d, J=6.5Hz, 6H), 1.32(d, J=6.0Hz, 6H). MS(ESI(+)): m/z 448.1(M+H)

10

【0651】

実施例541 5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1H-ピリジン-2-オン541

128に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-プロモ-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを6-フルオロピリジン-3-イルボロン酸と反応させて2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(2-フルオロピリド-5-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを得た(1.11g, 50%).¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.64(s, 1H), 8.47(d, J=8.1, 1H), 8.38(t, J=7.8, 1H), 8.12(s, 1H), 7.61(d, J=8.4, 1H), 7.49(s, 1H), 7.30(d, J=8.6, 1H), 5.84(dd, J=13.2, 6.4, 1H), 4.43(s, 2H), 3.49(s, 2H), 1.57(d, J=6.5, 6H). MS(ESI(+)): m/z 408.2(M+H)

20

330に対する手順に従い、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(2-フルオロピリド-5-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン及びHClを反応させて541を得た(1.04g, 100%).¹H NMR(400MHz, DMSO) 11.91(s, 1H), 8.37(d, J=8.3, 1H), 8.12(s, 1H), 7.92(d, J=9.8, 1H), 7.84(s, 1H), 7.45(d, J=8.5, 1H), 7.31(s, 1H), 6.43(d, J=9.6, 1H), 5.85(dd, J=12.6, 6.2, 1H), 4.40(s, 2H), 3.46(s, 2H), 1.56(d, J=6.5, 6H). MS(ESI(+)): m/z 406.1(M+H)

30

【0652】

実施例542 {1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エチル}-尿素542

8-プロモ-2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.220g, 0.000543mol)、トリブチル-エトキシビニル-スズ(0.202mL, 0.000597mol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.0190g, 0.0271mmol)の混合物をN₂で脱気した。反応物を100度で一晩加熱した。粗物を10%のHClで加水分解し、酢酸エチルで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物をシリカ上に固体として搭載し、フラッシュクロマトグラフィー(45-100%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製して1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エタノンを白色固形物とし

40

50

て得た(126mg)。MS(ESI+)369.2

メタノール(5.0mL)中の1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エタノン(0.126g, 0.000342mol)の溶液に、アンモニウム酢酸(0.140g, 0.00182mol)、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.172g, 0.00274mol)を加えた。反応物を50度で一晩攪拌した。混合物を1NのNaOHで塩基性化し、塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エチルアミンを得た。MS(ESI+)370.2。

酢酸(0.0923mL)及び水(3.45mL)中の1-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-エチルアミン(0.120g, 0.325mmol)の溶液に、水(1.0mL, 0.056mol)中のシアン酸カリウム(0.132g, 0.00162mol)の溶液を滴下した。反応物を50度で一晩攪拌し、冷却し、濾過し、低温水ですすいだ。粗物をメタノール/水中において沈殿させ、逆相HPLCにおいて再精製して542をベージュ固形物として得た(5.5mg)。MS(ESI+)413.1。¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.27(d, J=8.2Hz, 1H), 7.12(dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H), 6.98(d, J=1.4Hz, 1H), 6.47(d, J=8.2Hz, 1H), 5.83-5.68(m, 1H), 5.47(s, 2H), 4.70(p, J=7.1Hz, 1H), 4.44-4.25(m, 2H), 3.42(t, J=4.9Hz, 2H), 2.32(s, 3H), 1.52(dd, J=6.5, 1.6Hz, 6H), 1.32(d, J=7.0Hz, 3H)

【0653】

実施例543 4-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1-エチル-ピリジン-2-オン543

実施例477における手順に従い、DMF中の530に、ヨードエタン及びフッ化セシウムを加えて543を得た(0.734g, 62%)。¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.45(d, J=8.3, 1H), 8.13(s, 1H), 7.80(d, J=7.1, 1H), 7.58(dd, J=8.4, 1.9, 1H), 7.43(d, J=1.8, 1H), 6.72(s, 1H), 6.66(dd, J=7.1, 2.0, 1H), 5.84(dt, J=13.2, 6.5, 1H), 4.42(s, 2H), 3.94(d, J=7.1, 2H), 3.48(s, 2H), 1.56(d, J=6.6, 6H), 1.24(t, J=7.1, 3H)。MS(ESI(+)): m/z 434.1(M+H)

【0654】

実施例544 5-[2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-1-(2-メトキシエチル)-ピリジン-2-オン544

実施例477における手順に従い、541及び1-ブromo-2-メトキシエタンを反応させて544を得た(0.21g, 23%)。¹HNMR(400MHz, DMSO) 8.39(d, J=8.3, 1H), 8.15(d, J=2.5, 1H), 8.11(s, 1H), 7.90(dd, J=9.5, 2.7, 1H), 7.45(dd, J=8.4, 1.9, 1H), 7.32(d, J=1.9, 1H), 6.49(d, J=9.5, 1H), 5.84(dt, J=13.1, 6.5, 1H), 4.41(t, J=4.9, 2H), 4.16(t, J=5.4, 2H), 3.63(t, J=5.4, 2H), 3.46(t, J=4.9, 2H), 3.27(s, 3H), 1.56(d, J=6.6, 6H)。MS(ESI(+)): m/z 464.2(M+H)

【0655】

実施例545 2-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-

イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イル]-ベンゼンスルホンアミド545

マイクロウェーブ用バイアルに、アセトニトリル(2.0 mL)及び水(2.0 mL)中のベンゼンスルホンアミド(0.0992 g, 0.420 mmol)及び酢酸カリウム(0.124 g, 0.00126 mol)を加えた。混合物をN₂で十分にバージした。2-(2-イソプロピル-5-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.200 g, 0.442 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.0485 g, 0.0420 mmol)を加え、バイアルに直ぐに蓋をした。反応物をマイクロ波において140度で20分間加熱した。塩化メチレン及び飽和NH₄Clを加え、混合物を塩化メチレンで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して545を白色固形物として得た。MS(ESI+)482.1. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.35(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.05(dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67-7.55(m, 2H), 7.37(dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.23(m, 3H), 7.10(d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.79(hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.41(t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.46(t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 1.54(d, J = 6.6 Hz, 6H) 【0656】

実施例546 (S)-1-[2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-イルメチル]-ピロリジン-2-カルボン酸アミド546

テトラヒドロフラン(20 mL)及び水(10 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ビニル-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(0.200 g, 0.591 mmol)の溶液に、四酸化オスミウム(0.0473 mmol, 4% wt/水, 0.3 mL)、次いでメタ過ヨウ素酸ナトリウム(0.253 g, 0.00118 mol)をゆっくり加えた。混合物を室温で6時間攪拌した。反応物を飽和チオ硫酸ナトリウムでクエンチし、次いで酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。有機物層を組合せ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒドを得た。MS(ESI+)341.1

1, 2-ジクロロエタン(3.0 mL)中の2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン-8-カルバルデヒド(0.100 g, 0.294 mmol)の溶液に、L-プロリン(0.0372 g, 0.323 mmol)及び4 のモレキュラーシーブを加えた。2時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.124 g, 0.588 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、濾過し、濃縮した。粗物をテトラヒドロフラン(1.5 mL)中に再溶解させた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.409 mL, 0.00235 mol)、塩化アンモニウム(0.0628 g, 0.00118 mol)及びN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート(0.128 g, 0.000338 mol)を加え、反応物を室温で5時間攪拌した。飽和NaHCO₃を加え、混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機物層を組合せ、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物を逆相HPLCによって精製して546を白色固形物として得た(15.2 mg)。MS(ESI+)439.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO) 8.30(d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 7.24(d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.22(dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.07(d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.04(d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.88-5.77(m, 1H), 4.36(t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.85(d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.43(t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40

(d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.01-2.87(m, 2H), 2.24(dd, J = 16.3, 8.1 Hz, 1H), 2.13-1.99(m, 1H), 1.77-1.65(m, 3H), 1.55(d, J = 6.6 Hz, 6H)

【0657】

実施例547及び548 (R)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イルオキシ)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン547, 及び(S)-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イルオキシ)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン548

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

8-プロモ-2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン27、図4を参照(1.06g, 2.70mmol)、微粉碎した水酸化カリウム(303mg, 5.4mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(24.8mg, 0.027mmol)、2-ジ-t-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリ-i-プロピルピフェニル(26.0mg, 0.054mmol)の混合物を密封した管において組み合わせた。混合物を1, 4-ジオキサン(2.4mL)、水(2.4mL)に採り密封した。反応混合物を前もって加熱したバスに置き、100度で一晩攪拌した。更に2.0eqの微粉碎した水酸化カリウム、1mol%のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、2mol% 2-ジ-t-ブチルホスフィノ-3, 4, 5, 6-テトラメチル-2', 4', 6'-トリ-i-プロピルピフェニル、及び0.2mLの水及び1, 4-ジオキサンを加え100度で2時間加熱した。反応混合物をセライトのプラグを通して濾過し、真空中で濃縮し、残存物をフラッシュクロマトグラフィー(silica, 80gカラム、ISCO, 0-100%酢酸エチル/ヘプタン)によって精製して2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-ヒドロキシ1-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを黄色固形物として得た(480mg, 54%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) 9.87(s, 1H), 8.22(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 6.61(dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.41(d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.90(hept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.51-4.38(m, 4H), 1.47(d, J = 6.6 Hz, 6H).

工程2: 2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(メチルプロピオネート-2-オキシ)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン

(81mg, 0.246mmol)及び炭酸二セシウム(240mg, 0.74mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(0.95mL)に懸濁し、プロパン酸、2-プロモ、メチルエステル(55µL, 0.49mmol)で処理した。得られた反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌し、次いで水(25mL)で希釈しDCM(3x25mL)において20%のMeOHに抽出した。組み合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去してラセミ2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(メチルプロピオネート-2-オキシ)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを無色液固として得た。

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

2-(2-イソプロピル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-8-(メチルプロピオネート-2-オキシ)-4, 5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレン(102mg, 0.246mmol)を、テトラヒドロフラン(0.97mL)及び水(0.97mL)に溶解させ、1.0MのLiOH(1.23mL)の水性溶液で処理した。混合物を35°Cで一晩加熱した。更に0.55mLの1.0MのLiOHの水性溶液を加え、

混合物を35度で4時間の加熱を続けた。得られた溶液を酢酸エチル及び水性の1NのHCl間で分配し、層を分離した。水相を酢酸エチルに抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮してラセミカルボン酸、2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イルオキシ)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを薄黄色固形物として得た。

工程4:

塩化アンモニウム(52.6mg, 0.98mmol)及びN,N-ジイソプロピルアミン(85mL, 0.49mmol)を、テトラヒドロフラン(0.80mL)中のカルボン酸(98mg, 0.246mmol)の溶液に加えた。5分後、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロりん酸(103mg, 0.27mmol)を加え、周囲温度で2時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム間で分配し、層を分けた。水相を酢酸エチルに抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残存物をHPLCによって精製して2-(2-イソプロピル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-8-(1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イルオキシ)-4,5-ジヒドロ-6-オキサ-3-チア-1-アザ-ベンゾ[e]アズレンを547及び548のラセミ混合物として白色固形物として得た。LC/MS(ESI+): m/z 400(M+H). ¹H NMR(400MHz, DMSO) 8.25(d, J=8.8Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.77(dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 6.60(d, J=2.5Hz, 1H), 5.81(m, 1H), 4.66(q, J=6.7Hz, 1H), 4.36(t, J=4.9Hz, 2H), 3.40(t, J=4.9Hz, 2H), 1.54(d, J=6.6Hz, 6H), 1.45(d, J=6.6Hz, 3H)。エナンチオマーをキラルHPLCによって分け、SFC/MSによって分析した。機器: Berger Analytical SFC/MS, カラム: Chiral TechnologiesのChiral Pak AS, 4.6x100mm, 5µm粒子サイズ, 流量: 5.0mL/分, 検出: UV 254nm, 設定背圧: 120Bar, 設定温度: 40C, 移動相A: CO₂, 移動相B: MeOH, サンプルを均一濃度下で40%移動相Bで処理した, ランタイム: 3分, 547滞留時間: 0.70分, 548滞留時間0.48分。

10

20

【0658】

実施例601: p110 (アルファ)PI3K結合アッセイ

30

結合アッセイ: 最初の偏光実験を、アナリストHT96-384(Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA.)で実施した。蛍光偏光親和性測定のための試料を、偏光バッファー(10mMのトリス(pH7.5)、50mMのNaCl、4mMのMgCl₂、0.05%のChaps、及び1mMのDTT)中の20µg/mLの最終濃度で開始するp110 PI3Kの1:3段階希釈物(Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA)を、10mMの最終濃度のPIP₂(Echelon-Inc, Salt Lake City, UT.)に加えることによって調製した。室温での30分のインキュベーション時間後、それぞれ100nM及び5nMの最終濃度のGRP-1及びPIP3-TAMRAプローブを加えることによって反応を止めた。384ウェルの黒の低容量プロキシプレート(PerkinElmer, Wellesley, MA)中のロードミンフルオロフォア(ex=530nm; em=590nm)について標準的なカットオフフィルターで読み取る。蛍光偏光値をタンパク質濃度の関数としてプロットし、KaleidaGraphソフトウェア(Synergy software, Reading, PA)を使用してデータを4パラメータ式にフィットさせることによってEC₅₀値を得た。この実験はまた阻害剤での続く競争実験において使用する適切なタンパク質濃度を確立する。

40

【0659】

PIP₂(10mMの最終濃度)と合わせた0.04mg/mLのp110 PI3K(最終濃度)を、偏光バッファー中の25mMの最終濃度のATP(Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA)中のアンタゴニストの1:3段階希釈物を含むウェルに加えることによって、阻害剤のIC₅₀値を決定した。室温で30分のインキュベーション時

50

間後、それぞれ100 nM及び5 nMの最終濃度のGRP-1及びPIP3-TAMRAプロブ(Echelon-Inc, Salt Lake City, UT.)を加えることによって反応を止めた。384ウェルの黒の低容量プロキシプレート(PerkinElmer, Wellesley, MA)中のローダミンフルオロフォア($\lambda_{ex} = 530 \text{ nm}$; $\lambda_{em} = 590 \text{ nm}$)について標準的なカットオフフィルターで読み取る。蛍光偏光値をアンタゴニスト濃度の関数としてプロットし、Assay Explorerソフトウェア(MDL, San Ramon, CA.)でデータを4パラメータ式にフィットすることによって IC_{50} 値を得た。

【0660】

別法では、PI3Kの阻害を、精製した組換え酵素及びATPを1 μM の濃度で使用して放射測定アッセイにおいて決定した。式I化合物を100% DMSOに連続的に希釈した。キナーゼ反応を室温で1時間インキュベートし、反応をPBSの添加によって終了した。 IC_{50} 値を後でシグモイド用量反応曲線の当てはめを使用して決定した(可変勾配)。

10

【0661】

実施例602:インビトロ細胞増殖アッセイ

式Iの化合物の効能を、次のプロトコル(Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza等(2002) Cancer Res. 62:5485-5488)を用いた細胞増殖アッセイによって測定した:

1. 培地中に約 10^4 の細胞を含む細胞培養物(PC3、Detroit562、又はMDMB361.1)の100 μl のアリコートをし、384ウェルの不透明な壁のプレートの各ウェルに沈着させた。
2. 培地を含み細胞を伴わないコントロールウェルを調製した。
3. 化合物を実験ウェルに加え、3-5日間インキュベートした。
4. プレートを室温に約30分間平衡化した。
5. 各ウェル中に存在する細胞培養培地の体積と等しい体積のCellTiter-Glo試薬を加えた。
6. 内容物をオービタルシェーカーで2分間混合し、細胞溶解を誘発した。
7. プレートを室温で10分間インキュベートし、発光シグナルを安定化させた。
8. 発光を記録し、RLU = 相対発光単位としてグラフで報告した。

20

【0662】

別法では、細胞を96ウェルプレートに最適密度で播き、試験化合物の存在下で4日間インキュベートした。続いて、アラマブルー(商標)をアッセイ培地に加え、細胞を6時間インキュベートした後、544 nmの励起、590 nmの発光で読み取った。シグモイド用量反応曲線の当てはめを使用して EC_{50} 値を計算した。 EC_{50} なる用語は半数効果濃度を意味し、薬剤がある特定の曝露時間後にベースラインと最大との間の中間の応答を誘導する濃度である。これは薬剤の効能の指標として一般に使用される。

30

【0663】

式Iの例示的化合物の抗増殖効果を、次のものを含む様々な腫瘍細胞株に対してCellTiter-Glo(登録商標)アッセイによって測定した:

細胞株	組織型	変異状態	EC50 (μ mole) 127	EC50 (μ mole) 193	EC50 (μ mole) 375	EC50 (μ mole) 440	EC50 (μ mole) 463
AU565	乳癌	WT	0.037	0.493	0.241	1.235	0.225
BT474	乳癌	PI3K (amped)			0.428	1.634	0.638
CAL120	乳癌	WT					
CAL51	乳癌	PI3K/PTEN					
EFM19-2A	乳癌	WT					
EVSA-T	乳癌	PTEN	0.147	2.741	0.225	4.932	0.746
HCC1954	乳癌	PI3K			0.348	1.616	0.340
KPL4	乳癌	PI3K			0.151	0.338	0.103
MCF7	乳癌	PI3K					
MDA-MB -231	乳癌	K-RAS					
MDA-MB -361.1	乳癌	PI3K	0.060	0.943	1.088	2.606	0.855
MFM223	乳癌	PI3K			0.739	4.414	0.559
SKBR3	乳癌	WT				1.728	
T47D	乳癌	PI3K			0.145	0.569	0.185
Colo205	結腸癌	B-Raf					
HCT116	結腸癌	PI3K/KRAS					
KM12	結腸癌	PTEN			1.749		0.321
MDST8	結腸癌	PTEN			1.738		1.721
RKO	結腸癌	PI3K					
LN229	神経膠腫	PI3K					
U87MG	神経膠腫	PTEN			0.858		2.093
H1703	肺癌 (NSCLC)	WT					
H2122	肺癌 (NSCLC)	K-RAS			1.174	10	0.542
H520	肺癌 (NSCLC)	PTEN			0.226		0.972
537MEL	メラノーマ	PTEN					
A2058	メラノーマ	PTEN					
A375	メラノーマ	B-Raf					
IGROV1	卵巣癌	PI3K					
TOV21GX1	卵巣癌	PI3K/PTEN					
PC3	前立腺癌	PTEN			0.145	3.029	0.185

10

20

30

40

50

【0664】

実施例603: Caco-2 透過率

Caco-2 を 1×10^5 細胞/cm² でミリポア・マルチスクリーン・プレート上に播種し、20日間培養する。化合物透過性の評価を続いて実施する。化合物を細胞単層の

頂端膜側 (A) に塗布し、基底外側 (B) コンパートメントへの化合物透過を測定した。これを逆方向 (B - A) で行い、能動輸送を調べる。膜を通る化合物の透過速度の測定値である各化合物についての透過係数値 P_{app} を計算する。化合物を、確立されたヒト吸収性を持つコントロール化合物との比較に基づき低い ($P_{app} < / = 1.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) 又は高い ($P_{app} > / = 1.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$) 吸着電位に分類する。

【0665】

能動流出を被る化合物の能力の評価では、B に対する A と比較した頂端膜側側 (A) に対する基底膜側 (B) 輸送の比を決定した。 $B - A / A - B > / = 1.0$ の値が能動細胞流出の発生を示す。

【0666】

実施例 604 : 肝細胞クリアランス

凍結保存されたヒト肝細胞の懸濁液を使用する。 5×10^6 個の生存細胞 / mL の細胞密度で 1 mM 又は 3 μM の化合物濃度でインキュベーションを実施する。インキュベーション中の最終 DMSO 濃度は約 0.25% である。コントロールインキュベーションもまた細胞の非存在下で行い、非酵素的分解を明らかにする。2 組の試料 (50 μL) を、0 分、5 分、10 分、20 分、40 分及び 60 分 (コントロール試料は 60 分のみ) でインキュベーション混合物から取り除き、MeOH 含有内部標準 (100 μL) に加え、反応を終了させる。トルブタミド、7-ヒドロキシクマリン、及びテストステロンを、コントロール化合物として使用することができる。試料を遠心分離し、各時点での上清を LC-MS/MS による分析のためにプール化する。時間に対する \ln ピーク面積比 (親化合物ピーク面積 / 内部標準ピーク面積) のプロットから、固有クリアランス (CL_{int}) を次のように計算する: $CL_{int} (\mu\text{L}/\text{分}/10^6 \text{細胞}) = V \times k$ (ここで、 k は、時間に対してプロットした \ln 濃度の勾配から得た排出速度定数であり、 V は、インキュベーション体積から算出される体積タームであり、 $\mu\text{L} \cdot 10^6 \text{細胞}^{-1}$ として表される)。

【0667】

実施例 605 : チトクロム P450 阻害

式 I の化合物を、約 100 μM の最高濃度での約 10 通りの濃度で、2 組、CYP450 ターゲット (1A2、2C9、2C19、2D6、3A4) に対してスクリーニングすることができる。標準的阻害剤 (フラフィリン、スルファフェナゾール、トラニルシプロミン、キニジン、ケトコナゾール) はコントロールとして使用することができる。プレートは蛍光モードにおいて BMG Lab Technologies PolarStar を使用して読むことができる。

【0668】

実施例 606 : チトクロム P450 誘導

単一のドナーから新鮮に単離されたヒト肝細胞を、3 通りの濃度の式 I の化合物の添加前に約 48 時間培養し、72 時間インキュベートすることができる。CYP3A4 及び CYP1A2 のためのプローブ基質を、インキュベーション終了の前、30 分間及び 1 時間加える。72 時間で、細胞及び培地を取り出し、各プローブ基質の代謝の程度を LC-MS/MS によって定量化する。実験を、一つの濃度で 3 組でインキュベートした個々の P450 の誘導物質を使用することによって制御する。

【0669】

実施例 607 : 血漿タンパク質結合

式 I の化合物の溶液 (5 μM 、0.5% の最終 DMSO 濃度) を、バッファー及び 10% 血漿 (バッファー中の v/v) 中で調製する。96 ウェル HT 透析プレートを、各ウェルが半透性セルロース膜によって 2 つに分割されるように構成する。バッファー溶液を膜の一侧に加え、血漿溶液を他側に加える。ついで、37 で 2 時間にわたり 3 組、インキュベーションを行う。続いて、細胞を出し、化合物の各バッチの溶液を 2 つの群 (血漿非含有及び血漿含有) に組み合わせ、ついで血漿非含有 (6 ポイント) 及び血漿含有溶液 (7 ポイント) についての 2 セットの較正標準を使用して LC-MS/MS によって分析する。化合物についての画分未結合値を計算する。

10

20

30

40

50

【0670】

実施例608：hERGチャネル遮断

式Iの化合物は、確立されたフラックス法を使用して、hERGカリウムチャネルを安定して発現しているHEK-293細胞からのルビジウム流出を調節する能力について評価する。RbClを含む培地中で細胞を調製し、96ウェルプレートに播種し、一晚増殖させて単層を形成させる。培地を吸引し、各ウェルを $3 \times 100 \mu\text{L}$ のブレインキューベーションバッファー（低 $[K^+]$ を含む）で室温で洗浄することによって流出実験を開始する。最後の吸引後、 $50 \mu\text{L}$ の操作用ストック（ $2 \times$ ）化合物を各ウェルに加え、室温で10分間インキュベートする。ついで、 $50 \mu\text{L}$ の刺激バッファー（高 $[K^+]$ を含む）を各ウェルに加え、最終試験化合物濃度とする。ついで、細胞プレートを室温で更に10分間インキュベートする。ついで、各ウェルからの $80 \mu\text{L}$ の上清を96ウェルプレートの同等のウェルに移し、原子発光分光法によって分析する。化合物を、 $100 \mu\text{M}$ の最高濃度からの10ポイントの二組の IC_{50} 曲線（ $n = 2$ ）としてスクリーニングする。

10

【0671】

実施例609：インビボ腫瘍異種移植片

トランスジェニック実験に適した動物は、標準的な市販元から取得することができる。タコニックヌードマウス群の後ろの側腹部にMDA-MB-361.1（PI3K変異体）乳癌細胞を皮下的に移植した。マウス異種移植片に21日間毎日薬剤又はビヒクルを投与した。試験期間中、腫瘍サイズを週に二度記録した。マウスの体重もまた週2回記録し、マウスを定期的に観察した。腫瘍体積はUltra Cal-IVノギス（Model 54-10-111; Fred V. Fowler Co., Inc.; Newton, MA）を使って二次元（長さ及び幅）で測定し、エクセルv.11.2（Microsoft Corporation; Redmond, WA）を使用して解析した。腫瘍阻害グラフはKaleida Graph,バージョン3.6（Synergy Software; Reading, PA）を用いてプロットした。腫瘍体積は以下の式によって算出した：腫瘍サイズ（ mm^3 ）=（長い方の測定値 \times 短い方の測定値 $\times t^2$ ） $\times 0.5$ 。

20

Adventurer Pro AV812スケール（Ohaus Corporation; Pine Brook, NJ）を用いて動物の体重を測定した。Kaleida Graphバージョン3.6を使用してグラフを作成した。重量変化の割合は以下の式を使用して算出した：群重量変化の割合 = $(1 - (\text{最初の重量} / \text{新たな重量})) \times 100$ 。

腫瘍体積が 2000mm^3 を上回るか又は体重喪失が開始時の重量の20%以上であるマウスを、規定のガイダンスに従ってすぐに安楽死させた。

30

試験の終了時（EOS）の腫瘍増殖阻害割合（%INH）は、以下の式を用いて算出した：%INH = $100 \times (\text{ビヒクル投与動物中のEOS腫瘍平均体積} - \text{薬剤投与動物中のEOS腫瘍平均体積}) / \text{ビヒクル投与動物中のEOS腫瘍平均体積}$ 。

腫瘍発生（TI）は、試験終了時に各群に残っている測定可能な腫瘍の数を基に決定した。部分応答（PR）は、開始時の腫瘍体積と比較して腫瘍体積の $> 50\%$ かつ $< 100\%$ の減少として定義し、3つの連続した測定値について観察した。完全寛解（CR）は、開始時の腫瘍体積と比較して腫瘍体積の 100% の減少として定義し、3つの連続した測定値について観察した。データを分析し、p値はJMP統計ソフトウェア、バージョン5.1.2（SAS Institute; Cary, NC）によるダネットのt検定を使用して決定した。試験終了時の個々の腫瘍体積と平均腫瘍体積 \pm SEM値は、JMP統計ソフトウェア、バージョン5.1.2を用いて算出した。体重データは、開始時の体重 \pm SEMからの平均の変化の割合に基づいてグラフ化した。

40

【0672】

実施例610：ホスホAKT誘導アッセイ

6ウェル組織培養プレートに細胞を一晚かけてウェル当たり 5×10^5 細胞で播種した。細胞を式I化合物の EC_{80} で処理した。処理後、細胞を冷PBSで1回洗浄し、プロテアーゼ阻害剤（Roche, Mannheim, Germany）、 1mM のPMSF、及びSigma（St. Louis, MO）製のホスファターゼ阻害剤カクテル1及び2を補填したBiosource（Carlsbad, CA）製の $1 \times$ 細胞抽出バッファーで可溶化させた。タンパク質濃度の決定は

50

、Pierce BCAプロテインアッセイキット (Rockford, IL) を使用して実施した。pAkt (Ser⁴⁷³) 及び全Aktのレベルを、Biosource (Carlsbad, CA) 製のビーズキット及びLuminex Bio-Plexシステム (Bio-Rad, Hercules, CA) を使用して評価した。

【0673】

前述は、本発明の原理のみを説明するものである。更に、多くの修飾及び変更が当業者には明瞭であるため、本発明は上に記載される厳密な実施例に限られない。従って、全ての適切な変更及び均等なものが、以下の請求の範囲に定められる本発明の範囲に含まれることが考えられる。

【0674】

「含む (comprise)」、「含む (comprising)」、「含む (include)」、「含む (including)」及び「含む (includes)」という語は、本明細書及び次の特許請求の範囲において使用される場合、記載された特徴、整数、成分、又は工程の存在を特定することを意図しており、一又は複数の他の特徴、整数、成分、工程、又はその群の存在又は付加を排除するものではない。

10

【図1】

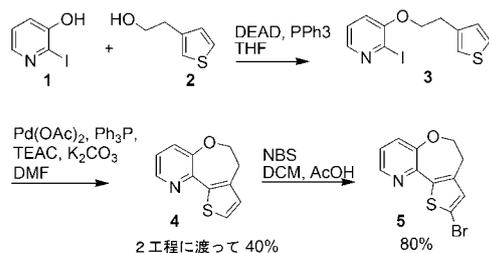


Figure 1

【図2】

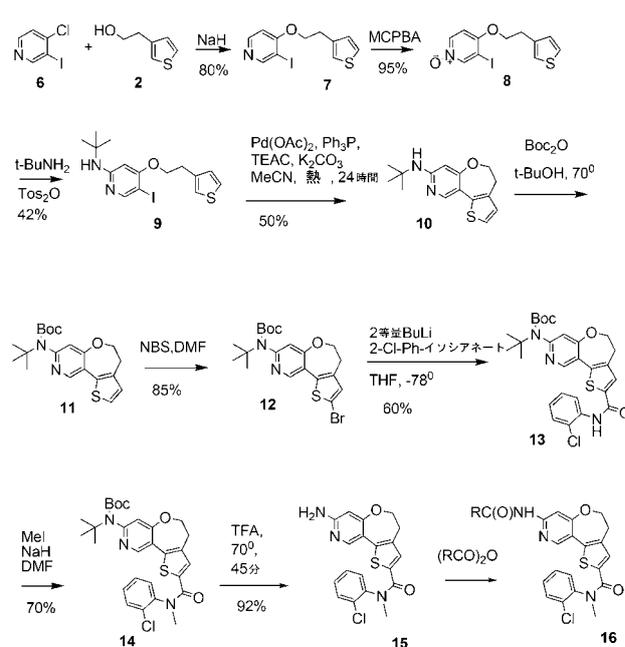
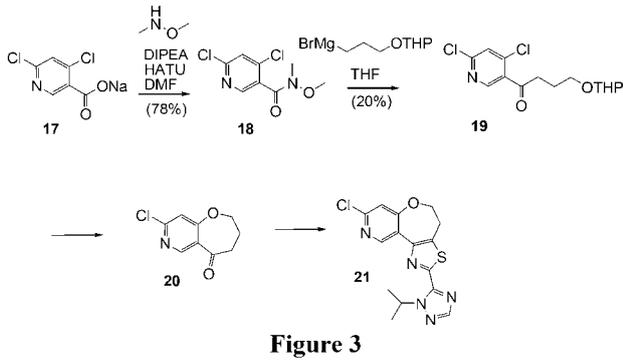
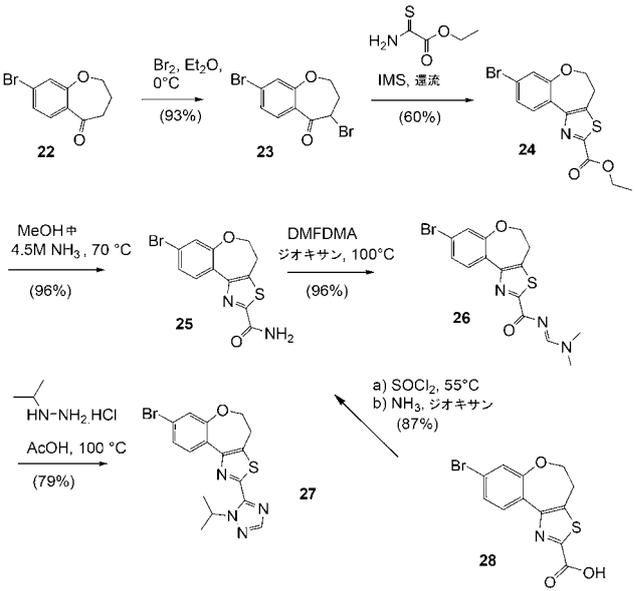


Figure 2

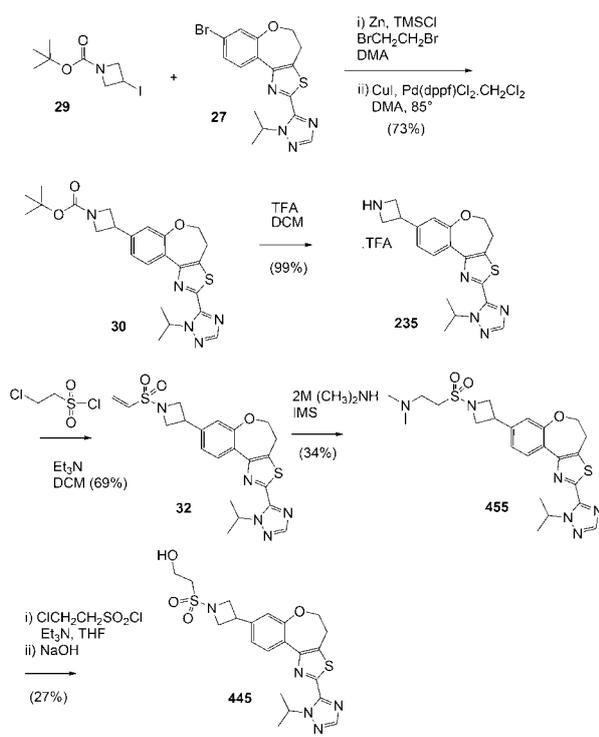
【 図 3 】



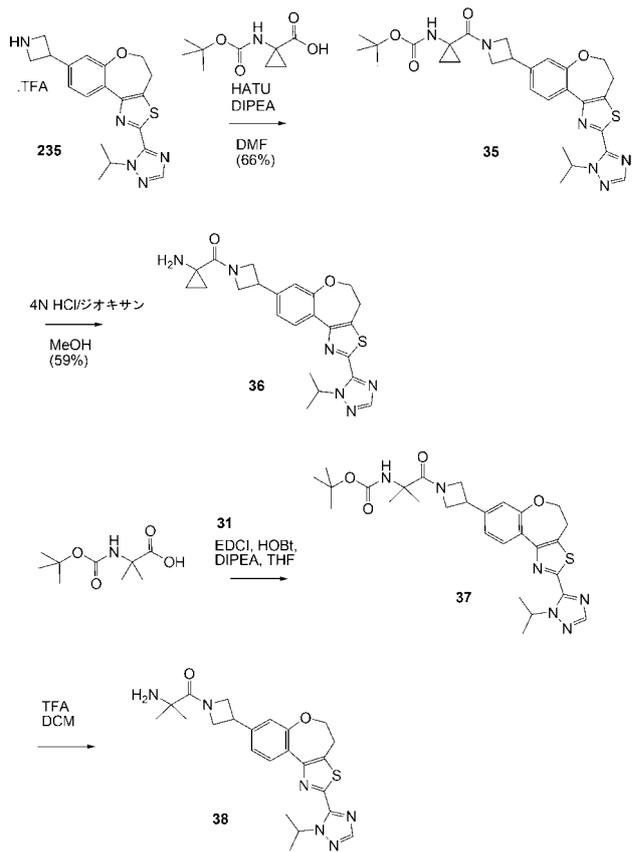
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】

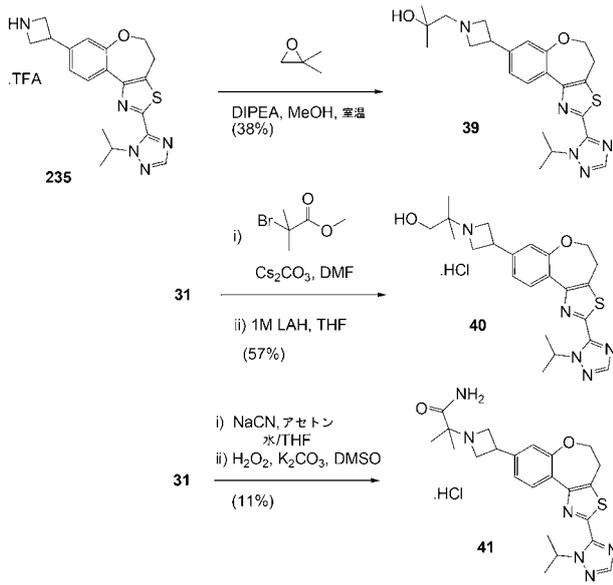


Figure 7

【 図 8 】

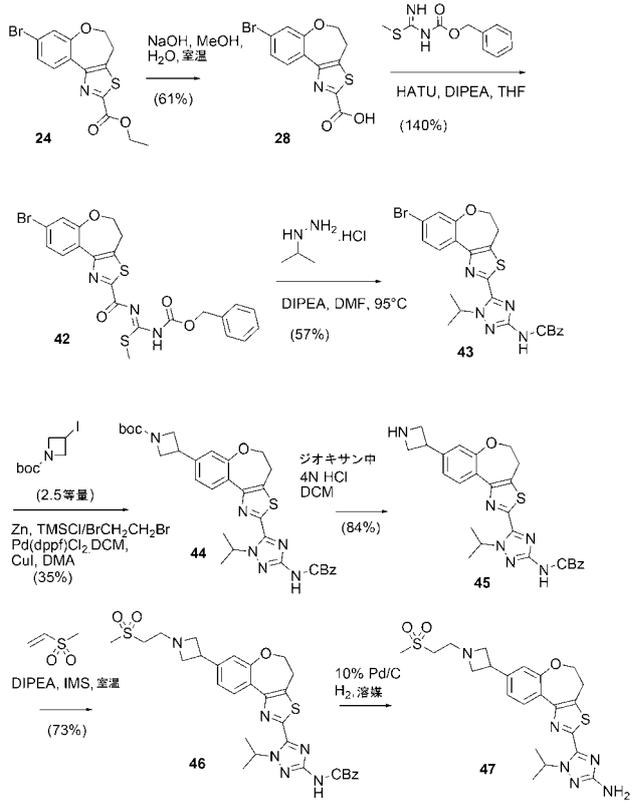


Figure 8

【 図 9 】

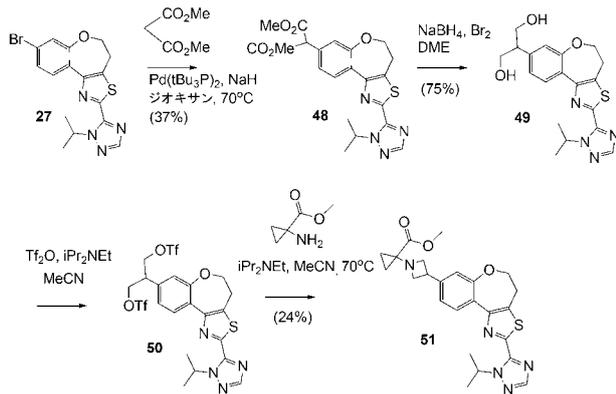


Figure 9

【 図 10 】

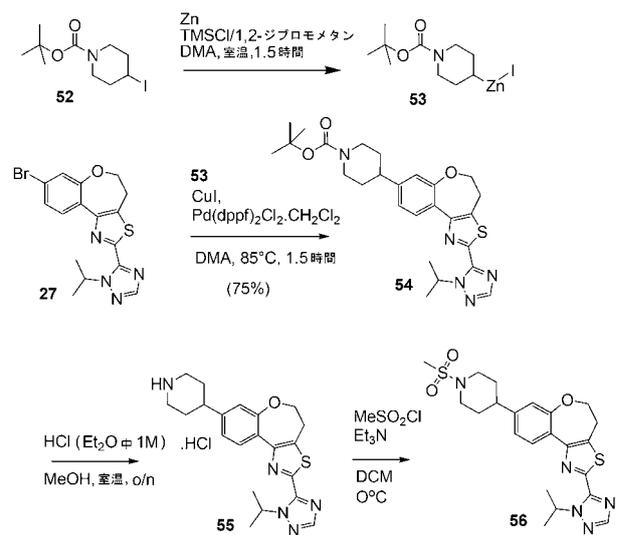


Figure 10

【 図 1 1 】

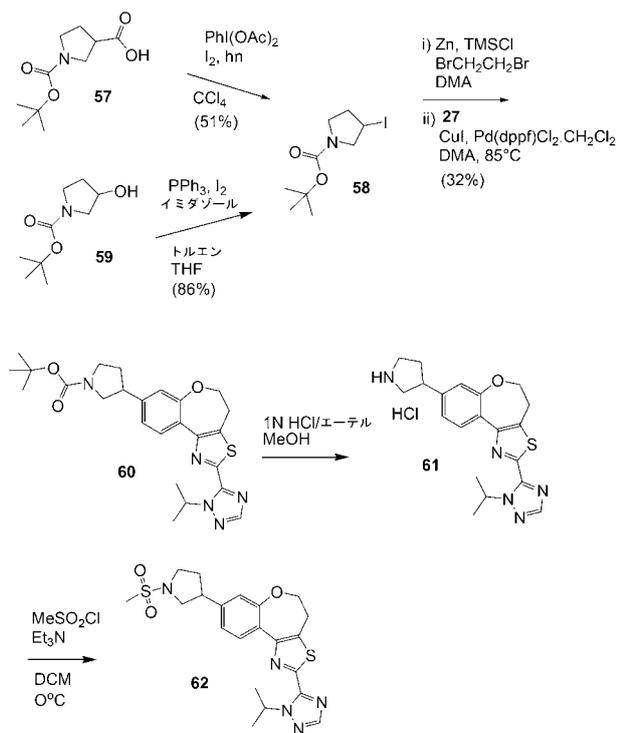


Figure 11

【 図 1 3 】

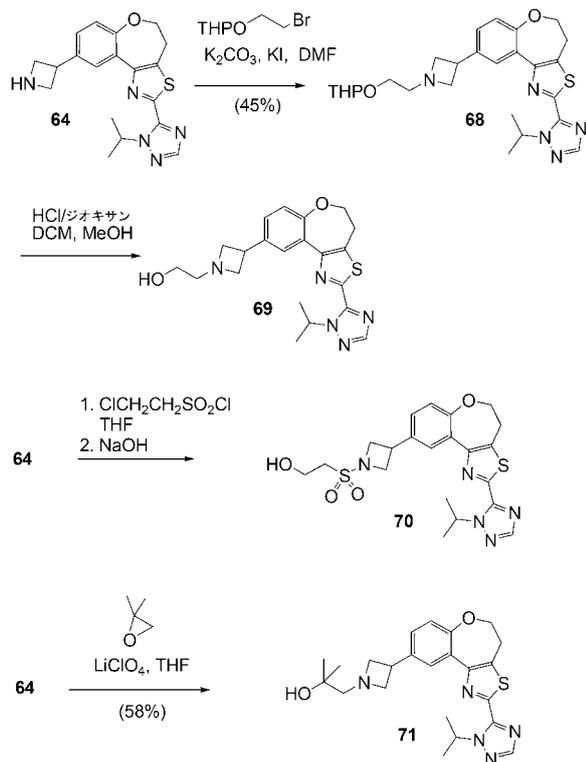


Figure 13

【 図 1 2 】

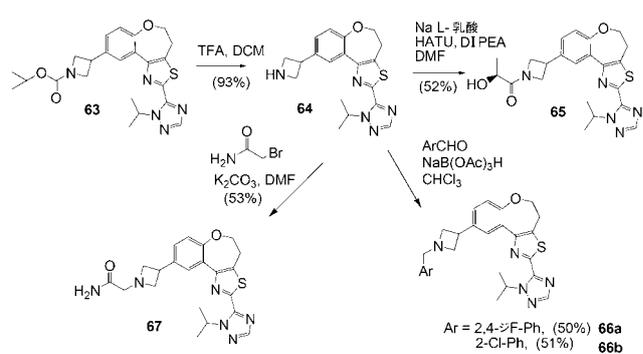


Figure 12

【 図 1 4 】

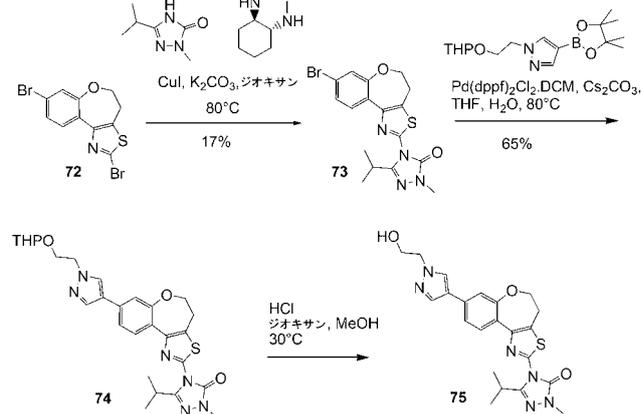


Figure 14

【 図 15 】

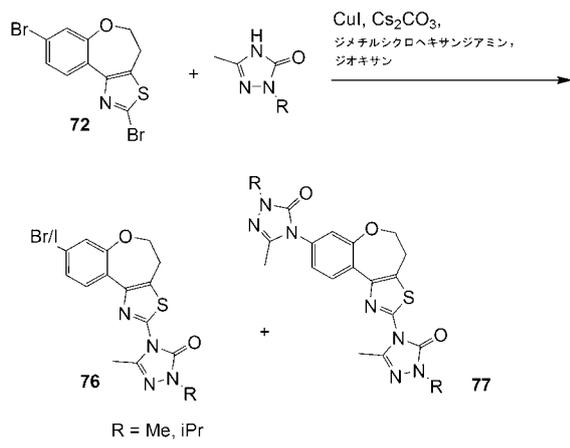


Figure 15

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 513/04	(2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
A 6 1 K 31/429	(2006.01)	A 6 1 K 31/429	
A 6 1 K 31/541	(2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4365	(2006.01)	A 6 1 K 31/4365	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/551	(2006.01)	A 6 1 K 31/551	

- (72)発明者 ドゥ, スティーヴン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ダドリー, ダネット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 フォークス, エイドリアン ジェイ.
イギリス国 スラウ パークシャイアー エスエル1 4エヌエル, バッキンガム アヴェニュー
957
- (72)発明者 ゴールドスミス, リチャード エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ヒールド, ロバート
イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,
スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ
ミティッド
- (72)発明者 ヘフロン, ティム
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 コレスニコフ, アレクサンドル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ンドゥバク, チュディ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 オリヴェロ, アラン ジー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シー/オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
- (72)発明者 プライス, スティーヴン
イギリス国 エセックス シーエム19 5ティーアール, ハーロー, フレックス メドウ,
スパイアー グリーン センター 8/9, シー/オー アージェンタ ディスカバリー リ

ミティッド

(72)発明者 ステイベン, スティーヴン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シーノオー ジェネンテック, インコーポレイテッド

(72)発明者 ウェイ, ピンクィン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー
ウェイ 1, シーノオー ジェネンテック, インコーポレイテッド

F ターム(参考) 4C071 AA01 BB01 BB05 CC01 CC11 CC21 EE13 FF06 GG10 HH17
JJ01 JJ05 JJ08 LL01
4C072 AA01 AA06 BB02 CC01 CC11 CC16 EE13 FF15 GG01 GG06
GG09 GG10 HH01 HH07 HH08 MM02 UU01
4C084 AA19 MA02 NA05 ZB261 ZB271 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 CB31 MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27
ZC20

【要約の続き】

【選択図】なし

【外国語明細書】

2014139222000001.pdf

2014139222000002.pdf

2014139222000003.pdf

2014139222000004.pdf